

Biologische leeftijd meer dan chronologische leeftijd? De rol van biomarkers

Biological age more than chronological age? The role of biomarkers

M.S. Slee-Valentijn¹ en dr. A.B. Maier¹

Samenvatting

Er is een prognostisch model nodig om voor een individuele oudere patiënt de haalbaarheid van een hematologische behandeling te bepalen alvorens met die behandeling wordt begonnen. Het huidig gehanteerde geriatrische assessment is een methode om de patiënt uitgebreid in kaart te brengen, maar is grotendeels gebaseerd op subjectieve uitkomstmaten. Dit artikel beschrijft toekomstige mogelijkheden voor het bepalen van objectieve biologische markers. Aan de hand van deze markers kan een uitspraak worden gedaan over de biologische leeftijd van de oudere patiënt. Deze biomarkers van veroudering kunnen potentieel van invloed zijn op behandelbeslissingen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:9-12)

Summary

There is a need for a prognostic model for individual elderly patients, to determine the feasibility of a hematological treatment, prior to starting that treatment. The currently used geriatric assessment is a method to get a generalized overview of a patient, but is mostly based on self assessment. This article addresses future possibilities for determining objective biological markers. By means of these markers the biological age of an elderly patient can be determined. These biomarkers of aging hold a potential role to influence treatment decisions.

Inleiding

Er zijn betere methoden nodig om, voorafgaand aan een hematologische behandeling voor oudere patiënten, de haalbaarheid daarvan te bepalen, zoals elders in dit tijdschrift beschreven door collega Hamaker. Momenteel wordt binnen de hematologie onder andere het vaststellen van de chronologische leeftijd gebruikt bij behandelbeslissingen. Binnen de ouderengeneeskunde wordt de biologische leeftijd gebruikt om een uitspraak te doen over de reservecapaciteit van een patiënt. In dit artikel wordt nader ingegaan op het begrip 'biologische leeftijd' en het bepalen daarvan door middel van biomarkers van veroudering. Deze biomarkers van veroudering kunnen

potentieel van invloed zijn op behandelbeslissingen in de hematologie.

Leeftijd

Binnen de ouderengeneeskunde worden 2 termen voor leeftijd gehanteerd. De chronologische leeftijd wordt bepaald door het aantal jaren dat iemand leeft sinds de geboorte. Biologische leeftijd daarentegen, doet recht aan de heterogeniteit van patiënten en tracht een afspiegeling te geven van de reservecapaciteit van dezelfde patiënt. Chronologische leeftijd en biologische leeftijd kunnen substantieel van elkaar verschillen.¹ Om de biologische

¹internist-ouderengeneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Gerontologie & Geriatrie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.S. Slee, internist-ouderengeneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Gerontologie & Geriatrie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 43 07, e-mailadres: ms.slee@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandelbeslissingen, biologische leeftijd, biomarkers, biomarkers van veroudering, chronologische leeftijd, geriatrische assessments, ouderen

Keywords: biological age, biomarkers, biomarkers of aging, chronological age, elderly, geriatric assessment, treatment decisions

Tabel 1. Overzicht huidige en toekomstige geriatrische assessments.

Geriatrisch assessment (standaard minimumonderdelen*)	Objectief assessment (potentiële onderdelen)	Assessment in HOVON 123 (studieverband)
Cognitie	Handknijpkracht	Cognitie
Depressie	4-meter-looptest	Depressie
Voedingsstatus	Balanstesten	Voedingsstatus
Functionele status	'Chair stand' Lichaamssamenstelling P16INK4a-positiviteit	Functionele status Handknijpkracht 4-meter-looptest Lichaamssamenstelling
		P16INK4a-positiviteit

*Gebaseerd op aanbevelingen van de 'International Society of Geriatric Oncology'.

leeftijd meer reproduceerbaarheid te geven dan de klinische inschatting van de arts, wordt gebruikgemaakt van geriatrische assessments.

Veroudering

Veroudering is het resultaat van levenslange accumulatie van moleculaire en cellulaire schade veroorzaakt door meerdere mechanismen die worden gereguleerd door een complex netwerk van onderhoud en herstel.² Deze verouderingsmechanismen worden bepaald door onderliggende genetische en omgevingsfactoren in combinatie met epigenetische factoren, die de verschillende expressie van genen in de cel reguleren en zo belangrijk lijken bij veroudering.²⁻⁴ Tijdens veroudering treedt een geleidelijke afname van fysiologische reserves op.^{5,6} Het is onduidelijk of er een bepaalde drempel is voor leeftijdsgerelateerde geaccumuleerde achteruitgang, waarbij verminderd orgaanfunctioneren zichtbaar wordt.⁵

Ouderen

In de medische literatuur wordt juist wel de chronologische leeftijd gehanteerd om onderscheid te maken tussen ouderen en 'niet-ouderen' (volwassenen) en geldt chronologische leeftijd ook als in- of exclusiecriteria voor studies. Een eenduidige definitie van de grens tussen oud en 'niet-oud' bestaat niet. De volgende arbitraire leeftijdsverdeling wordt vaak in de geriatrische literatuur gehanteerd; 'young old' (65-75 jaar), 'old old' (76-85 jaar) en 'oldest old' (≥ 85 jaar).⁷ In de gezondheidszorg wordt bij ouderen vaak bedoeld op de groep van ≥ 70 jaar (www.vmszorg.nl). In de geriatrische oncologie wordt ook

vaak een chronologische leeftijdsgrens van ≥ 70 jaar gehanteerd.⁸ In de HOVON 123-studie worden ouderen vanaf ≥ 75 jaar geïncludeerd. Dit algemene gebrek aan een eenduidige chronologische leeftijdsgrens ondersteunt het belang van de biologische leeftijd.

