

Kort nieuws

Als aanvulling op de vorige geneesmiddelenbrief Nieuwigheden is ook deze brief een selectie van besprekingen van recente publicaties. Gedurende het voorbije jaar heeft de redactie relevante publicaties verzameld, kritisch gelezen en kort besproken. Uit deze verzameling hebben we een selectie gemaakt van besprekingen die voor onze doelgroep (de kwetsbare ouderen) en voor de eerste lijn het meest relevant zijn. We wilden onze lezers deze besprekingen niet onthouden. Veel leesplezier!

1 **CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN**

- **Orale anticoagulantia met aspirine of een NSAID: zelfde onzekerheid met de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) als met de vitamine K-antagonisten**

In het WZC-formularium en de Geneesmiddelenbrief benadrukten we eerder al het gevaar van het associëren van een antiaggregans (aspirine of clopidogrel) aan een behandeling met orale anticoagulantia in de preventie van trombo-embolie in geval van voorkamerfibrillatie (VKF). Meerdere studies hebben aangetoond dat, in ge-

val van VKF, het toevoegen van een antiaggregans aan warfarine een onvoldoende meerwaarde heeft en daarentegen een belangrijk bloedingsrisico meebrengt¹. Is dit risico hetzelfde bij andere indicaties of ook bij andere associaties?

In 2014 werd een heranalyse² gepubliceerd van de gegevens van de EINSTEIN-studie over de werkzaamheid van rivaroxaban, vergeleken met enoxaparine gevolgd door vitamine K-antagonisten, voor diepe veneuze trombose³ en longembool⁴. Deze publicatie onderzoekt de veiligheid (vnl. wat bloedingsrisico betreft) van de associatie van een antistollingsbehandeling, welke dan ook, aan aspirine of een NSAID. Deze heranalyse² van alle EINSTEIN-studies (8246 personen) toont een incidentie van klinisch relevante bloeding aan van 16,6 gevallen/100 patiëntjaren in geval van antistollingsbehandeling; deze incidentie stijgt tot 37,5 gevallen/100 patiënt-jaren bij gelijktijdig gebruik van een NSAID, wat overeen komt met een hazard ratio (HR) van 1,77 (95%-BI 1,46 tot 2,14). Wat betreft het optreden van majeure bloedingen, bedragen de aantallen respectievelijk 2,0/100 patiëntjaren versus 6,5/100 patiëntjaren, met een HR van 2,37 (95%-BI 1,51 tot 3,75). Wat betreft het toevoegen van aspirine aan de anticoagulantia: de incidentie

van klinisch relevante bloedingen bedraagt 16,9 gevallen/100 patiëntjaren in geval van antistollingsbehandeling; deze incidentie stijgt tot 36,6 gevallen/100 patiëntjaren bij gelijktijdig gebruik van aspirine, wat overeenkomt met een HR van 1,70 (95%-BI 1,38 tot 2,11). Wat betreft het optreden van majeure bloedingen bedragen de aantallen respectievelijk 2,2/100 patiëntjaren versus 4,8/100 patiëntjaren, met een HR van 1,50 (95%-BI 0,86 tot 2,62). Deze cijfers tonen dus dat er geen statistisch significant verschil is tussen enerzijds rivaroxaban, en anderzijds enoxaparine gevolgd door warfarine, wat betreft klinisch relevante of majeure bloedingen, bij gelijktijdig gebruik van een NSAID of van aspirine.

Conclusie

Deze heranalyse van een studie over een nieuw oraal anticoagulant, rivaroxaban, versus een meer klassieke antistollingsbehandeling (laag moleculair gewicht heparine LMWH, gevolgd door een getitreerde vitamine K-antagonist in geval van veneuze trombo-embolie, herinnert ons aan het gevaar (bloedingsrisico) van het associëren van deze behandeling met aspirine of een ander NSAID, zowel voor de NOAC's als voor LMWH/vitamine K-antagonist.

Referenties

- 1 Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.
- 2 Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947-53.
- 3 EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- 4 EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

■ NSAID's toegevoegd aan een antitrombotische behandeling na een myocardinfarct: toegenomen bloedingsrisico en cardiovasculair risico

In de bovenstaande paragraaf belichten we het gevaar van toevoegen van een NSAID (waaronder aspirine) aan een oraal anticoagulans, al dan niet een vitamine K-antagonist. Het nut evenals het risico van het associëren van een NSAID aan een antitrombotisch middel (voornamelijk aspirine) is een ander onderwerp dat al lang onderwerp is van discussie. Het juryrapport¹ van de consensusvergadering van het RIZIV over NSAID's besloot dat een inhibitie van de antitrombotische werking van aspirine aangetoond was voor celecoxib, evenals een zelfde niet-selectieve interactie met ibuprofen, zonder klinisch relevant bewijs op dat ogenblik.

