

Deprescribing: Deel 2

“Is het niet aan de onderzoekers bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen om te bewijzen dat polyfarmacie nuttig en werkzaam is, eerder dan aan anderen om te moeten aantonen dat polyfarmacie ongewenst is?”

Het belang van een behoedzaam voorschrijfgedrag bij kwetsbare ouderen kan niet overschat worden. Daarom volgt hier een tweede brief gewijd aan het praktisch toepassen van de principes van deprescribing. Dit keer komen protonpomp-inhibitoren, bisfosfonaten, statines en benzodiazepines aan de beurt. De redactie stelt enkele concrete maatregelen voor die te langdurig of ongewenst gebruik van deze middelen bij een oudere populatie kunnen beperken.

1 PROTONPOMP-INHIBITOREN

Het gebruik van protonpomp-inhibitoren (PPI's) bij een oudere populatie ligt hoog. Farmanetgegevens leren dat in 2013 aan ongeveer 375.000 75-plussers in totaal ongeveer 77 miljoen DDD's van een PPI werden voor-

geschreven en terugbetaald, wat wijst op een chronisch gebruik. Er waren in België in 2013 ongeveer 1450000 personen ouder dan 75 jaar, wat betekent dat ongeveer 1 op 4 van hen een PPI innam. Het lijkt aannemelijk dat dit percentage bij oudere geïnstitutionaliseerde personen, bij wie polyfarmacie eerder regel is dan uitzondering, hoger ligt.

Het indicatiegebied van PPI's omvat de behandeling van gastroduodenaal ulcus (na eradicatie van *H.pylori* heeft verdere behandeling geen zin), de preventie van ulcera bij risicopatiënten (waartoe ouderen kunnen gerekend worden) bij de toediening van NSAID's (en soms ook van chronisch laag gedoseerd acetylsalicylzuur), bij behandeling van refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Oudere personen vertonen wel vaker ernstiger vormen van refluxoesofagitis waarbij de klachten vaak niet correleren met de ernst van de ontsteking! Dyspepsie zonder reflux is geen indicatie. Het nut van PPI's bij inname van acetylsalicylzuur staat ter discussie. In het WZC-Formularium wordt het gebruik van acetylsalicylzuur aan lage dosis aangeraden voor de cardiovasculaire profy-

laxe bij angor, de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten en bij perifeer arterieel lijden. Deze indicatiestelling is op evidentie gebaseerd en strikt, in vergelijking met het bredere indicatiegebied zoals in diverse richtlijnen i.v.m. cardiovasculaire preventie wordt voorgesteld. Deze cardiovasculaire risicobepaling is vaak op de Framingham-score gebaseerd. Steunend op Framingham-studiegegevens kan enerzijds het cardiovasculaire risico worden berekend en anderzijds ook het risico op gastro-intestinale problematiek door gebruik van (laag gedoseerd) acetylsalicylzuur, afhankelijk van een reeks risicofactoren (<http://servidor.lya2.es/calculadora/pagl.php?idioma=2>). Op basis van deze berekening, waarbij rekening wordt gehouden met risicofactoren zoals leeftijd, bloeddruk, aanwezigheid van diabetes enz., kan advies gegeven worden over het nut van het toevoegen van een PPI aan de behandeling met acetylsalicylzuur. Dit advies is echter grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek en moet met de nodige omzichtigheid benaderd worden. Kortstondig gebruik van PPI's brengt weinig ongewenste effecten met zich

mee. Nausea, diarree, hoofdpijn en huidrupties kunnen optreden². Langdurig gebruik van PPI's echter houdt mogelijk ernstiger risico's in. Zo is er een verhoogde frequentie van osteoporotische fracturen vastgesteld³. PPI gebruik wordt ook in verband gebracht met optreden van Clostridium difficile-infecties^{4,5} en misschien ook van Campylobacter jejuni-infecties.⁶ Op basis van observationeel onderzoek wordt ook gesteld dat er, meer bepaald bij kwetsbare ouderen, een verhoogd risico is van streptokokken pneumoniën^{7,8}. Hypomagnesiëmie kan eveneens voorkomen bij inname van PPI's, een potentieel gevaarlijk ongewenst effect in het bijzonder bij gebruikers van diuretica en/of digoxine⁹. Ook werd een verband aangetoond tussen langdurig gebruik van PPI's en (te) lage spiegels van vitamine B12¹⁰.

Deze mogelijke risico's zijn voldoende argumenten om, indien er geen duidelijke indicatie meer aanwezig is, langdurig gebruik van PPI's te vermijden. Plots stoppen met PPI-gebruik kan een 'rebound' zuurreflux uitlokken. Het fysiologisch mechanisme dat hierachter schuilt is gekend maar de klinische implicaties ervan zijn zeer onduidelijk: er is niet aangetoond dat personen met gastro-oesofagale reflux hiervan symptomen vertonen¹¹. Nochtans wordt dit verschijnsel vaak aangegrepen als argument om de behandeling gewoon verder te zetten, ook als de indicatie niet meer aanwezig is.