Geriatrische assessments

De uitkomsten van een geriatrisch assessment moeten leiden tot een totaalplaatje van de patiënt en daarmee tot een inschatting van de biologische leeftijd. Er kan dan een inschatting worden gemaakt of een 72-jarige vrouw biologisch bijvoorbeeld 68 jaar of 78 jaar is. In de klinische praktijk worden de uitkomsten van een geriatrisch assessment momenteel vooral gebruikt om suboptimale condities te identificeren en vervolgens te optimaliseren. Dit biedt nog onvoldoende leidraad bij behandelbeslissingen.⁹ In de toekomstige praktijk hebben hematologen bij ingrijpende behandelbeslissingen behoefte aan wetenschappelijk bewijs dat hieraan ten grondslag ligt. Waarom is het huidige geriatrische assessment tot nu toe onvoldoende in staat om ferme prognostische uitspraken te doen? Hiervoor zijn 2 belangrijke redenen. Ten eerste ontbreekt uniformiteit in de (inter)nationaal toegepaste geriatrische assessments. Ondanks de aanbevelingen van de 'International Society of Geriatric Oncology', waarin staat welke onderdelen een assessment minimaal moet bevatten, blijft de inhoud enorm variëren (zie *Tabel 1*). Deze heterogeniteit blijkt ook uit het overzichtsartikel over geriatrische assessments van Hamaker elders in dit tijdschrift. Daarop zullen wij in dit artikel niet dieper ingaan. De tweede reden die wij

zien voor het falen van geriatrische assessments om prognostische uitspraken te doen, ligt in het gebruik van hoofdzakelijk self-assessments. Self-assessment is subjectief en sociaal-wenselijke antwoorden kunnen leiden tot een vorm van 'bias'. Dit draagt bij aan de methodologische problemen die opvallen bij de tot op heden uitgevoerde studies. Het geriatrisch assessment zou gebaat kunnen zijn bij uitbreiding met meer objectieve metingen. Hier zien wij onder andere een mogelijke rol voor de biomarkers van veroudering.

Objectieve assessments

Het dagelijkse activiteitsniveau komt in vrijwel elk geriatrisch assessment aan bod door middel van vragenlijsten op het gebied van (instrumentele) algemene dagelijkse levensverrichtingen. Zoals hierboven gesteld, is het werkelijke niveau van activiteiten zeer waarschijnlijk anders dan het gerapporteerde niveau. Om een objectiever beeld van de fysieke capaciteit tot activiteit van een patiënt te krijgen, worden 'physical performance'-testen gebruikt. Deze testen bestaan bijvoorbeeld uit het meten van de knijpkracht en de 'short physical performance battery' (SPPB). Handknijpkracht (als indicator van algehele spierkracht) is een voorspeller voor mortaliteit en functionele beperkingen in een geriatrische populatie.¹⁰⁻¹² De SPPB bestaat uit een 4-meterlooptest, herhaaldelijke 'chair stands' en balanstesten. De focus ligt hierbij op de functie van de onderste extremiteiten. Deze testbatterij is uitgebreid onderzocht in verschillende oudere populaties, onder andere bij oudere AML-patiënten, en heeft een goede reproduceerbaarheid en validiteit.¹³ De SPPB heeft een voorspellende waarde voor onder andere mortaliteit, hospitalisatie en afhankelijkheid.¹⁴⁻¹⁸ Training van bijvoorbeeld hematologieverpleegkundigen voor gestandaardiseerde afname van de testen is betrekkelijk eenduidig en publiekelijk verkrijgbaar (www.grc.nia.nih.gov/branches/ledb/sppb).

Biomarkers van veroudering

Een biomarker moet reproduceerbaar zijn en is bij voorkeur gemakkelijk verkrijgbaar. Biomarkers van veroudering kunnen worden gedefinieerd als voorspeller voor het verlies van functionele reserve.¹⁹

Relatie biomarker en biologische leeftijd

Een biomarker kan worden gezien als een indicator van de biologische leeftijd; de snelheid van het verouderings-traject. Volgens het 'redundancy'-model bevat het lichaam verschillende elementen die de capaciteit hebben schade

te absorberen. De uiteindelijke uitputting van alle elementen genereert een hoge biologische leeftijd, geassocieerd met verlies van functionele reserve en mortaliteit.²⁰

