

# Geneesmiddelenbrief

## Formul R info

Uitgave van vzw Farmaka asbl  
Jaargang 17 • nr 2 • mei 2010

Afgiftekantoor Gent X  
P 408505  
verschijnt 4 x per jaar (februari, mei, september, november)

### Inleiding

Zoals de voorgaande jaren is ook dit jaar weer een Geneesmiddelenbrief gewijd aan wat het voorbije jaar aan nieuwe inzichten heeft gebracht op het vlak van farmacotherapie. Meer specifiek nieuwe gegevens die 'onze' doelgroep (kwetsbare ouderen) aangaan, dragen de interesse van de redactie mee. Meestal echter valt deze groeiende groep ouderen buiten de onderzochte patiëntenpopulaties. Hierdoor zien we ons verplicht om gegevens van andere bevolkingsgroepen te extrapoleren naar onze doelgroep. Dit jaar is er vooral veel informatie opgenomen over ongewenste effecten van geneesmiddelen, een item dat iedereen die werkzaam is in de gezondheidssector kan aanbelangen. Eveneens zoals in voorgaande jaren liet de redactie zich inspireren door wat het voorbije jaar in gerenommeerde tijdschriften zoals La Revue Prescrire, Geriatric Pharmacotherapy, Folia Pharmacotherapeutica e.d.m verscheen.

Tevens vindt u tevens een korte mededeling i.v.m. cardiovasculaire problemen die kunnen optreden bij het gebruik van anticholinergica voor de behandeling van COPD.

De redactie wenst u veel leesgenot.

### Inhoudsopgave

Cardiovasculaire aandoeningen .....	9
Respiratoire aandoeningen .....	10
Pijn en ontsteking, Palliatieve zorgen .....	11
Neurologische aandoeningen .....	11
Endocrinologische aandoeningen .....	12
Infecties .....	13
Varia .....	13
Ongewenste effecten .....	13
Kort Nieuws .....	15

## Nieuwigheden 2009

### Cardiovasculaire aandoeningen

Het verband tussen bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden ('oldest old': 85 jaar en ouder) werd onderzocht in een Zweedse retrospectieve cohortstudie<sup>1</sup>. Hieruit blijkt dat een systolische bloeddruk lager dan 160 mmHg gepaard gaat met een hogere mortaliteit. Er is sprake van een "U-shaped" mortaliteitscurve. De auteurs komen tot het besluit dat de optimale bloeddruk voor deze populatie mogelijk hoger is dan 140 mmHg.

Er zijn diverse hypothesen die een verklaring kunnen bieden voor deze vaststelling: een lage bloeddruk zou kunnen wijzen op een hogere broosheid van de bloedvaten, of op een biologisch proces eigen aan het ouder worden, of op een veralgemeende achteruitgang van de gezondheidstoestand met toenemende leeftijd. De resultaten van dit onderzoek zijn vergelijkbaar met de bevindingen van eerder onderzoek<sup>2-4</sup>.

Het blijft een belangrijke vraag in hoeverre het zinvol is om

antihypertensiva op te starten (of verder te zetten) bij deze groeiende hoogbejaarde populatie. In de Zweedse studie werd het verband tussen een behandeling met antihypertensiva en mortaliteit niet onderzocht. De interventionele HYVET-studie<sup>5</sup> waarbij gestreefd werd naar een bloeddruk van 150/80 mmHg, toonde een voordeel van de antihypertensieve behandeling op secundaire eindpunten (zoals daling van totale mortaliteit, de incidentie van hartfalen en incidentie van CVA). Het primaire eindpunt (fataal en niet-fataal CVA) werd net niet statistisch significant gehaald. Personen met een eerder lage bloeddruk waren a priori uit de studie uitgesloten, net zo goed als de personen met dementie of met een voorgeschiedenis van recent CVA, dus was deze populatie mogelijk gezonder dan de 'algemene' populatie.

*Besluit: hoogbejaarden met hypertensie hebben baat bij een antihypertensieve behandeling, maar een systolische bloeddruk van 150 mmHg is voor hen misschien een betere streefwaarde.*

Er bestaat weinig evidentie over het toedienen van oraal vitamine K aan patiënten met een suprathérapeutische INR-waarde (tussen 4,5 en 10) onder warfarinetherapie en in de afwezigheid van een bloeding. Een gerandomiseerd onderzoek<sup>6</sup> geeft ons hierover duidelijkheid. De onderzoekers vonden (over een termijn van 90 dagen) geen verschil in de frequentie van het optreden van bloedingen, tromboembolische aandoeningen of sterfte tussen patiënten met een te hoge INR-waarde die hetzij een éénmalige lage dosis (1,25 mg) vitamine K kregen, hetzij placebo. De inname van warfarine werd gedurende 1 dag stopgezet.

*Deze strategie kan dus blijkbaar toegepast worden althans bij patiënten die niet bloeden. Bij hogere INR-waarden wordt vitamine K nog steeds aangeraden, in voldoende hoge en eventueel herhaalde dosis. Patiënten met een actieve bloeding dienen naast (herhaalde) toediening van vitamine K eveneens fresh frozen plasma of stollingsfactoren toegediend te krijgen.*

Er bestaat onduidelijkheid over de optimale duur van een behandeling met orale anticoagulantia na het optreden van een diepe veneuze trombose (DVT). Een gerandomiseerd onderzoek<sup>7</sup> levert een praktische werkwijze waarmee op basis van objectieve gegevens hierin wat klaarheid gebracht wordt. De geïncludeerde patiënten hadden allen voor de eerste keer een DVT doorgemaakt en kregen reeds 3 maanden anticoagulantia. Een eerste groep kreeg anticoagulantia volgens een voordien vastgesteld ('fixed') schema: stoppen van de anticoagulantia in het geval de DVT een secundaire trombose was; ofwel nog 3 maanden voortzetten van de anticoagulantia bij een primaire ('unprovoked') DVT. De tweede groep werd onderworpen aan een flexibel schema op basis van de resultaten van echografisch onderzoek naar de aanwezigheid van residuele trombi: bij recanalisisatie werd de behandeling (en verder echografisch onderzoek) stopgezet; indien er geen recanalisisatie was werd de behandeling verdergezet. Echografisch onderzoek werd in geval van secundaire DVT 3 en 9 maanden herhaald en bij primaire DVT na 3,9, 15 en 21 maanden. De behandeling en de echografische controle werden stopgezet bij recanalisisatie.