Uit onderzoek is gebleken dat PPI's behoren tot die geneesmiddelen die bij een medicatiereview het vaakst worden stopgezet¹².

In een systematisch literatuuroverzicht werd strategieën om het gebruik van PPI's te stoppen onderzocht¹³. Uit dit overzicht bleek dat het mogelijk is om (afhankelijk van het onderzoek) bij 14 tot 64% van de PPI-gebruikers de inname van PPI te stoppen zonder toename van klachten of symptomen. De methodologie van de in totaal 6 bijeengebrachte onderzoeken was zeer heterogeen. Er waren 3 RCT's waar-

van 2 dubbelblind, de andere onderzoeken waren geen gerandomiseerde, gecontroleerde trials. Net bij deze onderzoeken bleek het percentage 'stoppers' het hoogste. De afwezigheid van een controlegroep maakt het moeilijk om de waarde van de bekomen resultaten te beoordelen. In twee studies werden ook de mogelijkheden van een dosisreductie nagegaan: dit bleek mogelijk bij 30 tot 50% van de PPI-gebruikers. De auteurs van dit literatuuroverzicht komen tot het besluit dat stoppen met PPI's mogelijk is bij een substantieel aantal gebruikers. Ander eerstelijns onderzoek kon aantonen dat een meerderheid van de patiënten lijdend aan gastro-oesofageale reflux kan overgeschakeld worden van dagelijks gebruik naar een regime van 'on-demand' behandeling, zonder dat de symptoomcontrole of levenskwaliteit in het gedrang komt¹⁴. Uit een ander onderzoek uit de eerste lijn, bij patiënten die geen endoscopische afwijkingen vertoonden en milde klachten van reflux vertoonden, bleek dat door af te bouwen uiteindelijk stoppen met inname van een PPI bij een belangrijk percentage (35 tot 44%, afhankelijk van de interventie) van de ingesloten patiënten mogelijk is¹⁵.

Besluit

PPI's worden vaak chronisch gebruikt bij een oudere populatie. Dit is niet geheel zonder risico. Indien er geen indicatie (meer) bestaat voor het gebruik, kan de toediening worden gestopt, bij voorkeur door de dosis af te bouwen. In andere gevallen is het bij asymptomatische patiënten te verantwoorden om te zoeken naar een zo laag mogelijke dosis of eventueel naar 'on demand' toediening over te stappen. De kans dat het middel helemaal kan gestopt worden blijkt niet te verwaarlozen. Het afweigen van de voordelen t.o.v. mogelijke ongewenste effecten die kunnen optreden bij langdurig gebruik kan bepalend zijn in het al dan niet verderzetten van de behandeling.

2 MIDDELEN VOOR DE BEHANDELING VAN OSTEOPOROSE

De enige duidelijke indicatie voor een preventieve osteoporosebehandeling is een eerdere broosheidsfractuur¹⁶. Van alle preventieve behandelingen zijn deze met bisfosfonaten het best onderzocht. Het zijn tot op heden ook de meest gebruikte middelen.

Er is onduidelijkheid over hoe lang een behandeling met bisfosfonaten, eens opgestart, dient verder gegeven te worden. Uit gegevens van grote RCT's blijkt dat een behandeling van 3 tot 4 jaar effectief is in het verminderen van het risico van zowel niet-vertebrale als vertebrale fracturen bij osteoporotische vrouwen¹⁷. Op basis van consensus wordt een behandeling van 5 jaar geadviseerd. We mogen ook niet uit het oog verliezen dat de evolutie van de BMD geen maatstaf is om het effect van een behandeling te beoordelen, noch om het eventueel verderzetten ervan te verantwoorden. Er zijn weinig gegevens die een behandeling langer dan 5 jaar rechtvaardigen¹⁸. We beschikken over de gegevens van enkele extensiestudies. Dit zijn onderzoeken die oorspronkelijk voor een kortere periode waren opgezet, maar waaraan een verlengstuk is toegevoegd. Er is de FLEX-studie, waarbij postmenopauzale vrouwen, die gemiddeld reeds 5 jaar alendroninezuur hadden ingenomen, nog eens gedurende 5 jaar ditzelfde product of placebo innemen¹⁹. De HORIZON-studie ging van hetzelfde principe uit maar dan voor kortere periodes: hier werd 3 jaar behandeling met zoledroninezuur gevolgd door een behandeling met hetzelfde middel of met placebo²⁰. Tot slot is er de VERT-MN studie waarbij risedroninezuur tot 7 jaar wordt gebruikt²¹. Dit is echter een kleine studie waaruit weinig significante informatie te halen valt.