In 2015 publiceren Deense auteurs² gegevens die verzameld werden in Denemarken tussen 2002 en 2011 betreffende patiënten van minstens 30 jaar

die gehospitaliseerd werden omwille van een eerste myocardinfarct en die nog leefden 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis, behandeld met aspirine, clopidogrel of orale anticoagulantia (eventueel in combinatie, tot triple therapie), met gelijktijdig voorschrift van een NSAID. Bij 61.971 patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct (gemiddelde leeftijd 67,7 jaar, 63% mannen), waarvan bij minstens 34% een NSAID werd voorgeschreven, werd het optreden van een episode van bloeding en/of een nieuw cardiovasculair event onderzocht. Het gelijktijdig gebruik van een NSAID verhoogt het risico van een bloeding die hospitalisatie vereist (gecorrigeerde hazard ratio (HR)= 2,02 met 95%-BI 1,81 tot 2,26) en van een cardiovasculair event (cardiovasculaire dood, niet-fataal nieuw myocardinfarct, CVA: HR= 1,40 met 95%-BI 1,30 tot 1,49). Deze risicotoename wordt vastgesteld, onafhankelijk van het soort antitrombotische behandeling, het type NSAID, of de behandeldingsduur van het NSAID. In sommige gevallen waren de 95%-betrouwbaarheidsintervallen niet significant, zeer waarschijnlijk door gebrek aan statistische power (met een (zeer) laag percentage events).

Deze resultaten moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, gezien het observationele gegevens betreft waarbij geen rekening gehouden werd met klinisch belangrijke parameters, voornamelijk voor het cardiovasculaire risico (arteriële bloeddruk, BMI, roker of niet, lipidenspiegels).

Conclusie

Deze Deense databank (observationale gegevens) bevestigt een toegenomen bloedingsrisico in geval van associatie van een NSAID aan een (enkel- of meervoudige) antitrombotische behandeling na myocardinfarct met mogelijk ook een toegenomen risico van een nieuw cardiovasculair event.

Referenties

- 1 RIZIV. Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca. Juryrapport Consensusvergadering, november 2004. www.riziv.fgov.be
- 2 Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805-14.

■ Hartfalen plus voorkamerfibrillatie: geen voordeel van β -blokkers?

Zoals vermeld in het hoofdstuk Cardiovasculair stelsel van het WZC-Forumarium kan, in geval van hartfalen met verminderde ejectiefraction, een β -blokker toegevoegd worden aan een ACE-inhibitor na stabilisatie van de dosis van de ACE-inhibitor. De β -blokker (eerste keuze: carvedilol) moet opgestart worden in een lage dosis en vervolgens progressief verhoogd. Wat betreft de controle van de ventrikelfrequentie in geval van voorkamerfibrillatie (VKF) is een β -blokker (metoprolol) de eerste keuze.

In geval van gelijktijdig voorkomen van VKF en hartfalen, lijkt het dus adequaat een β -blokker te verkiezen boven een ander antiaritmicum. De associatie van VKF en hartfalen is frequent, 14 tot 50% van de patiënten met hartfalen zou ook een VKF vertonen¹.

Een recente meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntengegevens² stelt deze keuze voor een β -blokker opnieuw in vraag. De auteurs vergeleken de werkzaamheid van β -blokkers versus placebo, bij patiënten met hartfalen in sinusritme, vergeleken met patiënten met hartfalen en VKF. Na een uitgebreid literatuuronderzoek naar gepubliceerde of niet-gepubliceerde studies, werden de individuele patiëntengegevens geanalyseerd

van 10 RCT's, met een totaal van 18.254 patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie, waarvan 3.066 (17%) met initiële VKF of flutter. De patiënten met VKF waren, vergeleken met de patiënten in sinusritme, gemiddeld 5 jaar ouder, vaker van het mannelijk geslacht (81 vs. 75%) en vertoonden vaker een ernstiger graad van hartfalen. In beide groepen werd 95% van de patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een sartaan.

