

bloedspiegel, in het bijzonder bij klachten over misselijkheid, braken, anorexie of geestelijke dysfuncties.

Summary. Digoxin and age. Digoxin occupies a prominent position among the many remedies frequently prescribed for older patients. On the basis of data from the literature and personal observations on a nursing-home population, the author urges more sharply defined indications for digoxin medication, the minimum dosage possible and frequent determination of serum digoxin levels, particularly in cases showing nausea, vomiting, anorexia or mental dysfunctions.

- Bachour, G. und H. Hochrein (1975) Dtsch. med. Wschr. 100, 2417.
- Burger, A. K. C. en F. W. H. M. Merkus (1976) Ned. T. Geront. 7, 127.
- Capeller, D. von, G. D. Copeland and T. N. Stern (1959) Ann. intern. Med. 50, 869.
- Dall, J. L. C. (1965) Lancet I, 194.
- Duroziez, P. (1874) Gaz. hebdom. Sci. méd. Bordeaux 11, 780.
- Ewy, G. A., G. G. Kapiada, L. Yao, M. Lullin and F. I. Marcus (1969) Circulation 44, 810.
- Hurwitz, N. and O. L. Wade (1969) Brit. med. J. I, 531.
- Kastor, J. (1973) Amer. Heart Ass. 40, 113.
- Lely, A. H. Digitalis-intoxicatie. Staf-leu, Leiden, 1972.
- Lenègre, J. (1970) Schweiz. med. Wschr. 100, 2138.
- Rivier, J. L. (1970) Schweiz. med. Wschr. 100, 2134.
- Shapiro, S., D. Slone, G. P. Lewis and H. Jick (1969) J. chron. Dis. 22, 361.

Commentaren bij

Digoxine en leeftijd

Twee commentaren bij het voorafgaande artikel van Post, Digoxine en leeftijd. Op verzoek van de redactiecommissie schreef N. F. Muller, ziekenhuisapotheker, een korte bijdrage waarin hij in het bijzonder ingaat op de verschillende moeilijkheden die zich in de praktijk voordoen bij het hanteren van digoxinebloedspiegels als parameter van digoxine-intoxicatieverschijnselen. H. A. Nolet plaatst de bevindingen van Post in een ruimer en meer algemeen kader.

Terecht stelt *Post* in zijn artikel over digoxine en leeftijd dat wij vooral bij de oudere patiënt attent moeten zijn op het vóórkomen van intoxicatieverschijnselen bij digoxinegebruik. Een hulpmiddel hierbij kan het meten van digoxinespiegels zijn, waarbij bepaalde normwaarden worden gehanteerd. Bij het gebruiken van digoxinebloedspiegels als parameter van digoxine-intoxicatie doen zich in de praktijk echter verschillende moeilijkheden voor. Het is zelden mogelijk om binnen een

N. F. MULLER

paar dagen over de uitslag te beschikken, zodat in acute gevallen de dosering hierop niet kan worden bijgesteld. De bepaling heeft mogelijk wel zin als „screening” bij chronische therapie; men moet zich dan echter realiseren welke bezwaren kleven aan alle klinisch-chemische en -farmaceutische bepalingen, zoals de interpretatie en de betrouwbaarheid van de uitslag. Verder kost een digoxinebepaling f 30,- tot f 75,-, een uit het oogpunt van kostenbeheersing in de gezondheidszorg niet verwaarloosbaar bedrag.

Over de interpretatie van digoxinespiegels is veel geschreven. Het grootste probleem bij de beoordeling van een incidenteel bepaalde spiegel is de overlapping van de als toxisch en therapeutisch aangenomen waarden, waardoor men in feite met een spiegel tussen bijvoorbeeld 1 en 3 ng/ml alle

kanten uit kan; een veel te grove maat. De betrouwbaarheid van laboratoriumuitslagen staat de laatste tijd sterk in de belangstelling. Uit een recent onderzoek van *McCormick* en *anderen* blijkt, dat laboratoria redelijk goed de juiste uitslag benaderen wanneer de monsters digoxine worden aangeboden als test; worden echter dezelfde monsters als patiëntmateriaal aangeboden, dan blijkt de standaarddeviatie van het gemiddelde van alle gemeten waarden bij één laboratorium zelfs tot 80 procent van dat gemiddelde te kunnen oplopen. Dat betekent in dit geval dat bij een feitelijke spiegel van bijvoorbeeld 0,6 ng/ml 66 procent van de gemeten waarden zouden vallen tussen 0,2 en 1,5 ng/ml en de overige 34 procent zelfs daarbuiten! Voorwaar een droevig resultaat.

