

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van vzw Farmaka asbl
Jaargang 18 • nr 2 • mei 2011

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

Nieuwigheden 2010

Inleiding

Deze geneesmiddelenbrief belicht nieuwe gegevens en inzichten op farmacotherapeutisch vlak uit het jaar 2010. Zoals elk jaar baseert de redactie zich voor deze brief op de jaarlijkse overzichtsartikels uit La Revue Prescrire en Geneesmiddelenbulletin en op meldingen in de Folia Pharmacotherapeutica. Daarnaast put zij ook uit de regelmatige overzichten van nieuwigheden in de Annals of Internal Medicine en de American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.

Meldingen van ongewenste effecten nemen een grote plaats in in deze Geneesmiddelenbrief. Deze ongewenste effecten kwamen grotendeels aan het licht door postmarketing surveillance en meldingen bij de (inter)nationale geneesmiddelen-agentschappen. Deze gegevens hebben niet de sterkte van bevindingen uit gerandomiseerd interventioneel onderzoek; causaliteit en grootte van de ongewenste effecten zijn niet steeds vast te stellen op basis van deze gegevens. Vaak echter zijn deze gegevens de enige die we hebben over het optreden van (zeldzame of laattijdige) ongewenste effecten.

Het observeren van patiënten die onder medicamenteuze behandeling is een taak voor iedereen die bij de verzorging is betrokken. Het belang van het van nabij volgen van patiënten die een nieuw geneesmiddel innemen kan niet overschat worden, maar de meeste meldingen van ongewenste effecten betreffen geneesmiddelen die reeds lange tijd en in belangrijke mate gebruikt worden en dus verondersteld worden goed gekend te zijn. Het is dan een langdurig gebruik of de combinatie met andere middelen die soms tot onverwachte, nadelige effecten aanleiding geeft.

Een voorbeeld hiervan zijn de (al dan niet bevestigde) ongewenste effecten die kunnen optreden bij het langdurig gebruik van protonpompinhibitoren. Rond deze middelen hing steeds het aureool van grote veiligheid of althans dan toch de afwezigheid van belangrijke ongewenste effecten. Mede als gevolg hiervan werden en worden deze middelen op grote schaal gebruikt en dit vaak ononderbroken gedurende jaren, los van het gegeven of hiervoor enige hard bewijs aanwezig is. De steeds talrijker meldingen van mogelijke ongewenste effecten bij langdurig PPI-gebruik, moeten ons aanzetten om PPI's met voorzichtigheid te gebruiken en ze, indien mogelijk, "on demand" toe te dienen, wat in de praktijk vaak even werkzaam is als continu gebruik.

De redactie wenst u veel leesgenot.

Inhoudsopgave

Cardiovasculaire aandoeningen.....	10
Pijn en ontsteking	12
Neurologische aandoeningen	12
Endocrinologische aandoeningen.....	13
Infecties	13
Vitaminen en mineralen	13
Ongewenste effecten.....	13
Varia	16
Kort Nieuws.....	19

Cardiovasculaire aandoeningen

Een door de farmaceutische industrie gesponsorde RCT zocht naar de ideale dosis van een *sartaan* (in dit geval *losartan*) bij de behandeling van hartfalen bij personen die een intolerantie vertonen t.o.v. *ACE-inhibitoren*. Een lage dosis (50 mg/dag) werd vergeleken met een hoge dosis (150 mg/dag). Mortaliteit of opname wegens ernstige exacerbatie was niet significant verschillend voor beide doses (HR = 0,90; 95%BI: 0,82-0,99; $p = 0,027$). Bij de groep die een hoge dosis kreeg kwam nierfalen significant frequenter voor dan bij de laag gedoseerde groep (respectievelijk 24 en 16%; $p < 0,001$), alsook hypotensie (11% en 8%; $p = 0,002$) en hyperkaliëmie (10% en 7%; $p < 0,001$)¹.