Het primair eindpunt, na een opvolgingsduur van gemiddeld 1,5 (0,9-5,3) jaar, was de totale mortaliteit: deze bedroeg 16% bij de patiënten in sinusritme en 21% in geval van VKF. Behandeling met een β -blokker verlaagde significant het risico van overlijden in geval van sinusritme (hazard ratio HR= 0,73; 95%-BI 0,67-0,80; $p < 0,001$) maar niet in geval van VKF (HR= 0,97; 95%-BI 0,83-1,14; $p = 0,73$). Dit gebrek aan werkzaamheid in geval van VKF werd vastgesteld in alle subgroepen, geanalyseerd in functie van leeftijd, geslacht, ejectiefractie, NYHA-klasse, hartritme en initiële medicamenteuze behandeling. In de groep die initieel sinusritme vertoonde verlaagde de β -blokker, vergeleken met placebo, de incidentie van VKF met 33%.

De auteurs van de meta-analyse besluiten dat β -blokkers niet langer de voorkeursmedicatie zijn voor de controle van de hartfrequentie in geval van gelijktijdig voorkomen van hartfalen en VKF. Hun analyse geeft echter geen enkele informatie over de werkzaamheid van alternatieven in deze precieze indicatie. In geval van gelijktijdige aanwezigheid van een andere indicatie voor een β -blokker (angor, post-myocardinfarct), zal de risico-baten verhouding van deze behandeling opnieuw moeten worden beoordeeld.

Conclusie

Deze meta-analyse bevestigt de meerwaarde van β -blokkers vergeleken met placebo wat betreft mortaliteit in geval van hartfalen met

verminderde ejectiefractie. Deze winst op mortaliteit werd echter slechts vastgesteld bij patiënten met hartfalen in sinusritme, maar niet in geval van gelijktijdige aanwezigheid van VKF bij hartfalen. Deze meta-analyse levert echter geen elementen voor het ondersteunen van een andere keuze voor een werkzaam antiaritmicum voor deze uitkomst.

Referenties

- 1 Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 2D–8D.
- 2 Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43.

■ Antihypertensieve behandeling en dementie: toegenomen risico van cognitieve stoornissen indien te lage waarden

Zoals vermeld in het hoofdstuk “Cardiovasculaire aandoeningen” van het WZC-Formularium, heeft een systematische review van de Cochrane Collaboration aangetoond dat antihypertensieve behandeling bij 60-plussers een gunstige invloed heeft op de totale en cardiovasculaire mortaliteit alsook op de cardiovasculaire morbiditeit bij personen boven de 60 jaar¹. Voornamelijk de daling van de systolische bloeddruk, meer dan de daling van de diastolische bloeddruk, veroorzaakt een daling van het cardiovasculair risico bij personen > 65 jaar². De streefwaarden qua bloeddruk worden in het algemeen gesteld op 140/90 mmHg, zonder harde onderbouwing voor personen > 65 jaar; een streefwaarde van <150/90 mmHg bij personen \geq 60 jaar lijkt beter onderbouwd. De prognostische waarde van de arteriële bloeddrukcijfers en

het nut van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling in geval van milde cognitieve stoornis (Mild Cognitive Impairment, MCI) of van aangetoonde dementie, zijn veel minder onderzocht en duidelijk.

Een recente publicatie probeert deze vraag te beantwoorden³. De auteurs volgden, over een mediane duur van 9 maanden, 172 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar en bij aanvang een gemiddelde Mini-Mental State Examination (MMSE) van 22,1 waaronder 68% met dementie en 32% met MCI; 70% van de patiënten kreeg een medicamenteuze antihypertensieve behandeling. De bloeddrukcijfers werden opgevolgd (meting in het kabinet van de arts of ambulant), rekening houdend met de aan- of afwezigheid van antihypertensieve behandeling. De vastgestelde resultaten kunnen als volgt worden samengevat:

- wat betreft de ambulante meting van de systolische bloeddruk overdag, werd in het tertiel met de laagste cijfers (\leq 128 mmHg, 69,6% van de patiënten onder antihypertensiva) een grotere daling van de MMSE vastgesteld, vergeleken met het middelste tertiel (129-144 mmHg, 66,1% van de patiënten onder antihypertensiva) of het hoogste tertiel (\geq 145 mmHg, 73,7% van de patiënten onder antihypertensiva). Deze associatie was enkel significant bij de patiënten die medicamenteuze antihypertensieve behandeling kregen; dit resultaat werd bevestigd in multivariate analyse rekening houdend met de leeftijd, de initiële MMSE-score en de vasculaire comorbiditeit;
- deze associatie is zwakker wat betreft bloeddrukmeting in het kabinet van de arts;
- andere waarden dan de ambulante meting van de systolische bloeddruk zijn niet geassocieerd met verschillen qua evolutie van de MMSE-score.