Bij analyse van de grotere FLEX en HORIZON-extension studies, gebruikmakend van een samengesteld

eindpunt dat zowel vertebrale als niet-vertebrale fracturen omvat, blijkt er weinig winst uit een behandeling met bisfosfonaten langer dan 5 jaar. De FLEX en HORIZON-extension studies hanteerden veranderingen in BMD als primaire eindpunten. In de FLEX-studie werd een daling van het aantal symptomatische vertebrale fracturen vastgesteld, bij de HORIZON-studie alleen bij de radiologisch vastgestelde vertebrale fracturen. In geen van beide studies was er een vermindering van niet-vertebrale fracturen. Deze extensie-onderzoeken (met veel minder deelnemers dan de oorspronkelijke onderzoeken) waren underpowered om het effect op het aantal fracturen vast te stellen, zo dat elke conclusie op dat punt speculatief is. Ook kunnen door methodologische beperkingen geen subgroepen geïdentificeerd worden die eventueel wel baat zouden kunnen hebben bij een behandeling die langer dan 5 jaar duurt, ook al wordt door onderzoekers de indruk gewekt dat een behandeling bij personen met een T-score lager dan -2,5 t.h.v. van de femurhals na 5 jaar behandeling met een bisfosfonaat geschikte kandidaten zijn om een verder behandeling ter preventie van vertebrale fracturen, te verantwoorden²². We kunnen echter besluiten dat er geen doorslaggevende argumenten zijn om een behandeling met bisfosfonaten langer dan 5 jaar aan te bevelen. Overigens is een dergelijke behandeling niet zonder risico. Spier-, bot- en gewrichtspijnen die ernstig kunnen zijn komen frequent voor. Buikpijn, dyspepsie, diarree of obstipatie zijn andere ongewenste effecten. Geveesd zijn de letsels (ontsteking, ulcus, stenose) aan de slokdarm die vooral kunnen optreden bij het niet naleven van de voorzorgsmaatregelen bij inname. Osteonecrose komt zeer zelden voor bij de behandeling van osteoporose met bisfosfonaten, maar is zeer ernstig. Atypische femurfracturen zijn beschreven in het bijzonder bij langdurig gebruik. Tot slot zijn deze mid-

delen gecontra-indiceerd bij een GFR < 30ml/min²³.

We mogen ook niet uit het oog verliezen dat verdere inname van bisfosfonaten bij personen met een beperkte levensverwachting moeilijk te verantwoorden is, net zoals gebruik van deze preparaten bij personen met slikmoeilijkheden of waarvan de inname niet op een veilige manier kan plaatsvinden.

Besluit

Nazicht van de behandelingsduur van bisfosfonaten kan volstaan om te oordelen of er voor een patiënt nog een reden bestaat om deze behandeling verder te zetten. Indien het middel 5 jaar is ingenomen kan, in overleg met patiënt en eventueel naastbestaanden, geadviseerd worden verder toediening stop te zetten.

3 STATINES

Bij personen ouder dan 75 jaar is de rol van statines in primaire preventie onduidelijk²⁴ en zijn de bewijzen van werkzaamheid in secundaire preventie beperkt^{25,26}. In het WZC-Formularium wordt het gebruik van een statine in de secundaire preventie aanbevolen, bij personen jonger dan 80 jaar met een 'goede' levensverwachting. Over het nut van het opstarten van statines bij personen ouder dan 80 jaar bestaan geen RCT's, en is het dus ook niet mogelijk om hierover een uitspraak te doen.

Daarnaast kan men niet alle statines over één kam scheren. De producten die een krachtiger effect hebben op het verlagen van LDL-cholesterol (rosuvastatine, atorvastatine) of hoge dosissen van de andere, minder krachtige statines dragen een hoger risico van ongewenste effecten met zich mee. Dit blijkt bv. uit observationeel onderzoek voor wat het optreden van musculoskeletale pijn aangaat²⁷. Oudere personen in het bijzonder zouden een hoger risico op dergelijke en an-

dere (zoals het uitlokken van diabetes) ongewenste effecten vertonen^{26,28}.

Zoals bij alle geneesmiddelen die in het kader van preventie worden gebruikt is de verwachte levensduur een cruciale factor bij het beslissen om een behandeling te starten of verder te zetten. Naast deze moeilijk te beantwoorden vraag is het van belang een inschatting te maken van wanneer het gunstige effect van een interventie zich begint te manifesteren²⁹. Dat het berekenen van deze 'time to benefit' geen sinecure is blijkt uit het gegeven dat bij vele RCT's, het onduidelijk is vanaf wanneer het gunstige effect zich begint af te tekenen. Een manier om hiervan toch een inschatting te maken kan men volgens sommige auteurs halen uit de mediane follow-up tijd van een onderzoek³⁰. Anderen hanteren hiervoor een andere methode, eveneens rekening houdend met de 'time to harm', dit is de termijn binnen de welke men zich aan ongewenste effecten ten gevolge van een actieve tussenkomst mag verwachten³¹. Deze aanpak lijkt te verkiezen, ware het niet dat het bepalen van de 'time to harm' evenveel problemen kan stellen als het bepalen van de 'time to benefit'. Immers, sommige nadelen van een behandeling zullen zich soms pas na lange tijd manifesteren en treden vaak niet op of worden onderbelicht tijdens de onderzoeksduur van een RCT.

In de eerste plaats moeten we oog hebben voor levenskwaliteit³². De individuele voorkeur van de patiënt speelt een belangrijke rol in het maken van een keuze.