Dit onderzoek toont aan dat indien een sartaan aangewezen is bij de behandeling van hartfalen het weinig zinvol lijkt om naar hoge doses op te titreren. Onverwacht (weliswaar als secundair eindpunt) is het resultaat dat nierfalen bij de hooggedoseerde groep frequenter voorkomt. Vragen kunnen gesteld worden bij de selectie van de patiënten die voor deze studie in aanmerking kwamen. Het waren personen (gemiddeld 66 jaar) die een intolerantie vertoonden t.o.v. ACE-inhibitoren. Deze intolerantie werd ruim gedefinieerd als het optreden van: hoesten, symptomatische hypotensie, gestegen uremie, hyperkaliëmie, smaakstoornissen, gastro-intestinale klachten en huiduitslag. Het WZC-formularium stelt dat enkel hoest onder ACE-inhibitoren een reden kan zijn om te opteren voor een sartaan. Uit RCT's blijkt dat de frequentie van hoest bij gebruik van ACE-inhibitoren ongeveer 10% is en in observationeel onderzoek ('real world studies') slechts 2%². Het betreft hier dus duidelijk een geselecteerde populatie: om aan een totaal van 3846 deelnemers te kunnen komen, hebben de onderzoekers heel wat meer patiënten moeten screenen. Daarnaast hebben sartanen en ACE-inhibitoren heel wat ongewenste effecten gemeen. Het hoeft dan ook geen verbazing te wekken dat in deze studie sommige van de inclusiecriteria (ongewenste effecten onder ACE-inhibitoren) ook de belangrijkste vastgestelde ongewenste effecten onder sartanen bleken te zijn (nierfalen, hypotensie en hyperkaliëmie).

De frequentie van bloedingen en van hospitalisatie omwille van bloedingen bij patiënten die eerder een myocardinfarct doormaakten en antitrombotische middelen gebruikten werd onderzocht in een Deense studie op basis van uitgebreide registratiegegevens uit verschillende gegevensbanken waarvan de data individueel werden gelinkt. Over een tijdspanne van gemiddeld 142 dagen werden 4,6% van de 40812 opgevolgde patiënten gehospitaliseerd wegens bloedingen. Op jaarlijkse basis was de incidentie van bloedingen 2,6% in de acetylsalicylzuurgroep, 4,6% bij de clopidogrelgebruikers, 4,3% bij de warfarinegebruikers, 3,7% bij de acetylsalicylzuur + clopidogrelgebruikers, 5,1% bij de acetylsalicylzuur +

warfarinegebruikers, 12,3% bij de clopidogrel + warfarinegebruikers en 12,0% bij de acetylsalicylzuur + clopidogrel + warfarinegebruikers. T.o.v. acetylsalicylzuurgebruik was het bloedingrisico significant verhoogd bij clopidogrelgebruik (HR = 1,29; 95%BI: 1,15 - 1,40), bij acetylsalicylzuur + clopidogrel (HR = 1,42; 95%BI: 1,24 - 1,63), bij acetylsalicylzuur + warfarine (HR = 1,83; 95%BI: 1,51 - 2,22), bij clopidogrel + warfarine (HR = 3,41; 95%BI: 2,35 - 4,95) en bij acetylsalicylzuur + clopidogrel + warfarine (HR = 3,86; 95%BI: 2,94 - 5,07). Er was een niet-significante verhoging bij warfarinegebruik (HR = 1,23; 95%BI: 0,94 - 1,61)³.

In de ACCORD Blood Pressure studie werden diabetes type 2-patiënten ingedeeld in 2 groepen die ofwel een standaardtherapie kregen (streefcijfer voor systolische bloeddruk: 140 mmHg) ofwel een intensieve behandeling (met als streefcijfer 120 mmHg). De primaire uitkomst was samengesteld: niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA en cardiovasculaire sterfte. Er was na 1 jaar geen verschil. Wel kwamen CVA's (een gepredefinieerde secundaire uitkomstmaat) minder voor bij de intensief behandelde groep: 0,32% versus 0,53% (HR = 0,59; 95% BI: 0,39 - 0,89; $p = 0,01$). Er waren meer ernstige ongewenste effecten (hyperkaliëmie, orthostatische hypotensie) bij de intensief behandelde groep (3,3% versus 1,3%; $p < 0,001$)⁴.