Uit het onderzoek bleek de frequentie van recidief DVT statistisch significant hoger te liggen bij de groep met het vaste schema t.o.v. de groep die aan het flexibele regime waren onderworpen (respectievelijk 17,2% en 11,9%) bij een follow-up van maximaal 33 maanden. Dit onderzoek werd niet dubbelblind uitgevoerd; ook was de studie underpowered om een onderscheid te kunnen maken welk schema voor de subgroepen met primaire of secundaire DVT het meeste voordeel kon geven.

*Het lijkt zinvol om bij DVT na 3 maanden orale anticoagulantia-behandeling een echografisch onderzoek te laten uitvoeren en op basis van de bekomen uitslag het verder beleid uit te stippen.*

Een kritische bijdrage<sup>8</sup> in de *Annals of Internal Medicine* stelt een Amerikaanse richtlijn over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen bij oudere patiënten met chronisch nierlijden in vraag. De auteurs stellen vast dat ongeveer de helft van de patiënten die beantwoorden aan de criteria voor chronisch nierlijden ouder zijn dan 70 jaar. Anderzijds

is precies deze bevolkingsgroep ondervetegenwoordigd in de studies over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen bij deze aandoening. Daarnaast zijn de patiënten die wél in deze studies werden gevolgd meestal geïncludeerd op basis van de aanwezigheid van proteïnurie. Meer dan 85% van de 70-plussers met chronisch nierlijden heeft geen proteïnurie. Het is dus helemaal niet zeker dat het ziektevertragende effect dat in studies met deze middelen aangetoond werd ook voor oudere patiënten een relevant gegeven is.

*De auteurs en de redactie stellen dan ook dat het geven van ACE-inhibitoren of sartanen aan ouderen met chronisch nierlijden niet als prioritair moet beschouwd worden.*

Een meta-analyse<sup>9</sup> onderzocht de werkzaamheid van acetylsalicylzuur (al dan niet gecombineerd met dipyridamol) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met perifeer arterieel lijden en zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire incidenten. Als primair eindpunt werd de combinatie van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculair overlijden geselecteerd. Secundaire eindpunten waren de individuele componenten van het primair eindpunt, totale sterfte en majeure bloedingen. Er bleek een niet statistisch significante daling te zijn van het primair eindpunt. De auteurs stellen dat een beperkte statische power hiervoor verantwoordelijk kan zijn. De vermindering van het aantal niet-fatale CVA's was wel significant.

*Hoe dan ook blijkt uit deze resultaten dat de rol van acetylsalicylzuur bij patiënten met perifeer arterieel lijden mogelijk minder belangrijk is dan bij patiënten met coronair lijden of cerebrovasculaire aandoeningen.*

## Respiratoire aandoeningen

Over het verband tussen het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD-patiënten en het mogelijk hoger risico van pneumonie bestaat controverse. Dit gegeven kwam voor het eerst duidelijk aan het licht n.a.v. de publicatie van de TORCH-studie<sup>10</sup>.

Twee meta-analyses<sup>11,12</sup> proberen hierover duidelijkheid te scheppen. Beide meta-analyses komen tot een vergelijkbaar besluit: het risico van 'community acquired' pneumonie neemt op een significante wijze toe bij langdurige gebruikers van inhalatiecorticosteroiden (in de meta-analyse van Drummond et al.: RR = 1,34; 95% CI: 1,03 – 1,75; p = 0,03; in de meta-analyse van Singh et al.: RR = 1,60; 95% CI: 1,33 – 1,92; p < 0,001). De oorzaak hiervan is niet duidelijk. In beide meta-analyses is er grote heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies, waardoor de auteurs niet tot een overtuigend besluit kunnen komen.

Een meta-analyse waarin uitsluitend onderzoeken over budesonide bij COPD waren geïncludeerd<sup>13</sup> kon geen verschil aantonen in het optreden van pneumonie tussen budesonidegebruikers en diegenen die geen inhalatiecorticosteroid gebruiken.

*Het laatste woord is hierover nog niet gezegd. Het is meer dan ooit aangewezen niet nodeloos inhalatiecorticosteroiden te gebruiken bij COPD en hierbij de richtlijnen te volgen.*

## Pijn en ontsteking, palliatieve zorgen

Obstipatie is bij patiënten die morfine of morfine-achtige middelen gebruiken een veel voorkomend probleem. Het correct gebruik van laxativa van bij het begin opgestart kan dit soms niet verhinderen. Methylnaltrexon is een morfine-antagonist die niet door de bloed-hersenbarrière dringt. Methylnaltrexon wordt (subcutaan) voorgesteld voor de behandeling van opiaat-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten, bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het effect van narcotische analgetica te wijzigen. Het product is niet aangewezen voor de preventie van obstipatie. De werkzaamheid van dit zeer dure middel is matig en er zijn nogal wat ongewenste effecten beschreven (buikpijn, flatulentie, diarree, nausea). Ook doet het middel het gebruik van laxativa niet verminderen. De werkzaamheid in preventie van vorming van fecalomen is niet bekend.

*Alles tesamen lijkt dit een duur middel met een zeer beperkte plaats in de palliatieve behandeling van terminale patiënten<sup>14</sup>.*

Zona kan met veel pijn gepaard gaan. Deze wordt best in eerste instantie met paracetamol bestreden. Uit een case-controlonderzoek blijkt dat, in vergelijking met paracetamol, het gebruik van NSAID's bij patiënten met zona (en varicella) gepaard gaat met een significant hoger risico van het optreden van ernstige dermatologische reacties<sup>15</sup>. Zo zag men een verhoogd risico van abscessen, fasciitis en necrotiserende bacteriële hypodermatitis.