Besluit

De beslissing om het gebruik van statines verder te zetten of op te starten is in hoge mate afhankelijk van de te verwachten levensduur. Levenskwaliteit moet echter de eerste bekommernis blijven. Het is onmogelijk om hierbij concrete aanwijzingen te geven vermits het hier om een zeer individuele afweging gaat. Het ver-

derzetten van een behandeling met statines en a fortiori het opstarten ervan bij personen met een beperkte levensverwachting lijkt zinloos. Het is aan de betrokken patiënt, zijn/haar omgeving en de zorgverleners om aan de term beperkte levensverwachting en de relatie tot levenskwaliteit een concrete invulling te geven.

4 BENZODIAZEPINES

Uit het PHEBE - onderzoek (2006), dat ons de meest recente cijfers geeft over chronisch geneesmiddelengebruik in Woon- en Zorgcentra (WZC), bleek dat het chronische gebruik van psychotrope middelen in Belgische WZC zeer hoog is: 68 % van de residenten neemt een benzodiazepine en/of een antipsychoticum, 52% een benzodiazepine, 46 % een antidepressivum en 33 % een antipsychoticum. We hadden het eerder over maatregelen om het gebruik van antidepressiva en antipsychotica te minimaliseren en af te bouwen. Ook het gebruik van benzodiazepines waarvan de risico's bij een oudere populatie uitgebreid zijn beschreven en waarvan blijkt dat de voordelen niet opwegen t.o.v. de nadelen³³ komt in aanmerking voor een kritische aanpak.

Benzodiazepines worden vooral gebruikt bij de behandeling van angst en slaapstoornissen. Bij de behandeling van angststoornissen zijn benzodiazepines geen eerste keuze³⁴. Indien ze toch worden voorgeschreven is alleen kortdurend gebruik aanbevolen. Bij ouderen komt, zoals in het WZC-Formularium wordt voorgesteld, lorazepam in aanmerking. Ook bij de aanpak van slaapstoornissen kan het gebruik van benzodiazepines alleen als een noodoplossing aanzien worden. Slapeloosheid kan o.a. ook door de tussenkomst van een referentverpleegkundige gunstig beïnvloed worden, zonder dat hiervoor medicatie noodzakelijk is³⁵. Het Formularium

kiest geen geneesmiddel voor de behandeling van slaapstoornissen. Sommige experts stellen, indien dan toch voor een geneesmiddel wordt gekozen, dat een product zoals lorazepam, omdat het een gering halfleven heeft en de eliminatietijd bij ouderen niet verandert, een tijdelijke uitkomst kan betekenen³⁶.

Elk voorschrift voor een benzodiazepine voor een oudere persoon kan als een vorm van ongepast voorschrijven aanzien worden, zeker indien er sprake is van langdurig gebruik en als het gaat om producten met een lang halfleven³⁷. Pogingen tot afbouwen zijn dan ook ten zeerste aan te bevelen.

Een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse³⁹ onderzocht verschillende interventiemethodes bij het afbouwen van langdurig benzodiazepinegebruik bij ouderen. De auteurs van deze methodologisch goed onderbouwde meta-analyse, stellen dat een door arts en/of psychotherapeut begeleide afbouw als eerste maatregel in aanmerking komt. Uit pragmatische overwegingen echter kunnen andere maatregelen zoals bv. 'minimale' interventies (zoals een brief naar de gebruikers of informatieve bijeenkomst van een grote groep gebruikers) als zinvol beschouwd worden. Een recent literatuuroverzicht dat zich richt op de aanpak van klachten die kunnen optreden door het stoppen met benzodiazepines bij oudere personen bevestigt deze gegevens³⁹ en wijst op het nut van psychotherapeutische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, psychologische counseling, relaxatieoefeningen en psycho-educatie. Deze psychotherapeutische tussenkomst kan een drievoudig doel dienen: het beheersen van (ontwenning)symptomen, het voorkomen van herval en het behandelen van de onderliggende aandoening, voor zover die aanwezig is, die verantwoordelijk is voor het benzodiazepinegebruik⁴⁰. Een onderzoek bij een groep niet-residentiële ouderen toonde aan dat indien de regelmatige gebruikers van benzodiazepines

de kans krijgen om op basis van informatie uit een gepersonaliseerde folder hierover het gesprek aan te gaan met hun arts of apotheker, er een significant grotere kans bestaat dat dit gebruik wordt stopgezet of verminderd, in vergelijking met een groep die 'gewone zorg' krijgt⁴¹. Dat een 'minimale' interventie niet alleen werkzaam is, maar ook duurzaam effect geeft blijkt uit een vervolgonderzoek⁴² na tussenkomst via een brief bij langdurig benzodiazepinegebruikers. Hier bleek dat de meerderheid van de patiënten die met inname van benzodiazepine waren gestopt (ongeveer 1 op 4), dit na 10 jaar nog volhield. De deelnemers van dit eerstelijns onderzoek waren gemiddeld 70 jaar oud op het einde van de follow-up periode.