Uit een observationeel onderzoek is eveneens gebleken dat een strikte bloedcontrole (<130 mmHg) bij diabetespatiënten die tevens coronair lijden vertonen, geen meerwaarde heeft in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen ten opzichte van 'gewone' bloeddrukcontrole (< 140 mmHg)⁵.

Bij type 2-diabetici volstaat het dus te streven naar een systolische bloeddruk lager dan 140 mmHg.

Het combinatiemiddel *amlodipine + valsartan + hydrochloorthiazide* voor de behandeling van hypertensie laat niet toe om de dosis op een correcte manier aan te passen. Daarnaast stelt het de gebruikers bloot aan een mogelijke additieve ongewenste effecten. Hetzelfde kan gezegd worden van de nieuwe associaties van *hydrochloorthiazide + nebivolol* of *hydrochloorthiazide + aliskiren*.

De redactie heeft zich in het verleden steeds kritisch uitgelaten over het gebruik van vaste combinaties van geneesmiddelen. Behalve het mogelijke voordeel op gebied van compliance (wat bij bewoners van WZC's slechts een marginaal probleem is, vermits ze hun geneesmiddelen van de verzorgenden toegediend krijgen), zijn er weinig argumenten voor het gebruik van vaste associaties te vinden. Integendeel: vaste combinaties laten niet of veel minder toe om de juiste dosering of combinatie te titreren, kunnen aanleiding geven tot het onnodig en eventueel schadelijk gebruik van een bijkomend geneesmiddel en bevatten soms producten die bv. op farmacokinetisch gebied verschillende eigenschappen vertonen.

Het lijkt er op dat indien *olmesartan* wordt gebruikt bij diabetes type 2-patiënten, dit aanleiding kan geven tot een hogere cardiovasculaire mortaliteit versus placebo. Dit blijkt althans uit twee studies bij type 2-diabetespatiënten die waren opgezet om de invloed van *olmesartan* op de achteruitgang van de nierfunctie te evalueren. Zowel in de ROADMAP studie (Randomized olmesartan and diabetes microalbuminuria prevention study) als in de ORIENT studie (Olmesartan reducing incidence of end stage renal disease in diabetic nephropathy trial) waren er significant meer cardiovasculaire overlijdens bij de actief behandelde groep dan bij de placebogroep⁶.

In het licht van deze bevindingen is er vanwege de FDA een 'safety review' opgezet aangaande olmesartan en cardiovasculaire voorvallen⁷. De ROADMAP trial is zeer recent gepubliceerd⁸. De auteurs tonen zich eveneens bezorgd over deze verhoogde cardiovasculaire mortaliteit ('The higher rate of fatal cardiovascular events with olmesartan ... is of concern'). De ORIENT-studie is op het ogenblik van samenstellen van deze brief nog niet gepubliceerd. Dit wordt ongetwijfeld nog vervolgd.

Minder strikte 'rate control' (hartfrequentie < 110/min) geeft niet meer kans op cardiovasculaire complicaties dan strikte 'rate control' (< 80/min) bij personen met voorkamerfibrillatie. Dit bleek uit een RCT met als samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie wegens hartfalen, CVA, systemische embolen, bloeding of levensbedreigende ritmestoornissen. De follow-up was 3 jaar⁹.

In een artikel in Evidence Based Medicine¹⁰ stellen de commentatoren zich vragen over de keuze van de patiënten, over het complexe primaire eindpunt, de duur van de follow-up (bv. mogelijk te kort om het ontwikkelen van hartfalen of cardiomyopathie te beoordelen) en enkele andere methodologische tekortkomingen. EBM besluit dat het onduidelijk blijft welke 'rate control' de beste is.