## Neurologische aandoeningen

Een recente Cochrane-review vindt nog steeds geen evidentie voor de werkzaamheid van Ginkgo biloba in de behandeling van 'cognitive impairment' en dementie<sup>16</sup>. Uit een recenter gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek<sup>17</sup> blijkt dat Ginkgo biloba evenmin werkzaam is in het voorkomen van dementie bij oudere personen met normale of matig verminderde cognitie. Een zeer recente meta-analyse en literatuuroverzicht<sup>18</sup> meent toch een iets grotere activiteit t.o.v. placebo te kunnen aantonen, maar spreekt zich niet uit over de klinische relevantie ervan.

*De resultaten van dit laatste, door een producent van een Ginkgo bilobapreparaat gesponsorde, onderzoek veranderen niets aan de huidige plaats van dit product bij de preventie of behandeling van cognitieve stoornissen.*

De West Friesland Study is een prospectief cohortonderzoek in de eerste lijn bij patiënten ouder dan 55 jaar met majeure depressie; de follow up bedroeg 3 jaar<sup>19</sup>. De studie werd opgezet om de duur en het verloop van een majeure depressie te onderzoeken en de eventuele risicofactoren die de prognose kunnen beïnvloeden te identificeren bij een oudere populatie.

Bij de studiepopulatie duurde een depressie gemiddeld 18 maanden (33% van de patiënten herstelde binnen het jaar, 60% binnen twee jaar en 68% na drie jaar). Risicofactoren voor een lange duur waren een ernstige depres-

sie op het moment van de diagnose, een familiale voorgeschiedenis van depressie en slechte fysieke toestand. De auteurs komen tot het besluit dat een majeure depressie bij 55-plussers een ongunstige prognose heeft en dat gebruikmakend van de prognostische risicofactoren er vooral werk moet gemaakt worden van het behandelen van de patiënten met de minst goede vooruitzichten.

Een factor die in deze studie de ongunstige prognose vastgesteld mogelijk in de hand werkte is het gegeven dat de meerderheid van de patiënten nog geen enkele behandeling kreeg op het moment dat ze in de studie werden geïncludeerd, onder meer omdat de diagnose niet was gesteld. Vermelden we anderzijds ook nog dat er (in dit onderzoek) geen associatie werd gevonden tussen een behandeling (om het even welke) en de kans op herstel; het onderzoek was ook niet opgezet om dergelijk verband aan te tonen. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen zich episodes van agitatie en agressiviteit voordoen. Deze kunnen occasioneel gevaar inhouden voor de patiënt en/of zijn omgeving. De aanpak moet in eerste instantie niet-medicamenteus zijn. Een eventuele oorzaak zoals bv. pijn of een ander fysiek ongemak moet worden behandeld. Ook is een goede opleiding van verzorgenden in de aanpak van dergelijke crisisepisodes van cruciaal belang. Slechts indien dergelijke maatregelen niet werkzaam of onmogelijk uitvoerbaar zijn kan een neurolepticum zinvol zijn<sup>20</sup>.

Haloperidol kan aanzien worden als een medicamenteuze optie. Het is (matig) werkzaam en er is over de jaren een bijzonder grote ervaring mee opgedaan. Uiteraard is ook dit middel niet vrij van ongewenste effecten (verwardheid, valneigingen, verslechtering van het dementieel beeld, extrapyramidale stoornissen, ...). Ook risperidon kan hiervoor in aanmerking komen. Er zijn geen studies met als specifiek doel haloperidol met risperidon te vergelijken in deze specifieke indicatie, maar men neemt aan dat hun werkzaamheid vergelijkbaar is. Met risperidon komen iets minder extrapyramidale effecten voor, maar bestaat er anderzijds een grotere kans op gewichtstoename, hyperglykemie en ontwikkelen van diabetes. Met neuroleptica-gebruik bij oudere demente personen is een verhoogd risico van CVA's en cardiovasculaire sterfte beschreven.

*Besluit: er is geen overtuigende evidentie om risperidon om redenen van hogere werkzaamheid te verkiezen boven haloperidol. Overigens moet het gebruik van alle neuroleptica bij demente ouderen beperkt blijven, zowel wat betreft de dosering als wat de duur van de behandeling aangaat.*

Een prospectieve cohortstudie<sup>21</sup> onderzocht een eventueel verband tussen gebruik van anticholinergica en cognitieve stoornissen bij 65-plussers.

Het gebruik van anticholinergica en het cognitief functioneren werden geëvalueerd bij de start van het onderzoek, vervolgens na 2 jaar en na 4 jaar. Na 4 jaar bleek anticholinergica-gebruik bij vrouwen geassocieerd met minder vloeiend taalgebruik en achteruitgang in globaal cognitief functioneren. Bij mannen bleek er vooral een daling van het visueel geheugen. Dit verband met verminderd cognitief functioneren was duidelijk bij continu gebruik van anticholinergica maar niet bij discontinu gebruik. Ook was er een verhoogd risico van optreden van dementie bij

aanhoudend anticholinergicagebruik. De meest gebruikte producten met anticholinerg effect in dit onderzoek waren antidepressiva, intestinale antispasmodica, anxiolytica, H<sub>1</sub>-antihistaminica, ...

*Het lijkt aangewezen om voorzichtig om te springen met het (langdurig) gebruik van geneesmiddelen met een anticholinerg effect bij ouderen.*

## Endocrinologische aandoeningen

Ongeveer 2 jaar na het stoppen van postmenopauzale hormonale substitutietherapie wordt het risico van borstkanker vergelijkbaar met dat van placebo. Dit blijkt uit gegevens van een observationele follow-up van de Women's Health Initiative (WHI)-studie<sup>22</sup>. Tijdens het gebruik van de associatie oestrogeen met progesteron bleek over het verloop van de studie (gemiddeld 5,6 jaar) het risico bij de hormoongebruiksters significant hoger dan bij niet-gebruiksters. Op het ogenblik dat de resultaten van het WHI-onderzoek wereldkundig werden gemaakt, daalde het hormoongebruik op een vrij drastische wijze en in de daaropvolgende jaren werd er een daling van het aantal borstkankers vastgesteld.

*De studie van Chlebowski et al. maakt duidelijk dat deze daling in borstkankerincidentie wel degelijk gelinkt mag worden aan het gedaald gebruik van hormonale substitutietherapie.*

Uit een uitgebreid systematisch literatuuronderzoek over het effect van orale antidiabetica op cardiovasculaire eindpunten bij zowel obese als niet-obese type 2-diabetici<sup>23</sup> bleek dat in vergelijking met andere antidiabetica en placebo alleen een behandeling met metformine gepaard ging met een verminderde cardiovasculaire mortaliteit. Metformine had geen effect op cardiovasculaire morbiditeit of totale sterfte. Geen enkel van de andere antidiabetica had een statistische significante meerwaarde op deze eindpunten.