Momenteel onderzochte biomarkers van veroudering bij hematologiepatiënten

Onder biomarkers kunnen bijvoorbeeld bloeddruk en 'body mass index' vallen. Ook lichaamssamenstelling, vast te stellen via CT-onderzoek, kan als biomarker worden gezien. Bij het bepalen van de lichaamssamenstelling gaat het met name om de verdeling van spiermassa ten opzichte van vetmassa. Lage spiermassa, sarcopenie, is geassocieerd met verminderde functionele capaciteit, een hoger voorkomen van dosislimiterende toxiciteit van chemotherapie en kortere overleving.²¹⁻²³ Dit is bij ouderen met name relevant, omdat bij hen een verschuiving optreedt van spiermassa naar vetmassa. Een andere biomarker voor biologische leeftijd is de expressie van de 'senescence'-marker p16INK4a, een cyclineafhankelijke kinaseremmer, in de huid. Dit kan worden bepaald door een (klein) huidbiopt. Eerder werd aangetoond dat een lagere biologische leeftijd geassocieerd is met een lager niveau van p16INK4a-positieve cellen in de huid.²⁴ Het is een potentieel prognostische marker. Andere potentiële biomarkers zijn telomeerlengte of markers van DNA-schade.¹⁹

Conclusie

Biologische leeftijd geeft een betere weergave van de reservecapaciteit van een oudere patiënt dan chronologische leeftijd. Biologische leeftijd kan worden ingeschat door een geriatrisch assessment uit te voeren. Deze assessments zijn momenteel grotendeels gebaseerd op self-assessments. De introductie van meer objectieve assessments kan een waardevolle toevoeging vormen op de klassieke geriatrische assessments. Wij zien een rol voor 'physical performance'-testen en biomarkers. De 'short physical performance battery' is een gevalideerd meetinstrument met een voorspellende waarde bij verschillende (oudere, hematologische) populaties en kan wellicht behandelbeslissingen beïnvloeden. Biomarkers van veroudering, zoals lichaamssamenstelling en p16INK4a-positiviteit, zijn geassocieerd met toxiciteit en overleving, en zullen verder moeten worden onderzocht bij een oudere, hematologische populatie.

Referenties

1. Mishra MV, Showalter TN, Dicker AP. Biomarkers of aging and radiation therapy tailored to the elderly: future of the field. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(4):334-8.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Bij oudere patiënten dient voorafgaand aan een hematologische behandeling een inschatting te worden gemaakt van de haalbaarheid van die behandeling. Hierbij kan worden samengewerkt met de internist-ouderengeneeskunde.**
- 2. Biologische leeftijd moet worden onderscheiden van chronologische leeftijd en geeft een inschatting van de reservecapaciteit van de patiënt. Probeer in de praktijk altijd een inschatting en notitie hiervan te maken.**
- 3. Een geriatrisch assessment is een methode om een inschatting van de biologische leeftijd te maken, maar is grotendeels gebaseerd op subjectieve metingen.**
- 4. Het lijkt zinvol simpele, objectieve metingen te introduceren in een geriatrisch assessment, waaronder 'physical performance'-testen en biomarkers. Deze testen kunnen door hematologieverpleegkundigen worden aangeleerd en afgenomen.**
- 5. Of biomarkers potentieel een toegevoegde waarde hebben in behandelbeslissingen in de hematologie, moet verder worden onderzocht. Er wordt gestreefd naar gemakkelijk uitvoerbare, weinig tijdrovende testen.**

- Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005;120(4):437-47.
- Kahn A, Fraga MF. Epigenetics and aging: status, challenges, and needs for the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(2):195-8.
- McGowan PO, Szyf M. Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome. *Essays Biochem* 2010;48(1):275-87.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
- Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest* 2002;25(10 Suppl):10-5.
- Carrea I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev* 2005;31(5):380-402.
- Pallis AG, Ring A, Fortpiet C, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 2011;22(8):1922-6.
- Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, et al. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist* 2012;17(11):1439-49.
- Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, et al. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5):636-41.
- Taekema DG, Gussekloo J, Maier AB, et al. Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age Ageing* 2010;39(3):331-7.
- Ling CH, Taekema D, De Craen AJ, et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ* 2010;182(5):429-35.
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121(21):4287-94.
- Freiberger E, De Vreede P, Schoene D, et al. Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age Ageing* 2012;41(6):712-21.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49(2):M85-94.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332(9):556-61.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(4):M221-31.
- Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3):314-22.
- Falandry C, Gilson E, Rudolph KL. Are aging biomarkers clinically relevant in oncogeriatrics? *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(3):257-65.
- Boonekamp JJ, Simons MJ, Hemerik L, et al. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell* 2013;12(2):330-2.
- Coronha AL, Camilo ME, Ravasco P. [The relevance of body composition in cancer patients: what is the evidence?]. *Acta Med Port* 2011;24 (Suppl 4):769-78.
- Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2920-6.
- Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2010;11(3-4):107-17.
- Waaijer ME, Parish WE, Strongitharm BH, et al. The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Aging Cell* 2012;11(4):722-5.

Ontvangen 3 september 2013, geaccepteerd 22 oktober 2013.