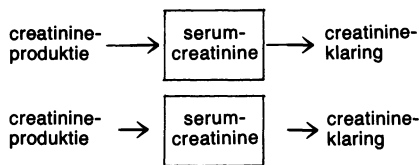
Het is om deze redenen dan ook zeer de vraag of men niet even goed op andere parameters kan afgaan, zoals psychische en lichamelijke bevindingen, zoals *Post* beschrijft. Dit laatste is van groot belang omdat digoxine met zijn smalle therapeutische breedte voor circa 80 procent onveranderd door de nier wordt geklaard. Dit betekent dat de digoxinedosering aangepast moet worden als de nierfunctie verandert en wel op geleide van de creatinineklaring, die een goede maat blijkt te zijn voor de digoxine-uitscheiding door de nier.

Nu is een creatinineklaring een moeilijk te bepalen grootheid. Voor het gemak maakt men daarom vaak gebruik van het serumcreatininegehalte. De hierbij gehanteerde normaalwaarden zijn echter zeer misleidend, vooral bij

oudere mensen. De creatinineklaring neemt af met de leeftijd, maar de endogene creatinineproductie neemt ook af door vermindering van de spiermassa. Zo kan men bij een oudere patiënt met een serumcreatinine van bijvoorbeeld 100 mmol/l denken dat zijn klaring „normaal” is, terwijl deze in werkelijkheid misschien niet meer is dan 50 procent van die van een jonge volwassene.

Schematisch is dit als volgt voor te stellen (figuur):

Figuur. Creatinineproductie, serumcreatinine en creatinineklaring.



De lengte van de pijlen is een maat voor de hoeveelheid creatinine; de omvang van het hokje geeft de grootte van de serumcreatinineconcentratie aan. Men ziet dat in beide gevallen de serumcreatinine „normaal” is, terwijl de klaring verschilt.

Om nu toch het serumcreatinine op verschillende leeftijden te kunnen relateren aan creatinineklaringen heeft *Jelliffe* een empirische formule* opgesteld. Hiermee kan men voor alle leeftijden boven de 20 jaar uit de serumcreatinine een bijbehorende klaring berekenen. Vanzelfsprekend is deze berekening een benadering van de werkelijke klaring, vooral omdat men uitgaat van één serumcreatininewaarde. Men heeft op deze wijze echter uit een eenvoudig en snel te bepalen klinisch-chemische waarde (kosten ongeveer f 8,-) een schatting gemaakt van de parameter waarmee men de dosering van digoxine kan aanpassen. Berekent men bijvoorbeeld met de formule een creatinineklaring van 60 ml/min en stelt men 120 ml/min als normaal voor een jonge volwassene, dan is in dit geval de renale klaring $\frac{60}{120} \times 80 = 40$ procent. Tel hierbij de 20 procent extrarenale klaring van digoxine op, dan komt men op een totale digoxineklaring van 60 procent. De dosis moet dan worden teruggebracht tot 60 procent van de eerder voorgeschreven dosis.

Wil men het nog eenvoudiger doen, dan kan men de renale klaring rechtstreeks relateren aan de leeftijd, door bijvoorbeeld de serumcreatinine op 100 mmol/l

te stellen, als er tenminste geen ernstige nierpathologie wordt vermoed (tabel).

Tabel. Leeftijd, creatinineklaring en percentage van 120 ml/min.

leeftijd in jaren	creatinineklaring ml/min	percentage van 120 ml/min
50	65	54
60	58	48
70	51	42
80	44	36
90	37	30
100	30	25

Uit de tabel is af te leiden hoe de dosis verhoudingsgewijs verminderd moet worden met het klimmen der jaren. Over de absolute grootte van de dosis zegt zij evenwel niets; op dit gebied bestaan nog steeds meer problemen dan oplossingen (*Editorial*).

Nut en risico van medicamenten bij oudere mensen

In zijn artikel „Digoxine en leeftijd” pleit *Post* ervoor digoxine zorgvuldiger voor te schrijven. Hij doet dit op grond van een inventarisatie van het digoxinegebruik in zijn verpleeghuis; een kwart van de gebruikers had verschijnselen die doen denken aan overdosering. Tevens haalt hij *Doll* aan, die aantoonde dat bij zeventig procent van tachtig met digoxine behandelde pa-

H. A. NOLET

tiënten het gebruik kon worden gestaakt zonder dat verergering van de decompensatio cordis optrad. In het artikel wordt benadrukt dat het moeilijk is, bejaarden rationeel met farmaca te behandelen.

Het is ieders ervaring dat geneesmiddelen, gegeven volgens geldend voorschrift en in als algemeen veilig beschouwde therapeutische doseringen, door ouderen dikwijls slecht worden verdragen. Dat farmacotherapeutische behandeling vaak ernstige gevolgen heeft blijkt uit gegevens van een onderzoek van *Hurwitz*; deze vond dat oudere mensen sterk oververtegenwoordigd waren in een grote groep patiënten die wegens nevenwerkingen van geneesmiddelen in een ziekenhuis waren opgenomen.