Rosiglitazon was als enig antidiabeticum mogelijk geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar dit was niet statistisch significant. De auteurs van deze review wijzen op het gebrek aan studies met harde eindpunten en op de matige kwaliteit van het onderzoek over deze problematiek: heel wat studies duren niet langer dan 6 maanden en vaak is de rapportage over het optreden van cardiovasculaire eindpunten onzorgvuldig uitgevoerd.

*Metformine is, contra-indicaties in acht genomen, de eerste keuze behandeling voor alle type 2-diabetici.*

Onderzoek<sup>24</sup> bij, volgens de huidige normen, slecht geregelde type-2 diabetici (Hb A1c > 7,5%) bracht aan het licht dat een intensieve glykemieregeling (gestreefd werd naar een daling van HbA1c met 1,5%) over gemiddeld 5,6 jaar geen significant gunstiger effect had op cardiovasculaire eindpunten, sterfte of microvasculaire verwickelingen dan een standaardtherapie. Alleen de progressie van proteïnurie werd geremd. Het HbA1c bedroeg vanaf de zesde maand van de interventie 6,9% in de intensief behandelde groep, 8,4% in de controlegroep. Hypoglykemie trad vaker op in de intensief behandelde groep.

De ACCORD-trial<sup>25</sup>, toonde eerder al aan dat, opnieuw in vergelijking met standaardtherapie, intensieve diabetes therapie, waarbij gestreefd werd naar HbA1c-waarden lager dan 6%, een hogere mortaliteit voor gevolg had. In de ADVANCE-trial<sup>26</sup>, waar gestreefd werd naar een HbA1c van 6,5%, bleek er daarentegen wel een reductie van een gecombineerd eindpunt van majeure cardiovasculaire en microvasculaire voorvallen bij een intensief behandelde groep: een reductie die vooral te wijten was aan een vermindering van de nefropathie. Zowel de ACCORD als de ADVANCE-studie inclusieerden patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

In een meta-analyse<sup>27</sup> wordt eveneens aangetoond dat strikte glykemiecontrole bij type 2-diabetici weliswaar het risico van sommige cardiovasculaire uitkomsten (zoals niet-fatale myocardinfarcten) vermindert, maar geen effect heeft op cardiovasculaire sterfte of totale sterfte. Anderzijds is er wel een verhoogd risico van ernstige hypoglykemieën. Deze meta-analyse verzamelt gegevens uit onderzoeken (inclusief de ACCORD- en ADVANCE-studie) waarbij verschillende therapeutische regimes werden toegepast (zowel orale behandeling als insuliner therapie).

Een multifactoriële aanpak bij diabetes type 2-patiënten met micro-albuminurie, zoals werd aangetoond in een veel kleiner maar wel langlopend onderzoek<sup>28</sup> heeft een gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit. Men kan zich wel vragen stellen over de haalbaarheid van de multifactoriële aanpak in dit onderzoek (zeer strikt en uitgebreid behandelingsplan).

*Algemeen besluit: behandel type-2 diabetes multifactorieel, met naast een medicamenteus beleid (in eerste instantie metformine) ook oog voor voeding en lichaamsbeweging en streef naar een HbA1c van 7%.*

In een cohortonderzoek<sup>29</sup> werd de medische voorgeschiedenis van 16.667 oudere patiënten met type 2-diabetes over een periode van 27 jaar onderzocht. In de daarop volgende periode van 4 jaar werden alle diagnoses van dementie geregistreerd. Het doel van deze studie was een eventueel verband tussen episodes van ernstige hypoglykemie (d.w.z. hypoglykemie die een hospitalisatie noodzakelijk maakte) en het later ontwikkelen van dementie te onderzoeken. Bij 1465 patiënten werd minstens 1 episode van ernstige hypoglykemie beschreven. Tweehonderd patiënten hadden zowel een episode van ernstige hypoglykemie en ontwikkelden dementie. Het risico van het ontwikkelen van dementie nam toe met het aantal episodes van hypoglykemie (ook na corrigeren van de resultaten voor diverse covarianten zoals ethniciteit, geslacht, opvoeding, BMI, duur van de diabetes, en comorbiteiten zoals hartziekte, nierfalen, hyperlipidemie, hypertensie, CVA). In dit cohortonderzoek stelt men voor diabetespatiënten die één of meerdere episodes van ernstige hypoglykemie doormaakten een attributief risico op het ontstaan van dementie vast van 2,73% per jaar t.o.v. diabetespatiënten die geen episode van hypoglykemie doormaakten.

*Wijzen we erop dat een cohortstudie een verband kan aantonen, maar dit hoeft niet per sé een causaal verband te zijn.*

In een meta-analyse<sup>30</sup> wordt het nut van vitamine D in de preventie van niet-vertebrale en heupfracturen bij 65-plus-

sers bestudeerd. De auteurs komen tot het besluit dat deze fractuurpreventie dosisafhankelijk is, waarbij 400 I.E. per dag de minimale werkzame dosis schijnt te zijn. Er wordt gepleit voor onderzoek op lange termijn met hogere doses.

## Infecties

Momenteel is er voor volwassenen een pneumokokken polysaccharidevaccin tegen 23 types pneumokokken ter beschikking, waarvan het gebruik sterk wordt aanbevolen bij hoogrisicopatiënten (splenectomie, immunodepressie) en aanbevolen bij personen ouder dan 65 jaar, of personen ouder dan 50 jaar met chronisch longlijden, congestief hartfalen en alcoholisme (advies van de Hoge Gezondheidsraad). Uit observationeel onderzoek is gebleken dat dit vaccin het optreden van invasieve pneumokokkeninfecties vermindert, zij het niet bij ouderen met gestoorde immuniteit. Noch in observationeel onderzoek noch in klinische studies kon op consistente wijze worden aange- toond dat de incidentie van pneumonieën in een oudere populatie afneemt na vaccinatie. Het lijkt er ook sterk op dat de effectiviteit van het vaccin afneemt met stijgende leeftijd. Verder bestaat er onenigheid over het nut en de frequentie van hervaccinatie met dit polysaccharidevac- cin. Er zijn aanwijzingen dat een hervaccinatie na 5 jaar, zoals meestal wordt geadviseerd, tot veel lagere serum- specifieke antilichaamconcentraties zou leiden dan na een eerste vaccinatie. Of dit ook een geringere klinische werk- zaamheid voor gevolg zou hebben is niet gekend.

