



Medicatieadviezen voor kwetsbare ouderen

Paul Jansen
geriater klinisch farmacoloog
Ephor

Patiëntenzorg
Onderwijs
Onderzoek



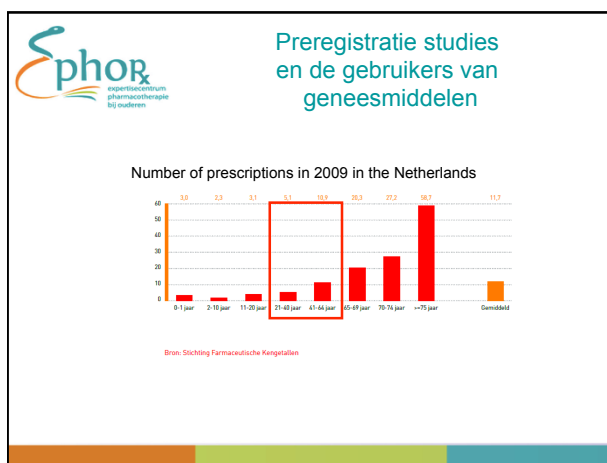
Bij voorschrijven aan ouderen maak ik het meest gebruik van:

1. De algemene informatie in het FK
2. De specifieke informatie over ouderen in het FK
3. De SmPC
4. De algemene informatie in het Informatorium M.
5. De specifieke informatie over ouderen in het Informatorium M.
6. Anders, bv kennisbank CBG, de website van Ephor



Wat doet Ephor

- Patiëntenzorg:
 - informatie voor kennisbank, Farmacotherapeutisch Kompas en Informatorium Medicamentorum
 - optimaliseren polyfarmacie: POM en STRIP
 - de STRIPassistent
- Onderwijs: Stripassistent in Pscribe/nascholing
- Registratie: meer ouderen in pre- en postregistratie studies
 - via CBG en EMA
- Website: www.ephor.nl





Stemkastvraag

- Hoeveel mensen moeten zijn bestudeerd voordat een geneesmiddel voor een chronische aandoening kan worden geregistreerd?

1. 500
2. 1000
3. 1500
4. 2000
5. 5000



aantal benodigde patiënten

Geneesmiddel voor chronisch gebruik, niet levensbedreigende aandoening

Totaal 1500 patiënten
 Waarvan 600 patiënten minimaal 6 maanden en 300 patiënten minimaal 1 jaar

> 100.000 patiënten

Vooraf fase 3

post-marketing surveillance



Probleem: Ouderen worden geëxcludeerd

- Sinds 1980 discussie over geringe inclusie van ouderen in geneesmiddelen trials. Er is vaak:
 - Leeftijdsgrens
 - exclusie wegens multimorbiditeit
 - exclusie wegens geheugenproblemen
 - exclusie wegens frailty

→ De generaliseerbaarheid is derhalve twijfelachtig



Stemkastvraag

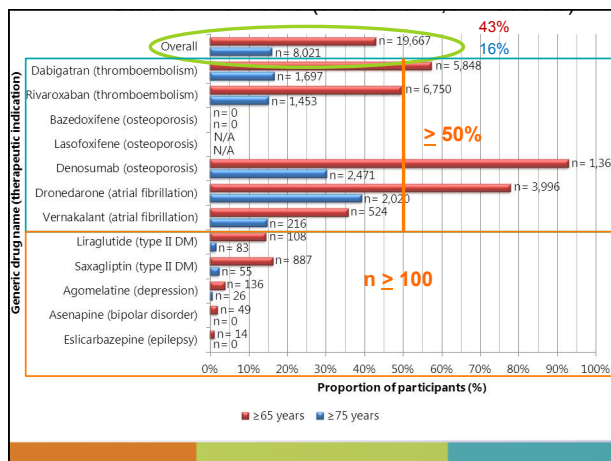
- Hoeveel ouderen moeten zijn onderzocht volgens ICH-E7 voordat een geneesmiddel voor een chronische aandoening kan worden geregistreerd?

1. 0
2. 50
3. 100
4. 500
5. 750



ICH E7 guideline (1994)

- Minimum aantal ouderen is vereist:
 - Aandoeningen specifiek geassocieerd met leeftijd:
 - ≥ 50% van de database 65+
 - Aandoeningen niet uniek, maar ook bij ouderen aanwezig:
 - ≥ 100 patiënten 65+



Boodschap

- Ouderen worden steeds beter geïncorporeerd in trials, maar...
- Gegevens over effectiviteit en veiligheid zijn vooral van toepassing op jongeren
- Is dit erg?