De haalbaarheid van maatregelen bij residentiële ouderen waarbij de hulp van psychotherapeuten moet worden ingeroepen is wegens praktische bezwaren vermoedelijk niet groot. Meestal ontbreken de middelen om op regelmatige basis beroep te doen op de diensten van een psychotherapeut of zorgverlener die voor een goede opvolging kan zorgen. Daarnaast vragen de meeste interventies de actieve medewerking van de betrokken patiënten, die daar vaak niet toe in staat zijn. De ervaring toont ook de niet geringe druk van de omgeving op de behandelende arts om het benzodiazepinegebruik te laten zoals het is. Verschillende schema's voor het afbouwen van chronisch benzodiazepines worden voorgesteld. Een eenvoudig systeem is om de gebruikte dosis om de twee weken met 25% te verminderen, of om in het begin (de eerste weken) af te bouwen met 25% per week en nadien die dosis wekelijks met telkens 10% te verminderen⁴³. Voor de werkzaamheid van deze en andere schema's van afbouw bestaat nauwelijks bewijs, alleen de opinie van experts. Welk systeem van langzaam afbouwen men ook toepast, het blijft belangrijk om oog te hebben voor eventuele ontwenningverschijnselen

KORT NIEUWS

zoals 'rebound' angst, rusteloosheid, tremoren, zweetbuien, slapeloosheid of epileptische insult. Indien deze tekenen optreden wordt verder afbouwen best tijdelijk onderbroken, desnoods wordt de dosis tijdelijk weer wat opgedreven en moet het tempo van verder afbouwen vertraagd worden.

Besluit

Het afbouwen van het gebruik van benzodiazepines is mogelijk, maar voorafgaand moet eerst in dialoog worden gegaan met de patiënt en zijn/haar omgeving. Correcte informatie over de nadelen van deze behandeling vormt de basis voor succes bij het afbouwen. Idealiter wordt de hulp van psycholoog of psychotherapeut ingeroepen om de kans op slagen en definitief stoppen te verhogen, maar eenvoudige kleine interventies (info-folder en persoonlijk overleg met de patiënt) zijn het overwegen waard.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

ANTIBIOTICA BIJ PERSONEN MET DEMENTIE IN EEN WZC: TE FREQUENT EN SLECHT GEKOZEN

In de inleiding op het hoofdstuk 'Infectieziekten' van het WZC-Formularium benadrukken wij het verhoogde risico op het opduiken van multiresistente kiemen tegen antibiotica bij ongeschikt gebruik van antibiotica in wooncentra en in woonzorgcentra.

Bijna één WZC-bewoner op 5 in Frankrijk is drager van MRSA (meticillineresistente Staphylococcus aureus [Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé www.anaes.fr]). Dit cijfer wordt ook in België vastgesteld¹. In de VS was 60% van de rusthuisbewoners in 2003² drager van multiresistente kiemen (multidrug resistant organisms - MDRO's): MRSA, vancomycineresistente enterokokken, multiresistente gramnegatieve bacteriën. De contaminatie lijkt driemaal frequenter voor te komen bij demente personen³. De frequentie van antibioticavoorschrift in de WZC, het aanzienlijke aandeel van breedspectrumantibiotica, zoals chinolonen, amoxiclavulanaat, cefalosporines van de derde en vierde generatie (in België in de meeste gevallen alleen ziekenhuisgebruik), werden met de vinger gewezen als factoren die het opduiken van dergelijke resistenties bevorderen.

Mitchell en coll.⁴ hebben tussen 2009 en 2012 de antibioticavoorschriften en het opduiken van bacteriële resistentie bestudeerd bij personen met ernstige dementie in de streek van Boston, Mass., VS. 72,4% van de infectieuze episodien bij de 362 geïncludeerde bewoners (gemiddelde leeftijd 86,5 jaar, 85,1% vrouwen) werd met antibiotica behandeld. Slechts in 44% van de gevallen was er afstemming van de antibiotherapie met een vereist minimum aan indicatiecriteria (bijvoorbeeld 18,9% in geval van urineweginfecties). Aanvankelijk was 45,6% van het totale aantal bewoners besmet met een

MDRO. Tijdens een follow-up over 12 maanden werden er 66,9% besmet. Besmetting komt frequenter voor bij de inname van een chinolon - voorgeschreven in 39,8% van de gevallen (gecorrigeerde HR van 1,89 [95% BI van 1,28 tot 2,81]) of een cefalosporine van de derde of de vierde generatie - voorgeschreven in 20,6% van de gevallen (gecorrigeerde HR 1,57 [95% BI van 1,03 tot 2,40]).

Conclusie

Deze studie in de VS bevestigt in een populatie van geïnstitutionaliseerde personen met ernstige dementie dat antibiotica niet geschikt worden voorgeschreven (indicatie en keuze) en dat multiresistente kiemen frequenter voorkomen bij het voorschrijven van een chinolon of een cefalosporine van de derde of vierde generatie.