Sinds de introductie in de V.S. van een geconjugerd polysaccharidevaccin voor kinderen tegen een beperkt (7) aantal types pneumokokken blijkt de incidentie van inva- sieve pneumokokkeninfecties (bij 65-plussers) gedaald te zijn van 62/100.000 tot 40/100.000. Deze epidemio- logische verandering is te wijten aan een daling van de infecties door de serotypes die in het geconjugerde vac- cin zijn opgenomen. Dit gegeven opent eventueel nieuwe perspectieven voor het gebruik van het geconjugerd vac- cin (dit is een vaccin waarbij de bacteriële polysaccharide- keten gekoppeld wordt aan een proteïne of dragereiwit) bij een oudere populatie. Er zijn nog geen gegevens die uitsluitel geven over de eventuele klinische consequen- ties hiervan<sup>31</sup>.

De neuraminidase-inhibitoren worden voorgesteld als behandeling of profylaxe van influenza-infecties. Oseltami- vir is hierbij het meest gebruikte middel. Een Amerikaanse studie<sup>32</sup> bracht aan het licht dat gedurende het griepsei- zoen 2007-2008 steeds meer aan oseltamivir resistente H1N1-virale infecties werden vastgesteld. Van de geteste virussen bleek 12,3% resistent aan het geneesmiddel. Tevens bleek deze resistentie niet te berusten op een eer- der gebruik van oseltamivir. De ernst van de door de resis- tente virussen uitgelokte ziekte was niet erger dan die van de ziekte verwekt door niet-resistente virussen. Begin 2008 werd ook in Europa resistentie vastgesteld en vaak bij een veel hoger percentage van de onderzochte virussen (Noor- wegen: 67%; Frankrijk: 47%; Nederland en Luxemburg: ongeveer 30%; geen cijfers voor België)<sup>33</sup>. Ook hier is geen

verband met het gebruik van oseltamivir aantoonbaar. Ook t.o.v. het pandemische H1N1-virus werd resistentie vast- gesteld.

## Varia

Obesitas is een risicofactor voor het optreden van urinaire incontinentie. Een gerandomiseerd onderzoek<sup>34</sup> vergeleek twee groepen vrouwen met obesitas (BMI van  $36 \pm 6$ ) en urinaire incontinentie ( $24 \pm 18$  incontinentie-episodes per week). De interventiegroep kreeg een intensief vermageringsprogramma (dieet, oefeningen en gedragstherapie); de controlegroep kreeg een gestructureerd educatie- programma. Na 6 maanden verloor de interventiegroep gemiddeld 8% (7,8 kg) lichaamsgewicht, de controlegroep 1,6% (1,5 kg). In de interventiegroep daalde het aantal incontinentie-episodes per week met 47%, terwijl dit in de controlegroep 28% was. Dit verschil was significant maar alleen voor stressincontinentie, niet voor urge-incontinen- tie.

*De conclusie van de auteurs en van de redactie is dat gewichtsverlies bij obese vrouwen een gunstig effect heeft bij urinaire incontinentie.*

## Ongewenste effecten

Om de frequentie en afloop van ziekenhuisopnames ver- oorzaakt door geneesmiddelen te onderzoeken werd een prospectief observationeel onderzoek opgezet<sup>35</sup>. Van 13000 gescreende, ongeplande opnames (geen kinderen en geen psychiatrische patiënten) bleek 5,6% in verband te staan met medicatiegebruik. Bijna de helft hiervan was mogelijk te voorkomen. De belangrijkste determinanten van vermijdbare ziekenhuisopnames t.g.v. medicatiege- bruik waren een verminderde cognitie, 4 of meer comor- biditeiten, afhankelijkheid van hulp van derden, gedaalde nierfunctie, het onjuist opvolgen van medicatievoorschrif- ten en polyfarmacie.

*Zoals in eerder onderzoek reeds aangetoond waren de geneesmiddelen die het meest een ziekenhuisopname voor gevolg hadden anticoagulantia, plaatjesaggregatie- remmers, antidiabetica, NSAID's en geneesmiddelen met een specifieke werking op het centrale zenuwstelsel.*

Uit een retrospectief cohortonderzoek<sup>36</sup> blijkt dat niet zozeer hogere leeftijd als onafhankelijke factor maar wel de aanwezigheid van chronische aandoeningen (comorbi- diteit) een bepalende rol speelt in de kans op het optreden van ongewenste medicamenteuze effecten die herhaalde ziekenhuisopnames voor gevolg hebben. Congestief hart- falen, diabetes, perifere vaatlijden, chronische longaandoe- ningen, reumatisch lijden, nier- en leverziekten en maligne aandoeningen blijken verbonden te zijn met een hogere kans op hospitalisatie omwille van ongewenste effecten van geneesmiddelen.

De auteurs van een retrospectief cohortonderzoek<sup>37</sup> menen te kunnen aantonen dat het gebruik van inhalatiecortico- steroïden (voor de behandeling van astma of COPD) aan-

leiding geeft tot een licht verhoogd risico van ongewenste gastro-intestinale effecten.

Een cohort van patiënten die de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met salbutamol gebruikten werd vergeleken met een cohort van patiënten die alleen salbutamol gebruikten. Gekeken werd naar het optreden van gastro-intestinale eindpunten zoals gastritis, oesofagitis, ulcus en bloeding. De diagnose werd gesteld op basis van klinisch, radiologisch of endoscopisch onderzoek. Gemiddeld waren de patiënten 1 jaar blootgesteld aan de medicatie. Bij 6,4% van de patiënten bij wie ook inhalatiecorticosteroiden waren voorgeschreven werd dergelijk eindpunt bereikt, terwijl dit slechts bij 2,5% van de salbutamolgebruikers het geval was. Dit verschil was statistisch significant. Bij die patiënten die voor de toediening van hun inhalatiecorticosteroiden een spacer gebruikten, bleek het risico geringer (66% lager dan zonder spacer, statistisch significant).