Dronedaron, een anti-aritmicum verwant aan *amiodaron* is niet werkzaam in de preventie van voorkamerfibrillatie of voor het vertragen van het ventriculaire hartritme. Het product zou minder ongewenste effecten geven dan *amiodaron* (minder toxiciteit voor longen en schildklier), maar er blijven twijfels over de veiligheid (verhoogde mortaliteit bij hartfalen, levensbedreigende leverstoornissen)¹¹.

*De producent van het geneesmiddel (Sanofi Aventis) zond op 19 januari 2011 een brief naar alle artsen met een bijkomende waarschuwing voor het gebruik van *dronedaron*. We zien geen reden om dit middel, eens het bij ons beschikbaar zal zijn, op basis van de huidige evidentie te gaan voorschrijven i.p.v. *amiodaron*.*

In de nieuwe Europese richtlijnen voor voorkamerfibrillatie werd een nieuwe risicoscore voor CVA ingevoerd, de CHA₂DS₂-VASc score. In de vroegere CHADS-score stond

C voor *congestive heart failure*, H voor *hypertension*, A voor *Age ≥ 75 jaar*, D voor *diabetes mellitus* en S₂ voor *prior stroke or TIA*. In de nieuwe manier van scoren wordt het 'gewicht' van een leeftijd boven 75 jaar als risicofactor zwaarder beoordeeld (A₂ i.p.v. A) en werden perifeer vaatlijden of (V voor "vascular disease"), een leeftijds categorie van 65 tot 74 jaar (A voor "age") en geslacht (Sc voor "sex category") als bijkomende risicofactoren toegevoegd. Op basis van de aanwezigheid of niet van voorgaande kenmerken kan een maximale score van 9 punten worden behaald. Een score hoger dan 2 bij een patiënt met voorkamerfibrillatie wordt als een hoog risico op CVA beschouwd¹².

Een recente publicatie evalueerde de waarde van deze nieuwe manier van scoren t.o.v. van het 'oudere' CHADS₂-scoresysteem. De auteurs kwamen tot het besluit dat het nieuwere systeem effectief beter de hoog risico-patiënten kon identificeren en anderzijds dat die patiënten die volgens de CHA₂DS₂-VASc score tot de laagrisicopopulatie hoorden, werkelijk ook een laag risico op CVA vertoonden¹³.

CHA ₂ DS ₂ -VASc score ¹⁴ (vertaald door de redactie)	
Risicofactor	score
C: congestief hartfalen / linker ventrikeldysfunctie	1
H: hypertensie	1
A ₂ : leeftijd ≥ 75 jaar	2
D: diabetes mellitus	1
S ₂ : CVA / TIA / trombo-embol	2
V: vaatlijden	1
A: leeftijd 65 - 74 jaar	1
Sc: vrouwelijk geslacht	1
Maximale score	9

De maximale score is 9 vermits leeftijd een bijdrage van 0, 1 of 2 punten kan bedragen.

Dipyridamol heeft vermoedelijk geen plaats in de secundaire preventie van CVA's. Dit is gebleken uit een recent dubbelblind gerandomiseerd onderzoek waarbij de associatie *acetylsalicylzuur/dipyridamol* werd vergeleken met *acetylsalicylzuur* alleen. Er bleek geen statistisch significant verschil in de frequentie van recidieven van CVA tussen beide groepen na 1 jaar¹⁵.

*Een kritische analyse van de recentste meta-analyse over deze materie blijft eveneens terughoudend over het toevoegen van *dipyridamol* aan *aspirine* in de secundaire preventie van een CVA of TIA¹⁶.*

De ABCD²-score die zou toelaten om het risico van een CVA na een TIA te voorspellen werd gevalideerd. Uit prospectief onderzoek bleek dat een score > 2 een significant verhoogde kans op CVA binnen de 90 dagen voorspelt.

In dit score systeem staat A voor 'age' (≥ 60 jaar: 1 punt), B voor 'blood pressure' (systolische bloeddruk > 140 of diastolische bloeddruk > 90 : 1 punt), C voor 'clinical features' (unilaterale parese: 2 punten; spraakstoornissen zonder parese: 1; andere symptomen: 0 punten), D² voor 'duration of symptoms' (< 10 minuten: 0 punten, 0-59 minuten: 1 punt, ≥ 60 minuten: 2 punten) en 'diabetes' (indien ja: 1 punt). De auteurs raden aan om iedereen met een score > 2 te hospitaliseren¹⁷.