Benefit/risk is anders

- Belastbaarheid is anders
- Tempo is anders
- Nierfunctie wordt belangrijk
- Balans verandert
- Zenuwstelsel functioneert anders
- Dorstgevoel verdwijnt etc.



gevolg: HARM risico patiënten:

- geheugenproblemen (HR 11,9; 3,9-36,3)
- polymorbiditeit > 5 (HR 8,7; 3,1-24,1)
- verminderde nierfunctie (HR 3,1; 1,9-5,2)
- niet zelfstandig wonend (HR 3,0; 1,4-6,5)
- polyfarmacie (>5 HR 2,7; 1,8-3,9)

Leendertse et al. Arch Int Med 2008;168: 1890-6



Beschikbare informatie

- ICH E7: 100% als alles is gedaan
- in European Public Assessment rapport: circa 80%
- in SmPC: circa 55%
- in FK: circa 20%



Conclusie

- Er zijn veel gegevens beschikbaar over 65+, maar niet in de bronnen die dagelijks worden geraadpleegd door artsen en apothekers
- Er zijn weinig gegevens over patiënten ouder dan 75 jaar
- Voor de goede dosis en de bijwerkingen is de evidence vaak niet afdoende



Evidence-based Geneesmiddelenrapporten

- Marieke Huisman, Lucia van der Veen (Drugs Aging 2011;28:391-402)
- Annette van Ojik, Irene Oldenkamp, Eric van Roon
- kerngroep Ephor
- NHG, KNMP, Verenso, FK, Ouderenpsychiatrie

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Criteria samengesteld
door 58 experts

- 23 voor kwetsbare ouderen relevante beoordelingscriteria
 - effectiviteit
 - veiligheid
 - PK/PD
 - ervaring
 - gebruiksgemak.

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid/ effectiviteit	Evidence effectiviteit in geriatrische populatie Evidence effectiviteit in algemene populatie NNT/NNH
Veiligheid	Veiligheid/bijwerkingen Interactie potentieel Contra-indicaties
Farmacokinetische beoordeling	Halfwaardetijd Eliminatie afhankelijk van nierfunctie Smalle therapeutische breedte
Farmacodynamische beoordeling	Anticholinerge effecten Sedatieve effecten Orthostatische effecten Valneiging/ storing in de motiek Bloedingsrisico Effecten op cognitie Effecten op voedselinname
Ervaring	Registratie op h oofdindicatie aanwezig Advies binnen professionele behandelrichtlijnen Ervaring
Gebruiksgemak	Toedieningsvorm Doserings-frequentie

ADDIS / GRADE:
beperkt tot effectiviteit en veiligheid

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Evidence-based
geneesmiddelenrapporten

- ACE-remmers
- Bètablokkers
- Calciumantagonisten
- NSAIDs
- Opioiden
- Antipsychotica
- Anxiolytica en Hypnotica
- TCA's en SRI's
- 5-a-reductaseremmers

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Antipsychotica advies

'Antipsychotica en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij een delier

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Aripiprazol	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Beperkte ervaring; Lange t _{1/2}
Clozapine	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Wekelijks bloedbeeldcontrole noodzakelijk; NB. sterk anticholinerge effecten
	Groen	Groen: Clozapine krijgt een groen advies voor de de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie.
Haloperidol	Referentiemiddel	Evidence voor effectiviteit; Doseringsfrequentie 2dd
Olanzapine	Oranje	Evidence voor effectiviteit; NB. sterk anticholinerge effecten
Pimozide	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Groot interactiepotentieel; Lange t _{1/2}
Pipamperon	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Doseringsfrequentie 2dd; Laag interactiepotentieel
Quetiapine	Oranje	Geen evidence beschikbaar; NB. sterk anticholinerge effecten
Risperidon	Wit	Evidence voor effectiviteit; Dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min vereist
Zuclopentixol	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Laag interactiepotentieel

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Tien bètablokkers vier indicaties

- atenolol
- bisoprolol
- carvedilol
- celiprolol
- labetalol
- metoprolol
- nebivolol
- pindolol
- propranolol
- sotalol
- hypertensie
- angina pectoris
- atriumfibrilleren
- hartfalen

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Welke bètablokker is niet geregistreerd voor hartfalen?

1. atenolol
2. bisoprolol
3. metoprolol
4. nebivolol

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

hypertensie

'Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij hypertensie

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Oranje	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist Bloeddrukdalingen resulteerden, in vergelijking met placebo of geen behandeling, niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit of myocardi infarct.
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Celiprolol	Wit	
Labetalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2-3 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Nebivolol	Wit	Startdosis 2,5 mg eenmaal daags
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie

* Wit: geen positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol
Groen: positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

angina pectoris

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Celiprolol	Wit	
Labetalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 3 maal daags
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijverkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie

* Wit: geen positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

atriumfibrilleren

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 3 maal daags
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Sotalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Kan verlenging van het QT-interval en torsade de pointes veroorzaken Dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min is vereist

* Wit: geen positieve of negatieve overvegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol
Groen: positieve overvegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol
Oranje: negatieve overvegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

hartfalen

'Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij hartfalen

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Nebivolol	Wit	Startdosis 2,5 mg eenmaal daags

Sphor
expertisecentrum
farmacotheapie
bij ouderen

Conclusie

- Er is veel informatie beschikbaar over ouderen
- ...maar niet in het FK en IM
- Geneesmiddelenrapporten van Ephor brengen alle info bij elkaar met een gewogen advies (www.ephor.nl)

Onderwijs/info

Hulp bij voorschrijven

Onderzoek

PDF voordrachten
 Optimization Polypharmacy Leyden Acad 2015
 Cardiovasculaire preventie bij 80+ januari 2015

Ephors rapporten
 NSAID rapport versie 2 2014
 5-a-reductaseremmers rapport 2013
[meer Ephors rapporten](#)

Artikelen
 therapieën voor bij Osteoporose Brouwers feb 2015
 Cyrcle trial Trials 2015
[meer Artikelen](#)