Deze studie toont opnieuw de beperkingen van een eenmalige bloed-

drukmeting in het kabinet van de arts, terwijl andere bepalingen (ambulante 24-uurs meting, meting bij de patiënt thuis, geautomatiseerde meting in het kabinet (automated office blood pressure, AOBP) performanter zijn⁴.

De duur van deze studie is te kort om een eventuele winst van antihypertensieve behandeling op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie, te onderzoeken. De studie werd uitgevoerd in geheugenklinieken, een populatie die niet representatief is voor de oudere populatie in de eerste lijn.

Conclusie

Deze publicatie vestigt onze aandacht op het feit dat het starten (of vervolgen) van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling bij ouderen (zeker in geval van cognitieve stoornissen) goed moet geëvalueerd worden wat betreft baten/mogelijke risico's; en dat een streefwaarde van <145 mmHg systolische bloeddruk niet nuttig lijkt. We worden ook herinnerd aan het feit dat ambulante bloeddrukmeting performanter is (wat betreft reële cijfers) voor de diagnose van hypertensie en ook performanter in de opvolging van een antihypertensieve behandeling wat betreft de mogelijke winst van een behandeling.

Referenties

- 1 Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000028. DOI: 10.1002/14651858.CD000028.pub2.
- 2 Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart* 2014;100:317-23.
- 3 Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;175:578-8
- 4 Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012;30:1894-8.

■ Antihypertensieve behandeling met diuretica: zijn chloortalidon en indapamide te verkiezen?

In de paragraaf van het WZC-Formularium betreffende arteriële hypertensie vermelden we dat, in afwezigheid van comorbiditeit die een andere keuze zou rechtvaardigen, de eerstekeuze behandeling van hypertensie een thiazide-diureticum is. In het Formularium is onze eerste keuze chloortalidon. Wij geven ook aan dat indapamide eveneens een thiazidederivaat is met bewezen werkzaamheid bij hypertensie, maar dat het middel duurder is dan chloortalidon. Het Gecommuniceerde Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI vermeldt: "Sommige moleculen met een andere structuur (bv. chloortalidon en indapamide) worden gewoonlijk samen met de thiaziden besproken, gezien hun effecten gelijkaardig zijn." Sommige experts trekken deze stelling in twijfel, vnl. op basis van observationeel onderzoek, en tonen verschillen aan tussen de thiaziden (vooral hydrochloorthiazide) en de thiazide-verwanten (chloortalidon en indapamide) wat betreft werkingsduur, antihypertensief effect, pleiotroop effect los van de antihypertensieve werking, daling van de ventriculaire hypertrofie en de preventie van cardiovasculaire events (voor dit criterium, op basis van een netwerk meta-analyse² van 4 RCT's). Dezelfde hoofdauteur van de hierboven vermelde studies publiceert in 2015, samen met andere onderzoekers, een systematische review³ over de directe vergelijkingen tussen deze 3 diuretica (hydrochloorthiazide, chloortalidon en indapamide). Deze onderzoekers besluiten dat indapamide, net zoals chloortalidon, in equivalente doses

een grotere bloeddrukdaling veroorzaakt dan hydrochloorthiazide, zonder aantoonbaar verschil tussen de moleculen qua metabole ongewenste effecten. De preventie van cardiovasculaire events wordt niet onderzocht in de vergelijkende studies die opgenomen werden in deze publicatie.