*In het geheel genomen is de incidentie van ongewenste effecten op gastro-intestinaal gebied door gebruik van inhalatiecorticosteroiden laag. We vinden hier ook een bijkomend argument om het gebruik van een spacer aan te bevelen. Het blijft evenwel onduidelijk of het gebruik van poederinhalatoren wat dit risico betreft een voordeel biedt.*

Oseltamivir kan verschillende ongewenste effecten uitlokken. Er zijn oftalmologische problemen beschreven zoals diplopie en andere visusstoornissen; tevens werden cardiale effecten gemeld, in het bijzonder ritmestoornissen (voorkamerfibrillatie, palpitations, ventriculaire en supra-ventriculaire tachycardie). Deze ongewenste effecten zijn zeldzaam maar de juiste frequentie ervan is moeilijk in te schatten<sup>38,39</sup>.

*Deze vaststellingen bevatten zeker geen argumenten om het gebruik van oseltamivir aan te moedigen.*

Het is sinds langere tijd bekend dat preoperatief gebruik van tamsulosine aanleiding kan geven tot het peroperatoire 'floppy iris syndrome' tijdens cataractchirurgie<sup>40</sup>. Uit een nested case-controlstudie<sup>41</sup> bij mannen die tamsulosine of een andere alfa-blokker gebruikten en een cataractingreep ondergingen, blijkt nu dat er ook postoperatieve problemen kunnen optreden. De resultaten toonden een duidelijk verhoogd risico op ernstige postoperatieve verwikkelingen (retinaloslating, lensverlies, endophtalmitis) bij patiënten die in de laatste 14 dagen voor de ingreep tamsulosine innamen. Dit is met andere alfa-blokkers niet beschreven.

*Hoewel het absolute risico gering is (de auteurs kwamen tot een NNH van 225), lijken deze verwikkelingen toch op een eenvoudige manier vermijdbaar.*

Het is bekend dat psychotrope middelen gewelddadig gedrag kunnen uitlokken. Dit is o.a. beschreven bij het gebruik van antidepressiva, van dopamine-agonisten, benzodiazepines. Ook andere geneesmiddelenklassen worden in verband gebracht met gewelddadig gedrag: mefloquine, sommige antivirale middelen, PPI's, montelukast, corticosteroiden, isotretinoïne<sup>42</sup>,...

Strontiumranelaat wordt gebruikt bij de behandeling van osteoporose. Er wordt recent melding gemaakt van

het optreden van hallucinaties of verward gedrag bij het gebruik van dit geneesmiddel. Andere ongewenste effecten van centraal-nerveuze oorsprong waren al eerder duidelijk: hoofdpijn, bewustzijnsstoornissen, geheugenverlies en convulsies.

*Het wordt moeilijk om het gebruik van dit middel, dat geen aantoonbaar voordeel biedt t.o.v. de bisfosfonaten en waarmee andere ongewenste effecten zoals spierpijn, trombo-emboliën en overgevoeligheid voorkomen, te verdedigen<sup>43</sup>.*

De gamma-aminoboterzuur-analoog pregabaline, een anti-epilepticum, wordt terugbetaald bij de behandeling van postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie, bij onvoldoende doeltreffendheid van of contra-indicatie voor amitriptyline. Door het gebruik kunnen, weliswaar zelden, irreversibele visusstoornissen optreden. Dit ernstige ongewenste effect kan na minder dan een maand gebruik optreden.

*Het lijkt verstandig om patiënten die dit middel krijgen voorgeschreven van dit risico op de hoogte te brengen<sup>44</sup>.*

Uit farmacovigilantiegegevens blijken er bij het gebruik van nasale corticosteroiden ernstige ongewenste systemische effecten mogelijk. Het gaat hier om dermatologische problemen (zoals pruritus, maculopapuleuze erupties, urticaria), overgevoeligheidsreacties (oedeem van het gelaat, anafylactische shock) en andere verschijnselen (osteonecrose, osteoporose met fracturen, peesontsteking en –ruptuur, hoofdpijn, hyperglykemie, diabetes, glaucoom). Na verstuiven van het nasale corticosteroid volgt onvermijdelijk een systemische absorptie, die verschilt van persoon tot persoon. Er wordt dus best steeds gezocht naar de laagst mogelijke werkzame dosis en patiënten moeten worden geïnformeerd<sup>45</sup>.

Diverse siropen die vrij te verkrijgen zijn als OTC-product, bevatten het mucolyticum guaifenesine. Er is van dit middel, zoals van alle andere zogenaamde mucolytica, nooit enig hoestwerend effect t.o.v. placebo aangetoond. Het kan wel verteringsproblemen veroorzaken<sup>46</sup>.

*Het lijkt zinvol om het gebruik van guaifenesine af te raden. Overigens is van geen enkele siroop een hoestwerend effect aangetoond.*

Een publicatie<sup>47</sup> van de FDA beschrijft 24 meldingen (in een tijdspanne van minder dan 1 jaar) van nierinsufficiëntie en acuut nierfalen die in verband werden gebracht met de intraveneuze toediening van zoledronaat bij de behandeling of preventie van osteoporose. Zeven patiënten overleden, waarvan 4 t.g.v. nierfalen. De klachten traden gemiddeld 11 dagen na de behandeling op. De helft van de patiënten had een aandoening die nierinsufficiëntie/acuut nierfalen in de hand kon werken (diabetes, congestief hartfalen, chronisch nierlijden) of gebruikte potentieel nefrotoxische medicatie (bv. NSAID's). *Het advies wordt gegeven geen behandeling met zoledronaat intraveneus voor te stellen aan patiënten met verminderde nierfunctie (creatinine clearance < 35 ml/min), van de creatinemie te bepalen voor het opstarten van een behandeling en er voor te zorgen dat patiënten voldoende gehydrateerd zijn vooraleer ze het infuus toegediend krijgen.*