Referenties

- 1 IBAPCOC Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, derde uitgave, 2012.
- 2 Toubes E, Singh K, Yin D, et al. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference? Clin Infect Dis 2003;36(6):724-30.
- 3 Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: prevalence and risk factors. J Am Geriatr Soc 2008;56(7):1276-80.
- 4 Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. JAMA Intern Med 2014;174:1660-7.

GERING NUT VAN BÈTABLOKKERS NA INFARCT, BEHALVE BIJ VENTRICULAIRE DISFUNCTIE?

Na een hartinfarct (STEMI, dit is ST-segment elevation myocardial infarction) wordt doorgaans een bètablokker aanbevolen. Een Europese praktijkrichtlijn¹ beveelt een behandeling met bètablokkers aan na een infarct bij patiënten met hartfalen of linkerventrikeldisfunctie (hoge bewijskracht). De behandeling moet ook overwogen worden voor alle patiënten met een STEMI (minder harde bewijzen, omdat oudere studies minder strikte methodologische regels hanteerden en dus minder betrouwbaar zijn).

Bangalore en coll.² hebben in 2014 een systematische review gepubliceerd met een methodologisch kwaliteitsvolle meta-analyse over het nut van bètablokkers na een infarct. Zij hebben zich over verschillende vragen gebogen, onder meer de behandelingsduur met bètablokkers, de enige vraag die hier aan bod komt. De andere hebben betrekking op het vroegtijdig instellen van de behandeling.

De studies over patiënten met hartfalen of systolische disfunctie na een infarct werden uitgesloten. Het voordeel van de bètablokkers is in deze situatie goed gedocumenteerd.

Men moet een onderscheid maken tussen twee soorten studies, namelijk volgens hun publicatie- of uitvoeringsdatum: oudere studies, zonder reperfusie, en meer recente studies waarbij reperfusie wordt uitgevoerd bij de meeste, zo niet alle patiënten. Onder de noemer 'reperfusie' beschouwen de auteurs trombolysie, revascularisatie of behandeling met aspirine of een statine.

Voor het primaire eindpunt, de mortaliteit, net als voor meerdere secundaire eindpunten (zoals de cardiovasculaire mortaliteit), wordt een voordeel

van de bètablokkers vastgesteld in afwezigheid van reperfusie, maar niet wanneer deze wordt uitgevoerd. Het enige waargenomen voordeel in geval van reperfusie is een verlaagd risico op hartinfarct (recidief) en angor na 30 dagen (maar met een verhoogd risico op hartfalen, cardiogene shock, stopzetting van de behandeling). Het voordeel is niet aangetoond voor een behandeling tussen 30 dagen en 1 jaar (verhoogd risico op hartfalen en stopzetting van de behandeling).

Conclusie

Bij patiënten na een infarct, zonder hartfalen noch ventriculaire disfunctie, die trombolysie of revascularisatie hebben ondergaan, of aspirine of een statine krijgen, is het nut van een behandeling met β -blokkers gedurende 30 dagen af te wegen tegen het risico van deze behandeling. Voor een behandeling die langer dan 30 dagen duurt, is dit voordeel niet bewezen.

Bij hartfalen of ventriculaire disfunctie na een infarct zet deze publicatie de aanbeveling om een β -blokker voor te schrijven niet op losse schroeven.

Referenties

- 1 Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- 2 Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.

HOGER BLOEDINGSRISICO MET DABIGATRAN DAN MET VITAMINE K-ANTAGONISTEN BIJ VKF

In het hoofdstuk Cardiovasculair stelsel van het WZC-Formularium vermelden wij dat de meerwaarde van de nieuwe orale anticoagulantia (NOA) ten opzichte van de vitamine K-antagonisten (VKA), behalve voor het risico op intracraniale bloedingen (met de helft verminderd), in de studies erg beperkt is en varieert volgens de stollingscontrole bereikt met warfarine. Hun meerwaarde moet ook nog buiten de context van de studies worden aangetoond, meer bepaald in de dagelijkse praktijk.

In hun meta-analyse van 2012¹ schrijven Adam en coll. dat er in de VS in 2011 meer meldingen van bloedingen en sterfgevallen zijn met dabigatran dan met warfarine. Het zou echter kunnen dat ongevallen met VKA in mindere mate worden gerapporteerd.

Hernandez en coll.² hernemen (retrospectief) in de databasis van Medicare over 13 maanden (van oktober 2010 tot oktober 2011) de meldingen van bloedingen bij personen die een behandeling met dabigatran (n = 1.302) of met warfarine (n = 8.102) beginnen. Dabigatran is geassocieerd met een hoger risico op bloedingen, de hazard ratio (HR) bedraagt 1,30 (95% BI van 1,20 tot 1,41) voor alle bloedingen, 1,58 (95% BI van 1,36 tot 1,83) voor majeure bloedingen, 1,85 (95% BI van 1,64 tot 2,07) voor gastro-intestinale bloedingen, 0,32 (95% BI van 0,20 tot 0,50) voor intracraniale bloedingen.