Nederlandse onderzoekers publiceren, eveneens in 2015, een meta-analyse⁴ waarin de werkzaamheid van deze diuretica als antihypertensiva onderzocht wordt met betrekking tot preventie van cardiovasculaire morbiditeit. Er werden 21 RCT's opgenomen, met in totaal 25 directe vergelijkingen (> 480.000 patiëntjaren). Een meta-regressie analyse toont aan dat de resultaten niet beïnvloed werden door leeftijd, geslacht, ras, maar wel door de grootte van de daling van de arteriële bloeddruk. Na correctie voor deze variabele tonen de thiazide-verwanten een bijkomende daling van het risico van cardiovasculaire events van 12% ($p=0,049$), vergeleken met de thiaziden; voornamelijk het risico van hartfalen is lager met de thiazide-verwanten (daling van 21%; $p=0,023$). Er wordt geen verschil vastgesteld wat betreft coronaire events, CVA en totale mortaliteit. De incidentie van ongewenste effecten is vergelijkbaar voor de thiaziden, de thiazide-verwanten en andere antihypertensiva. Deze studies zijn een bijkomende aansporing om chloortalidon te verkiezen boven hydrochloorthiazide. Wij vestigen er de aandacht op dat de meeste vaste associaties van een antihypertensivum met een diureticum (behalve sommige associaties β -blokker/diureticum), hydrochloorthiazide bevatten als diureticum (behalve enkele specialiteiten die een ACE-inhibitor associëren aan indapamide). De hogerop besproken gegevens vormen een bijkomend argument om deze vaste associaties met hydrochloorthiazide niet te verkiezen.

Conclusie

Een meta-analyse over de thiaziden en aanverwante diuretica bevestigt dat chloorthalidon een werkzamer antihypertensivum is dan hydrochloorthiazide wat betreft de preventie van cardiovasculaire events. Hetzelfde geldt ook voor indapamide, een duurder geneesmiddel.

Referenties

- 1 Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:426-32.
- 2 Roush GC, Holford TR, Gudapati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events. Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59:1110-7.
- 3 Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6.
- 4 Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.

2 PIJN

■ Opioiden: vaak langdurig gebruikt, maar er is zeer weinig evidentie over voor- en nadelen

In een systematisch literatuuroverzicht¹ werd het effect en de veiligheid van de behandeling van chronische pijn met opioiden onderzocht.

De auteurs vonden geen onderzoek over het effect van het gebruik van opioiden versus placebo, of over therapie met opioiden of niet-opioiden

op uitkomsten zoals pijn, functionaliteit of levenskwaliteit op lange termijn (meer dan 1 jaar).

Er was geen gerandomiseerd onderzoek dat het effect van een langdurige behandeling met opioiden vergeleek met placebo of met niet-opioiden op het optreden van opioid-abusus, verslaving of daaraan gerelateerde uitkomstmaten.

Een observationeel onderzoek van redelijke kwaliteit toonde aan dat bij gebruik van opioiden gedurende meer dan 90 dagen t.g.v. chronische pijnklachten, er een verhoogd risico was op opioid-abusus of afhankelijkheid, versus geen gebruik van opioiden. Dit verhoogd risico was dosis gebonden. Ook zou, op basis van zwakkere evidentie, de kans op fracturen en myocardinfarct toenemen.

De auteurs stellen vast dat, in tegenstelling tot het wijd verspreid gebruik van opioiden, er bijzonder weinig wetenschappelijke evidentie beschikbaar is over werkzaamheid en nadelen van langdurig gebruik van deze middelen. Het staat vast dat deze manier om langdurige pijn te behandelen te verkiezen is in specifieke situaties, en ook voor bepaalde patiënten bij wie het risico op overdosering of misbruik gering is. Toch is er onvoldoende bewijs voor handen dat kan aantonen hoe nut en nadeel varieert tussen subgroepen van patiënten, die verschillen op demografisch vlak, op gebied van pijn of andere klinische karakteristieken². De auteurs dringen aan op goed opgezet onderzoek om de vragen die bestaan over langdurig gebruik van opioiden op te lossen. Vooral is onderzoek nodig bij personen die potentieel de meeste risico's lopen op ongewenste effecten, want het zijn vooral die personen aan wie dit soort behandeling wordt voorgeschreven³.

Conclusie

Wegens gebrek aan bewijs kan geen betrouwbaar oordeel geveld worden over het positief effect van het gebruik van opioiden bij de behande-

ling van chronische pijn. Wel is er enige evidentie over een toenemend risico op ongewenste effecten bij langdurig gebruik. Deze ongewenste effecten zijn mogelijk dosis gerelateerd.

Referenties

- 1 Chou R, Turner JA, Devine EB et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86.
- 2 www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/557/1971/chronic-pain-opioid-treatment-report-141007.pdf
- 3 Mailis-Gagnon A, Lakha, SF, Ou T et al. Chronic noncancer pain: characteristics of patients prescribed opioids by community physicians and referred to a tertiary pain clinic. *Can Fam Physician* 2011;57:e97-105.