Memantine, een product verwant aan amantadine, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer, hoewel de evidentie hiervoor beperkt is. De ongewenste effecten hebben vooral te maken met de anticholinerge en dopaminerge werking. Bij klinisch onderzoek werd tevens een verhoogde incidentie van hartfalen vastgesteld. Dit

bleek bij 1% van de gebruikers voor te komen. Een bijkomende reden dit middel niet te gebruiken<sup>48</sup>.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

## Kort nieuws

### Over de cardiovasculaire veiligheid van het gebruik van anticholinergica bij de behandeling van COPD

Bespreking van:

- Ogale SS, Lee TA, Au DH et al. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010; 137:13-19
- Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30

Sinds enige jaren zijn er aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen het gebruik van inhalatie-anticholinergica bij COPD en een verhoogd risico van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit<sup>1</sup>. Er wordt gesteld dat voornamelijk het gebruik van het kortwerkende ipratropium een verhoogd risico inhoudt<sup>2</sup>, maar dat dit niet het geval zou zijn met het langwerkende tiotropium<sup>3</sup>. Er bestaan nochtans geen duidelijke farmacologische verschillen tussen het werkingsmechanisme van beide middelen.

Twee recente studies hebben geprobeerd hierover duidelijkheid te brengen.

Een eerste, niet door de industrie gesponsord cohortonderzoek<sup>4</sup> werd uitgevoerd bij Amerikaanse veteranen bij wie voor het eerst de diagnose COPD werd gesteld. Het gaat om een grote studie (82717 patiënten), met een follow-up van maximaal 5 jaar. Patiënten werden gevolgd tot hun eerste hospitalisatie als gevolg van een cardiovasculair voorval (acuut coronair syndroom, hartfalen, of hartritme-stoornissen), tot overlijden of tot de studie ten einde liep. Er werd rekening gehouden met covariabelen die het risico en ernst van een cardiovasculair voorval zouden kunnen beïnvloeden (leeftijd, geslacht, ras, afstand tot het dichtstbijzijnde ziekenhuis, eerdere cardiovasculaire voorvallen, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes). De ipratropiumtoediening werd uitgedrukt in "30-dagen-equivalenten" (zijnde 36 µg/ dag gedurende 30 dagen).

Er waren 2,2 cardiovasculaire voorvallen per 100 patiëntjaren voor alle patiënten die in de studie waren opgenomen. Het relatieve risico voor een cardiovasculair voorval was bij personen die in het voorgaande jaar ipratropium gebruikten 29% hoger (zowel bij een gebruik korter of langer dan vier "30-dagen-equivalenten"). Meer in het bijzonder bleek dit risico significant verhoogd bij personen die de voorafgaande 6 maanden het middel hadden gebruikt, maar niet indien het langer dan 6 maanden geleden was.

Deze studieresultaten moeten met de nodige reserve geïnterpreteerd worden want dit onderzoek hield enige beperkingen in: zo waren er ondermeer geen gegevens over de rookgewoontes, precieze cholesterolwaarden of BMI (alle belangrijke cardiovasculaire risicofactoren). Ook bestaat de kans dat in dit niet-gerandomiseerde onderzoek heel wat patiënten net een anticholinergicum voorgeschreven kregen om hen niet nodeloos (wegens verhoogd cardiovasculair risico) aan bètamimetica bloot te stellen.

Een tweede onderzoek<sup>5</sup> is een door de farmaceutische industrie gesponsorde rapportering over cardiovasculaire voorvallen zoals vermeld in de 'clinical safety database' voor tiotropium. Verschillende co-auteurs zijn werknemers van de producent van tiotropium.

19545 patiënten kwamen alle uit 30 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies, met een duur wisselend van 20 dagen tot 4 jaar. Personen met een voorgeschiedenis van hospitalisatie wegens hartfalen, met hartritme-stoornissen of myocardiinfarct werden echter geëxcludeerd uit de oorspronkelijke studies. De grote (5992 patiënten), 4 jaar durende UPLIFT-studie<sup>3</sup> had een groot gewicht in de meta-analyse.

Het primaire eindpunt in deze meta-analyse was een samengesteld eindpunt van majeure cardiovasculaire voorvallen. Voor deze geselecteerde populatie bleek de frequentie van majeure cardiovasculaire voorvallen voor de tiotropiumgroep statistisch significant lager dan voor de met placebo behandelde groep (respectievelijk 4,25 en 3,44 ernstige cardiovasculaire voorvallen per 100 patiëntjaren).

*Commentaar van de redactie:*

*Beide onderzoeken hebben belangrijke beperkingen en er kunnen moeilijk conclusies uit getrokken worden waardoor een onmiddellijke verandering in het huidige gebruik van anticholinergica bij COPD niet noodzakelijk blijkt.*

*Een cohortonderzoek, hoe methodologisch correct ook uitgevoerd, kan hoogstens een trend aanduiden of hypothesen naar voor schuiven. Er is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig om bv. de stelling dat ipratropiumgebruik aanleiding kan geven tot een verhoogde kans op ernstige cardiovasculaire aandoeningen al dan niet te bevestigen. De kans dat dergelijk onderzoek ooit wordt uitgevoerd lijkt ons gering.*

*Ook het tweede onderzoek heeft beperkingen. Vooreerst is de patiëntenpopulatie geselecteerd, waardoor mogelijk*

vooral patiënten met een geringer cardiovasculair risico-profiel tiotropium gebruikten. Ook is bias mogelijk door het sterk industrie-afhankelijke karakter van het onderzoek. Verder is ook het aangetoonde verschil wel erg klein en is het overwicht van 1 studie groot.

Deze studies laten niet toe te stellen dat er met ipratropium wél en met tiotropium geen verhoogd cardiovasculair risico is. Zeker voor ipratropium ontbreekt het aan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek. Er is geen directe vergelijking tussen ipratropium en tiotropium beschikbaar. Het is overigens merkwaardig dat twee geneesmiddelen die een grote farmacologische verwantschap vertonen een dergelijk verschillend veiligheidsprofiel zouden vertonen. De redactie is dan ook van oordeel dat ipratropium een correcte eerste keuze blijft bij de behandeling van COPD.