De gangbare doseringen zijn kennelijk niet toegespitst op de ouder wordende

mensen; het reageren verandert. Dit wordt iets begrijpelijker wanneer men de fysiologie van het verouderingsproces bestudeert: in dat proces veranderen een aantal factoren, die van belang zijn voor de verwerking van geneesmiddelen in het lichaam, ingrijpend. De resorptie van farmaca kan verminderen, waardoor bloedspiegels laag blijven. Hogere bloedspiegels gedurende een langere periode ontstaan door verminderde afbraak (onder andere door afnemende activiteit van de enzyminductie in de lever) en door verminderde uitscheiding.

Bij de uitscheiding van vele geneesmiddelen neemt de nier een centrale plaats in. Bij gezonde oude mensen blijkt de nierfunctie soms in belangrijke mate te zijn verminderd. *Koene* vermeldt een studie die in 1972 in een verzorgingstehuis in New York werd uitgevoerd. Vijfendertig gezonde personen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar en een spreiding van de leeftijd van 60 tot 93 jaar, werden onderzocht. In het onderzoek werden alleen patiënten opgenomen zonder hypertensie en zonder nierziekten of urineweginfecties in de anamnese. De gemiddelde creatinineklaring van deze patiënten bleek slechts 53 ml/minuut met een spreiding van 25 tot 95 ml/minuut. Gegeven een normale creatinineklaring van ongeveer 120 ml/minuut, betekent dit dat de glomerulaire filtratie op oudere leeftijd daalt tot waarden van veertig tot zeventig procent van normaal.

Ook de verspreiding van een farmacon in het lichaam verandert met het vorderen van de leeftijd. De affiniteit van geneesmiddel tot serum-eiwit en weefsels bepaalt in sterke mate de distributie over het lichaam en daarmee de werkzaamheid. Op hogere leeftijd treedt in de bindingen verandering op. Het serumalbumine neemt af en daarmee de totale bindingscapaciteit van het serum.

Deze daling kan directe consequenties hebben voor farmacotherapie bij bejaarden. Stoffen als fenybutazon (*Butazolidine*), etacrynezuur (*Edercin*) orale anticoagulantia en tolbutamide (*Rastinon*) zijn voor vijftien procent of meer aan serumalbumine gebonden. Alleen vrij, niet gebonden geneesmiddel is farmacologisch werkzaam. De vermindering van eiwitbinding kan enerzijds aanleiding geven tot meer vrij geneesmiddel en dus verhoogde werking, zodat soms lager gedoseerd dient te worden, zoals bijvoorbeeld met coumarinen. Anderzijds bestaat de mogelijkheid dat het genees-

* Creatinineklaring = $\frac{98 - 0,8(\text{leeftijd} - 20)}{\text{serumcreatinine}/88,5}$ ml/min.

middel sneller door de nier wordt geklaard omdat het meer vrij aanwezig is; dit is het geval met het anti-epilepticum fenytoïne (Diphantoïne).

Nog ingewikkelder is het inzicht in de farmacokinetiek aangezien door vermindering van het totaal aan lichaamswater en door fysiologische daling van het lichaamsgewicht met daarmee een verandering van het aantal receptoren, ook de weefselbinding verandert. Ondanks deze vermindering kan ook een tegengesteld effect optreden door veranderde weefselrespons. Zo zou het feit dat benzodiazepinen als diazepam (Valium) en chloordiazepoxide (Librium) bij bejaarden vaker dan bij jongere mensen ernstige cerebrale bijwerkingen geven (verwardheid, hallucinaties), kunnen wijzen op toeneming van de binding aan hersenweefsel bij ouderen. Deze bijwerking kan bij een ouder iemand al optreden na één orale dosis van 5 mg diazepam.

Het wordt ons geleidelijk duidelijker dat geneesmiddelen in gebruikelijke doseringen bij oudere mensen niet het gewenste effect sorteren of bijwerkingen veroorzaken, omdat de farmacokinetiek van een groot aantal lichaamsfuncties, die met de leeftijd kunnen veranderen, afhankelijk is. Zoals ook *Post* in zijn inleiding schrijft, is het behalve door genoemde farmacokinetische factoren bovendien extra moeilijk bejaarden juist te behandelen door het gelijktijdig voorkomen van verschillende, al of niet manifeste aandoeningen. Het geven van een medicament kan een wankel evenwicht verstoren. Oudere mensen, bij wie nogal eens een hypokaliëmie aanwezig is, kunnen door de combinatie digoxine-diureticum verhoogd gevoelig blijken voor digoxine. Door een diureticum kan een latente diabetes mellitus manifest worden of, voor de patiënt lijfelijker, het dagelijkse winkelen wordt achterwege gelaten uit vrees de mictiedrang niet tijdig te kunnen gehoorzamen. Het innemen van neuroleptica en antidepressiva kan bij prostaathypertrofie leiden tot urineretentie. En zo zijn vele voorbeelden te noemen.