3 PALLIATIEVE ZORG – STERVENSZORG

■ Maatregelen bij het levenseinde van demente personen: ruimte voor verbetering

Bij het levenseinde worden vaak maatregelen genomen die de levensduur verkorten¹. Onder deze maatregelen vallen de beslissingen om niet verder te behandelen, het aanpakken van pijn of andere symptomen door middelen die de levensduur kunnen verkorten, en het toedienen van middelen met als expliciet doel het overlijden te bespoedigen (geassisteerde suïcide, levensbeëindiging zonder de expliciete vraag van de patiënt en euthanasie)³. Over maatregelen die bij het levenseinde worden genomen is al één en ander bekend voor wat patiënten met kanker betreft². In België werd onderzoek verricht over het aanwenden van dergelijke maatregelen bij demente

personen³. Dit gebeurde via geanonimiseerde vragenlijsten gestuurd aan artsen die een overlijden hadden vastgesteld bij personen onderverdeeld in 4 groepen waarbij respectievelijk euthanasie was uitgevoerd, een medisch geassisteerd overlijden waarschijnlijk was, mogelijk was en tot slot onwaarschijnlijk was. De gegevens van de overleden personen met dementie werden vergeleken met deze van de personen die stierven door kanker. Bij personen met dementie bleken er in het algemeen minder maatregelen bij het levenseinde te zijn genomen dan bij kankerpatiënten (50,7% versus 63,2%). Tot het onthouden of stoppen van een behandeling (in het bijzonder kunstmatige voeding of vocht en behandeling met antibiotica) met als bedoeling de levensduur te verkorten, werd bij dementen vaker besloten dan bij kankerpatiënten. Dit kan als een zinvolle maatregel aanzien worden. Anderzijds werden er voor demente personen minder maatregelen genomen om pijn of andere symptomen te bestrijden. De behandelende artsen schatten pijn hoger in bij kankerpatiënten dan bij demente personen. Dementen kregen in de laatste 24 uur significant minder opioïden toegediend dan kankerpatiënten. Artsen die bij demente patiënten levensduur verkortende maatregelen hadden genomen, omschreven hun tussenkomst als symptoombestrijding, palliatieve sedatie of als 'compassionele' levensbeëindiging. Bij geen enkele demente patiënt werd euthanasie uitgevoerd (ook al was daar eerder om gevraagd). Bij 1,2% van de demente patiënten was er een expliciete vraag of geschreven wilsbeschikking. Bijna altijd gingen de artsen ervan uit dat de demente patiënt geen mogelijkheid had om mee te beslissen, en sloten die mogelijkheid dan ook uit. De behandelende artsen van demente patiënten overlegden vaker met de familie over maatregelen bij het levenseinde dan bij kankerpatiënten. In beide groepen werd bij ongeveer één kwart de hulp van een specialist in palliatieve

zorg ingeroepen. Het nemen van maatregelen rond het levenseinde had bij demente personen minder te maken met pijn of de individuele wensen van de patiënt dan bij kankerpatiënten, maar meer met bekommernissen over de levenskwaliteit. Andere belangrijke argumenten om maatregelen rond het levenseinde te nemen bij demente patiënten waren de overweging dat er geen vooruitzicht was op verbetering, dat het leven niet nutteloos mocht verlengd worden en dat toekomstig lijden moest vermeden worden.

Conclusie

Er worden minder maatregelen rond het levenseinde genomen bij demente patiënten dan bij kankerpatiënten. Ook lijkt dit ingrijpen eerder ingegeven door de uitzichtloosheid van de situatie, dan door het opzet om bestaand fysiek lijden te lenigen. De moeilijkheid om de ernst of zelfs de aanwezigheid van symptomen bij demente personen in te schatten is daaraan vermoedelijk niet vreemd⁴. De auteurs van dit onderzoek wijzen op de ambigue houding waarin artsen zich bevinden, als ze maatregelen nemen die de levensduur verkorten zonder eerdere expliciete vraag van de patiënt, daar waar euthanasie, zelfs na eerdere wilsverklaring, niet wordt uitgevoerd. Dit laatste is overigens ook in strijd met de huidige Belgische wetgeving. Gespecialiseerde palliatieve zorg voor kankerpatiënten wordt als vanzelfsprekend aanzien en is in België doorgaans van hoog niveau. Ook de demente persoon verdient dergelijke kwalitatieve zorg bij het levenseinde.