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Lee T, Pickard T, Au D et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380-90.
3. Tashkin D, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
4. Ogale SS, Lee TA, Au DH et al. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010;137:13-19.
5. Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

### Lijst stofnamen en bijhorende specialiteitsnamen van de geneesmiddelen vermeld in deze Geneesmiddelenbrief

<i>budesonide:</i>	Miflonide®, Pulmicort®, Novolizer Budesonide®, Budesonide Easyhaler Sandoz®; in combinatiepreparaat: Symbicort®	<i>oseltamivir:</i>	Tamiflu®
<i>Ginkgo biloba:</i>	Tanakan®, Tavonin®	<i>pneumokokkenvaccin (ploysaccharidenvaccin tegen 23 types):</i>	Pneumo 23®
<i>guaifenesine:</i>	Vicks VapoSyrup Expectorant®; in combinatiepreparaten: Acatar®, Inalpin®, Longbalsem®, Nortussine®, Noscaflex Expectorans®, Toplexil®	<i>pregabaline:</i>	Lyrica®
<i>haloperidol:</i>	Haldol®	<i>risperidon:</i>	Risperdal®, Risperidone EG®, Risperidone-Ratiopharm®, Risperidone Sandoz®, Risperidone Teva®, Risperidone Ranbaxy®
<i>isotretinoïne:</i>	Roaccutane®, Isotretinoïne EG®, Isosupra Lidose®, Isocural®, Isotretinoïne Sandoz®	<i>rosiglitazon:</i>	Avandia®; in combinatiepreparaat: Avandamet®
<i>metformine:</i>	Glucophage®, Metformine Mylan®, Metformax®, Metformine Teva®, Metformine Sandoz®; in combinatiepreparaten: Glucovance®, Avandamet®, Eucreas®	<i>strontiumrelaet:</i>	Protelos®
<i>mefloquine:</i>	Lariam®	<i>tamsulosine:</i>	Omic®, Tamsulosine Mylan®, Tamsulosine HCl Yamanouchi®, Tamsulosine EG®, Tamsulosine Sandoz®, Tamsulosine Teva®, Doc Tamsulosine®, Ranomax®
<i>memantine:</i>	Ebixa®	<i>vitamine D (colecalfierol):</i>	D-Cure®; in combinatiepreparaten: Cacit Vitamine D3®, Sandoz Ca-D®, CaD3mylan®, D-Vital®, Steovit D3®
<i>methylnaltrexon:</i>	Relistor®	<i>vitamine D<sub>3</sub>:</i>	
<i>montelukast:</i>	Singulair®, Montelukast Teva®, Montelukast EG®, Montelukast-Ratio®	<i>vitamine K (fytomenadion):</i>	Konakion®
		<i>zoledronaat:</i>	Zometa®, Aclasta®

**Hoofdredactie:** Jean Pierre Sturtewagen

**Eindredactie:** J. Vandenhoven

**Redactie:** J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt.

**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

1. Molander L, Lövheim H, Norman T et al. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1853-9.
2. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S et al. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
3. Satish S, Freeman DH Jr, Ray L et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367-74.
4. Rastas S, Pirttilä T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
5. Becket N, Peters R, Fletcher A et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
6. Crowther M, Ageno W, Garcia D et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300.
7. Prandoni P, Prins M, Lensing A et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85.
8. O'Hare A, Kaufman J, Covinsky K et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009;150:717-24.
9. Berger J, Krantz M, Kittelson J et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.
10. Calverley P, Anderson J, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
11. Drummond M, Dasenbrook E, Pitz M et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008;300:2407-16.
12. Singh S, Amin A, Loke Y. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
13. Din D, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
14. Anonymous. Méthylaltréxone. Constipation sous morphinique: guère plus efficace qu'un placebo. *Rev Prescrire* 2009;29:172-3.
15. Anonymous. Varicelle ou zona et anti-inflammatoires non stéroïdiens: complications cutanées graves. *Rev Prescrire* 2009;29:906-7.
16. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
17. DeKosky S, Williamson J, Fitzpatrick A et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-30.
18. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2010;10:14.
19. Licht-Strunk E, Van Marwijk H, Hoekstra T et al. Outcome of depression in later life in primary care: longitudinal cohort study with three years' follow up. *BMJ* 2009;338:a3079.
20. Anonymous. Rispéridone et agressivité liée à une démence de type Alzheimer. *Rev Prescrire* 2009;29:487.
21. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F 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.
22. Chlebowski R, Kuller L, Prentice R et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360:573-87.
23. Selvin E, Bolen S, Yeh H et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
25. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 358:2545-59.
26. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
27. Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
28. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
29. Whitmer R, Karter A, yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.

30. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
31. Jackson L, Janoff E. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
32. Dharan N, Gubareva L, Meyer J et al. Infections with oseltamivir-resistant A (H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034-41.
33. Anonymous. Vaccinatie tegen influenza: winter 2008-2009. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:67. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
34. Subak L, Wing R, Smith West D et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360:481-90.
35. Leendertse A, Egberts A, Stoker L et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
36. Zhang M, Holman C, Price S et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009;338:a2752.
37. Hansen R, Tu W, Wang J et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. *Pharmacotherapy* 2008;28:1325-34.
38. Anonymous. Oséltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Rev Prescrire* 2009;29:107.
39. Anonymous. Oséltamivir: quelle est la fréquence des troubles visuels et cardiaques? *Rev Prescrire* 2009;29(308):476-1.
40. Anonymous. Tamsulosine en "Floppy Iris Syndrome". *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:9. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
41. Bell C, Hatch W, Fischer H et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009;301:1991-6.
42. Anonymous. Comportement violent: parfois dû au médicament. *Rev Prescrire* 2009;29:828.
43. Anonymous. Strontium: confusions et hallucinations. *Rev Prescrire* 2009;29:432.
44. Anonymous. Prégabaline: anomalies du champ visuel. *Rev Prescrire* 2009;29:22.
45. Anonymous. Corticostéroïdes par voie nasale: gare aux effets à distance. *Rev Prescrire* 2009;29:834.
46. Anonymous. Médicaments en « libre accès »: liste allongée avec des spécialités à écarter. *Rev Prescrire* 2009;29:257.
47. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm167883.htm>
48. Anonymous. Mémantine: insuffisance cardiaque. *Rev Prescrire* 2009;29:349.