De incidentie van intracraniale bloedingen bedraagt 1,8 (95% BI van 1,4 tot 2,2) met warfarine en 0,6 (95% BI van 0,3 tot 0,8) met dabigatran.

De incidentie van gastro-intestinale bloedingen bedraagt 10,0 (95% BI van 9,0 tot 11,0) met warfarine en 17,4

(95% BI van 15,7 tot 19,2) met dabigatran, veel hoger dus dan de incidentie van intracraniale bloedingen.

De prevalentie van nierfalen, hartfalen, diabetes, voorgeschiedenis van CVA, van TIA of van bloeding is significant hoger in de cohort van de patiënten behandeld met warfarine. Matching naar de propensity score (rekening houden met talrijke verschillende kenmerken waaronder de comorbiditeit en de voorgeschiedenis van bloedingen) wordt uitgevoerd voor een analyse met een overeenkomstige risicoscore in beide groepen ($p = 0,12$): de patiënten behandeld met dabigatran lopen dus in deze analyse geen hoger risico dan de patiënten behandeld met warfarine. Majeure bloedingen treden frequenter op bij personen van 75 jaar en ouder dan bij patiënten jonger dan 65 jaar.

De huidige praktijkrichtlijnen bevelen doorgaans NOA als eerste keus aan, als een antistollingsbehandeling geïndiceerd is in geval van VKF (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), behalve de NHG-standaard, die warfarine aanbeveelt (zie WZC-Formularium). Zij bevelen ook doorgaans aan om de beslissing van de behandelingskeus in overleg met de patiënt te nemen. Alonso-Coello en coll.³ tonen aan, in een multicentrische enquête, in welke mate de aanvaarding van een risico (vermenigvuldiging van het bloedingsrisico met < 10 of > 35 voor een risicovermindering van CVA van 3 patiënten op 100 over 2 jaar) tussen patiënten en artsen kan variëren. Deze variatie is aanzienlijker bij de patiënten dan onder de artsen.

Conclusie

Deze cijfers uit retrospectieve cohortanalyses bevestigen de vroegere gegevens die - in de praktijk - een verhoogd bloedingsrisico met dabigatran aantonen ten opzichte van warfarine (behalve voor intracraniale bloedingen).

Referenties

- 1 Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
- 2 Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* doi :10.1001/jamainternmed.2014.5398.
- 3 Alonso-Coello P, Montori VM, Díaz MG, et al. Values and preferences for oral antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: physician and patient perspectives. *Health Expect*. 2014 May 12. doi: 10.1111/hex.12201.

NOG EEN GOEDE REDEN OM DE STOPP-START- CRITERIA TOE TE PASSEN

Het principe van het geschikt voorschrijven (“appropriate prescribing”) en de problematiek van het voorschrijven van mogelijk ongeschikte geneesmiddelen (“potentially inappropriate prescriptions”) kwam reeds meermaals aan bod in de Geneesmiddelenbrief (Geneesmiddelenbrief november 2011; november 2013; september 2014). Onder ongeschikt voorschrijven wordt doorgaans het volgende verstaan: ofwel het voorschrijven van middelen waarvoor geen indicatie (meer) bestaat, ofwel het niet voorschrijven van middelen waarvan klinisch voordeel mag worden verwacht, ofwel het voorschrijven van middelen die een belangrijk risico van ongewenste effecten inhouden. Ook over de middelen of criteria die de zorgverlener behulpzaam kunnen zijn om een correct voorschrijfgedrag na te streven werd eerder bericht in de Geneesmiddelenbrief (Geneesmiddelenbrief november 2013).

In het bijzonder aan de STOPP- en START-criteria wordt veel aandacht geschonken, onder meer omdat die in de eerste lijn vrij eenvoudig toegepast kunnen worden¹. Het blijft echter onduidelijk of het consequent toepassen van kwaliteitscriteria gedurende en bepaalde termijn een (positieve) invloed heeft op klinische eindpunten. Het onderzoek van Frankenthal et al.² brengt hierover voor het eerst wat duidelijkheid voor niet-gehospitaliseerde patiënten. Het enige gepubliceerde onderzoek dat klinische eindpunten onderzocht was dat van Gallagher et al.³ met de invloed op klinische eindpunten echter als secundair eindpunt én bij gehospitaliseerde patiënten. Dit onderzoek kon geen klinisch voordeel van het aanwenden van deze kwaliteitscriteria aantonen.

De studie van Frankenthal et al. onderzocht het effect van het toepassen van de STOPP/START-criteria bij ge-

institutionaliseerde ouderen over een periode van 1 jaar. Ongeveer 90% van de in het onderzoek opgenomen personen namen minstens 5 verschillende geneesmiddelen (doorgaans de definitie van polyfarmacie) en ruim $\frac{3}{4}$ was ouder dan 75 jaar. Het geneesmiddelengebruik werd beoordeeld door een klinisch farmacoloog bij de start van onderzoek, na 6 maanden en na 1 jaar. Bij de interventiegroep werden de aanbevelingen op basis van de STOPP/START-criteria, met instemming van de hoofdgeneesheer van de instelling, toegepast, bij de controlegroep niet. De eindpunten waren het gemiddeld aantal valpartijen, hospitalisaties, verandering in levenskwaliteit (gemeten met een gevalideerde schaal), het functioneren (mate van zorgafhankelijkheid) en de kostprijs van de geneesmiddelen.