Bijwerkingen treden bij ouderen niet alleen vaker op, maar ook in ernstiger mate. *Van Praag* merkt op, dat farmaca die bij jongere personen hypotensie of constipatie opwekken, bij geriatrische patiënten oorzaak kunnen zijn van een cerebro-vasculair accident of een acute intestinale obstructie.

Het presenteren van diverse klachten leidt in de praktijk nogal eens tot polyfarmacie, met daardoor verhoogde

kans op bijwerkingen en schadelijke interacties. *Offerhaus* zegt daarover wat wrang: „Een toenemend aantal oude mensen krijgt vele en veelsoortige geneesmiddelen. Hoe ouder de patiënten zijn, hoe meer middelen, hoe ingewikkelder de mengsels en de doseringsschemata, en hoe kleiner de geestelijke reserve die noodzakelijk is om al het voorgeschrevene op de juiste tijd in te nemen.” Hij vermeldt niet expliciet dat de verhoudingen vaak zoek zijn, maar dat zal zijn beleefdheid zijn.

Hoe kan de huisarts zo zorgvuldig mogelijk aan oudere mensen geneesmiddelen voorschrijven? Hiervoor is een aantal vuistregels:

- tevoren nagaan of voor de klacht van deze patiënt wel een medicament geïndiceerd is;

- tevoren voor deze patiënt met zijn gezondheidstoestand nut en risico van het medicament afwegen;

- voor te verwachten chronische medicatie met lage dosis beginnen en deze op geleide van werking en bijwerkingen geleidelijk verhogen tot de laagste effectieve dosis;

- op gezette tijden de juistheid van medicament en dosering overwegen en bij twijfel over verder nut de therapie beëindigen;

- polyfarmacie vermijden wegens verhoogde kans op schadelijke interacties en bijwerkingen;

- een eenvoudig doseringsschema geven;

- werking en bijwerkingen van het medicament kennen.

Vooraf aan kennis van en het attent zijn op de bijwerkingen schort het.

Oudere mensen zijn vaak toleranter ten opzichte van symptomen dan jongere mensen. Komt een ouder iemand die medicijnen gebruikt toch met een klacht, dan is het nuttig eerst na te gaan, of dit symptoom als bijwerking verklaard kan worden.

De meeste klachten zijn te verwachten van psychofarmaca (met name de benzodiazepinen), digoxine en de antihypertensiva.

Samenvatting. Bestudering van de fysiologie van het verouderingsproces leidt tot inzicht in de oorzaken van het feit dat geneesmiddelen, gegeven volgens geldend voorschrift en in algemeen als veilig beschouwde therapeutische doseringen, door ouderen dikwijls slecht worden verdragen. Een aantal vuistregels voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan oudere mensen

wordt gegeven. Het belang van de bloedspiegelbepaling als parameter voor een juiste instelling op digoxine wordt gerelativeerd. Gewezen wordt op de mogelijkheid de dosering bij ouderen te berekenen met behulp van een serum creatininebepaling en het resultaat te beoordelen aan de hand van psychische en lichamelijke bevindingen.

Summary. Comments on Digoxin and age. Research into the physiology of the process of senescence gives insight into the causes of the fact that aged individuals often show poor tolerance to remedies administered in accordance with the rules and in therapeutic doses generally accepted as safe. This paper outlines some rules of thumb for the prescription of remedies for aged patients. The validity of the blood concentration as a parameter for correct adjustment of the Digoxin dosage is described as only relative. It is pointed out that, for aged patients, the dosage can be calculated on the basis of a serum creatinine determination, while results can be evaluated in view of psychological and somatic findings.

Dall, J. L. C. (1965) *Lancet* I, 194.

Editorial (1978) *Lancet* II, 1288.

Hurwitz, N. (1969) *Brit. med. J.* I, 539.

Jelliffe, R. W. (1973) *Ann. intern. Med.* 79, 604-605.

Koene, R. A. P. *Aanpassing van medicatie bij verminderde nierfunctie.* Rotterdam, 1976.

McCormick, W. J. A. Ingelfinger, G. I. Isakson and P. Goldman (1978) *New Engl. J. Med.* 299, 1118-1121.

Offerhaus, L. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1741-1747.

Post, H. J. W. (1979) *huisarts en wetenschap* 22, 142-145.

Praag, H. M. van (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 533-540.