Referenties

- 1 Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C et al. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *Lancet* 2012;380:908-15
- 2 Pardon K, Chambaere K, Pasman HR et al. Trends in end-of-life decision making in patients with and without cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1450-7.
- 3 Chambaere K, Cohen J, Robijn L et al. End-of-life decisions in individuals dying with dementia in Belgium. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:290-6.
- 4 Van der Steen JT, Onwuteaka-Philipsen BD, Knol DL et al. Caregivers' understanding of dementia predicts patients' comfort at death: a prospective observational study. *BMC Med* 2013;11:105.

4 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

■ Agitatie bij dementie

In 2011 vond het KCE¹ 4 types van niet-farmacologische interventies die een positief effect hadden bij dementie:

- Gecombineerde psycho-educatieve/psychosociale interventies
- Opleiding van verzorgend personeel in instellingen
- Programma's met lichaamsbeweging
- Cognitieve stimulering/training van de patiënt

Ook een Health Technology Assessment² voerde een review uit naar het effect van niet-farmacologische benaderingen specifiek bij agitatie bij personen met dementie. Training van het verzorgend personeel in een personsgerichte benadering of in communicatievaardigheden waarbij de late implementatie gesuperviseerd werd, vermindert de agitatie zowel direct als tot 6 maanden nadien (Standard Effect Size, SES: -1,8 tot -0,3). Ook dementia care mapping is effectief (SES: -1,4 tot -0,6). Plezierige activiteiten (SES: -0,8 tot -0,6), muziektherapie, gegeven volgens een protocol (SES: -0,8 tot -0,5) en sensorische interventies (massage, multisensorische stimulatie

(snoezelen)) [SES: -1,3 tot -0,6] zijn effectief op het moment van agitatie maar niet nadien. Voor aromatherapie en lichttherapie werd geen effect gevonden. Voor training van mantelzorgers in gedrags- of cognitieve interventies werd eveneens geen effect gevonden.

Voor andere interventies waren er onvoldoende studies of studies van onvoldoende kwaliteit om een uitspraak te doen.

Conclusie

Er is evidentie dat het opleiden van rusthuispersoneel om te communiceren met demente personen en hen te zien als individuen eerder dan gefocust te zijn om taken uit te voeren, effectief is om agitatie te reduceren. Men pleit ervoor dat er een verandering van cultuur gebeurt eerder dan zoeken naar individuele therapievormen. Men raadt aan dat er een handleiding aanwezig is plus blijvende supervisie voor de implementatie van een persoonsgerichte benadering.

Referenties

- 1 Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, Eyssen M, Paulus D. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 160A. D/2011/10.273/35.
- 2 Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-226.

■ Anticholinerge ongewenste effecten en het ontwikkelen van dementie

Anticholinerge ongewenste effecten worden in verband gebracht met cognitieve achteruitgang en dementie.

Uit een prospectieve cohortstudie¹ blijkt dat de effecten van anticholinergica op cognitie mogelijk niet reversibel zijn. 3434 ouderen (65 jaar of meer) werden gedurende gemiddeld 7,5 jaar gevolgd, waarbij de cumulatieve anticholinerge blootstelling werd berekend, op basis van gegevens afkomstig uit de aflevering van medicatie in de apotheek. De meest gebruikte anticholinerge geneesmiddelen waren: antidepressiva, medicatie bij blaasfunctiestoornissen (bv. oxybutinine), H1-antihistaminica en antipsychotica. De laatste 12 maanden werden niet meegerekend om het gebruik bij prodromale verschijnselen van dementie uit te sluiten.

797 ouderen (23,2%) ontwikkelden dementie. Een 10-jaar cumulatieve dosisrespons relatie werd gevonden voor dementie en de ziekte van Alzheimer (test for trend, $p < 0,001$).

Wanneer bij ouderen met de hoogste expositie aan anticholinerge medicatie een onderscheid gemaakt wordt tussen antidepressiva en andere medicatie met anticholinerge ongewenste effecten, dan is het risico op het ontwikkelen van dementie voor beide klassen gelijk. Dit wijst erop dat het verband tussen antidepressiva en het ontwikkelen van dementie niet te wijten is aan depressie als een vroeg verschijnsel van dementie.