Na de follow-upperiode was er een significante daling van het aantal valpartijen bij de interventiegroep, niet bij de controlegroep. Het geneesmiddelengebruik daalde significant bij de interventiegroep maar nam, eveneens significant, toe bij de controlegroep. De kostprijs was op het einde van de

studie significant lager bij de interventiegroep. De graad van hospitalisatie, levenskwaliteit en functionaliteit bleef gelijk in beide groepen.

Conclusie

De resultaten van dit onderzoek kunnen een aanzet zijn om op basis van kwaliteitscriteria (bv. de STOPP- en START –criteria) op regelmatige tijdstippen het medicatiegebruik bij een oudere, gepolymediceerde populatie, te evalueren. Er is nood aan in de dagelijkse praktijk gemakkelijk in te voeren methodes om op een op evidentie gebaseerde manier polyfarmacie tegen te gaan.

Referenties

- 1 Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
- 2 Frankenthal D, Lerman Y, Kalendarov E et al. Intervention with the Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate

Prescriptions/ Screening To Alert Doctors to Right Treatment Criteria in elderly residents of a chronic care facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:1658-65.

- 3 Gallagher P, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using START/STOPP criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:845-54.

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: R. Mersch

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

Redactie: T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



Referenties GB februari 2015

1. Scholl S, Dellon ES, Shaheen NJ. Treatment of GERD and proton pump inhibitor use in the elderly: practical approaches and frequently asked questions. *Am J Gastroenterol* 2011;106:386-92.
2. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium
3. Yu EW, Bauer SR, Bain PA et al. Proton pump inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26
4. US Food and Drug Administration. Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). FDA Drug Safety Communication, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>
5. Jananarthan S, Ditah I, Adler GA et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1001-10
6. Bouwknecht M, van Pelt W, Kubbinga ME et al. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study. *Eurosurveillance* 2014;19(32) 1-6.
7. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:941. DOI: 10.1111/apt.12069.
8. Rédaction Prescrire. IPP et pneumopathies bactériennes. *Rev Prescrire* 2012;32:269-71
9. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Proton pump inhibitors in long-term use: reports of hypomagnesaemia. *Drug Safety Update* 2012;5: A1 [online]. <http://www.mhra.gov.uk>.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310:24342
11. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:515-22.
12. Linsky A, Hermos JA, Lawler EV et al. Protonpump inhibitor discontinuation in long-term care. *JAGS* 2011;59:1658-64.
13. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014;31:625-30.
14. Van der Velden AW, De Wit NJ, Quartero AO et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81:43-52.
15. Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, van der Ende A et al. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. *Huisarts Wet* 2003;46:486-91.
16. Roberfroid D, Camberlin C, Dubois C. Prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports 159B. D/2011/10.273/33. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_159b_fractures_ost%C3%A9oporotiques.pdf
17. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>

18. Whitaker M, Guo J, Kehoe T et al. Bisphosphonates for osteoporosis - Where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048-51.
19. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
20. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243-54.
21. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
22. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV et al. Continuing bisphosphonates treatment for osteoporosis – For whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051-3.
23. UKMI. Can oral bisphosphonates be given to people with renal impairment to treat osteoporosis? Q&A 169.4 July 2012 www.nelm.nhs.uk.
24. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
25. Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
26. Hilmer SN, Gnjjidic D. Statins in older adults. *Australian Prescriber* 2013;36:79-82.
27. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1-10.
28. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
29. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit from prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013;310:2609-10.
30. Holmes H, Min LC, Yee M et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655-66.
31. Braithwaite RS, Fiellin D, Justice AC. The payoff time: a flexible framework to help clinicians decide when patients with comorbid disease are not likely to benefit from practice guidelines. *Med Care* 2009;47:610-7.
32. American Geriatrics Society Expert Panel on the care of older adults with multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1-25.
33. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
34. http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_ANX.pdf
35. Habraken H, De Craen S, Pas L et al. Niet-medicamenteuze aanpak van slapeloosheid in woonzorgcentra. *HaNu* 2013;42:281-5
36. <http://ephor.artsennet.nl/Informatiebank/Geneesmiddelenrapporten-van-Ephor.htm>
37. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening To Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
38. Gould R, Coulson M, Patel N et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry* 2014;204 98-107

39. <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-Benzodiazepine-Withdrawal-Seniors-Rapid-Review-2014-en.pdf>
40. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:19-34.
41. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education. The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA* 2014;174:890-8.
42. de Gier NA, Gorgels WJ, Lucassen PL et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Family Practice* 2011; 28:253-9
43. Bostwick JR, Casher MI, Yasugi S. Benzodiazepines: a versatile clinical tool. *Current Psychiatry* 2012;11:55-64.