Conclusie

Deze studie bevestigt de resultaten uit een eerdere Franse studie (the 3-City study²), met dit verschil dat in de meest recente studie rekening wordt gehouden met de dosis anticholinerge expositie.

Salahudeen et al. stelden op basis van een literatuur review een lijst op van medicatie geklasseerd volgens

de sterkte van anticholinerge ongewenste effecten³. Deze classificatie is echter niet eenduidig en bepaalde medicatie kan verschillend geclassificeerd worden in de literatuur.

Referenties

- 1 Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.
- 2 Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. The 3-City Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
- 3 Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015;15:31 [doi:10.1186/s12877-015-0029-9]

5 VITAMINEN

■ Preventie van valletsels: oefeningen blijken werkzaam, vitamine D niet

Zoals vermeld in het WZC-Formularium (hoofdstuk Vitaminen en mineralen) beschikken we voor de evaluatie van de rol van vitamine D, met of zonder calcium, over twee systematische Cochrane-reviews. De ene review¹ betreft thuiswonende ouderen, de andere² betreft ouderen die verblijven in het rusthuis of die gehospitaliseerd zijn. Deze reviews tonen de volgende resultaten voor geïnstitutionaliseerde (= Institut) of thuiswonende (= Thuis) ouderen: statistisch significant (SS) of niet statistisch significant (NS) voor wat betreft de valfrequentie en het aantal personen met een val.

Studies	Valfrequentie	Aantal personen met een val
Vitamine D3 + calcium versus placebo	Thuis : NS Instituut : geen studies	Thuis : NS Instituut : NS
Vitamine D3 + calcium versus calcium alleen	Thuis: SS Instituut : SS	Thuis: SS Instituut : NS

We stellen vast dat er geen studies zijn die vitamine D3 in monotherapie vergelijken met placebo, zowel bij thuiswonende als bij geïnstitutionaliseerde ouderen. Deze resultaten zijn dus weinig toereikend en de richtlijnen geven uiteenlopende adviezen in verband met vitamine D-suppletie voor valpreventie bij ouderen. Zo wordt bijvoorbeeld bij NICE³ vitamine D-suppletie bij gebrek aan bewijs niet aanbevolen, bij CBO⁴ wordt suppletie aanbevolen in geval van vitamine D-gebrek.

Een nieuwe RCT⁵ onderzocht de werkzaamheid van vitamine D (800 IE/dag) versus placebo, met of zonder oefentherapie bij 409 thuiswonende vrouwen van 70 tot 80 jaar die in het afgelopen jaar al minstens één keer gevallen waren en die geen vitamine D-supplementen innamen. Bij de aanvang van de studie hadden de deelnemers gemiddeld geen vitamine D-gebrek (25OHvitamine D > 20 ng/ml) en de inname van vitamine D in de loop van de studie (vitamine D alleen of vitamine D + oefentherapie) verhoogde de vitamine D-spiegels. De oefentherapie gebeurde collectief en

onder toezicht en bestaand uit evenwichtsoefeningen, spierversterking, gewichtheffen, behendigheid en functionele oefeningen.

Hoewel er na twee jaar geen significante verschillen waren tussen de vier groepen wat betreft de valfrequentie, waren er minder valletsels in de groepen die oefentherapie kregen vergeleken met de placebogroep zonder oefentherapie. Valletsels kwamen niet minder voor in de groep met vitamine D + oefentherapie dan in de groep met placebo + oefentherapie. In deze studie bleek vitamine D zonder oefentherapie noch de spierkracht, noch het evenwicht te verbeteren.

Conclusie

Uit deze RCT, uitgevoerd bij thuiswonende vrouwen van 70 tot 80 jaar met een voorgeschiedenis van vallen, blijkt het belang van oefentherapie, maar niet van vitamine D-suppletie, in de preventie van valletsels.

Referenties

- 1 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates

S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

- 2 Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005466. DOI: 10.1002/14651858.CD005466.pub3.
- 3 NICE. Assessment and prevention of falls in older people. Clinical guidance CG 161. June 2013. www.nice.org.uk
- 4 CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. Derde herziening (2011). www.diliguide.nl
- 5 Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015;175:703-11.

Hoofredactie: G. Vandermeiren

Eindredactie: D. Boudry

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

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

Medewerkers: S. Vanderdonck

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

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 18, 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.