De ACCORD Lipid studie vergeleek de resultaten van de combinatietherapie *fenofibraat + simvastatine* en monotherapie met *simvastatine* bij diabetes type 2-patiënten met dyslipidemie. Fenofibraat of placebo werd geblind-deerd toegediend samen met (open-label) simvastatine gedurende gemiddeld 4,7 jaar. Voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA en cardiovasculaire sterfte) bleek geen verschil tussen beide groepen¹⁸.

Eerdere publicaties konden eveneens geen overtuigende meerwaarde aantonen op harde eindpunten voor een behandeling met fibraten. In een meta-analyse die het effect van verschillende fibraten versus placebo vergeleek op cardiovasculaire eindpunten¹⁹ was er een bescheiden maar significant positief effect op het optreden van majeure cardiovasculaire aandoeningen (na uitsluiten van een studie met patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen) en op het optreden van coronaire aandoeningen. Er was geen effect op CVA, mortaliteit wegens alle redenen, cardiovasculaire sterfte, plots overlijden en niet cardiovasculaire sterfte. In de oudere FIELD-studie²⁰, was het primaire eindpunt (overlijden door coronair hartlijden of optreden van niet-fataal myocardinfarct) niet significant verbeterd bij gebruikers van fenofibraat t.o.v. placebo. Enkel de nood tot lasertherapie voor de behandeling van retinopathie (een tertiair eindpunt) bleek significant lager (absolute reductie: 1,5%) bij de fibraatgroep.

Ezetimibe is een cholesterolverlagend middel waarvan nog steeds geen bewijzen zijn voor een gunstig effect op harde eindpunten beschikbaar zijn. Wel was er een verhoogde kankerincidentie en kankersterfte bij de groep die een behandeling met ezetimibe kreeg²¹.

Het blijft ons onduidelijk waarom niettegenstaande deze gegevens dit product, al dan niet samen met een statine, toch veelvuldig wordt voorgeschreven.

Pijn en ontsteking

Een studie met goede methodologische kenmerken (dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd) komt tot het besluit dat *glucosamine* niet werkzamer is dan placebo bij de behandeling van lage rugpijn. De deelnemers kregen gedurende 6 maanden glucosamine 1500 mg/dag of placebo, werden geëvalueerd na deze 6 maanden en nog eens 6 maanden later (postintervention). Het primai-

re eindpunt was een evaluatie via een 'disability' vragenlijst. Secundaire eindpunten waren evaluatie op een numerieke pijnschaal bij rust en inspanning en een evaluatie van de levenskwaliteit. Voor geen enkel van de eindpunten scoorde glucosamine beter dan placebo²². *Blijkbaar is glucosamine dus evenmin effectief bij lage rugpijn als bij gonartrose.*

Neurologische aandoeningen

Een meta-analyse, met individuele patiëntgegevens, onderzocht de voordelen van een behandeling met *antidepressiva* bij personen met depressie met een zeer brede 'range' van initiële symptomen. Eén van de inclusiecriteria voor de meta-analyse was het gebruik van de Hamilton Depression Rating Score (HDRS) om bij de start van de behandeling de ernst van de depressie te kwantificeren (mild tot matig = ≤ 18 ; ernstig = 19 tot 22; zeer ernstig = ≥ 23). Bij HDRS-scores < 23 (mild, matig ernstig) bleek het klinische effect van antidepressiva t.o.v. placebo klein. (Cohen *d* effect $< 0,20$ d.i. de standaarddefinitie van een klein effect). Bij HDRS score ≥ 23 was het effect 'matig' (bij score ≥ 25), of 'groot' (score ≥ 27). Er bleek geen significant verschil in effect tussen *tricyclische antidepressiva* en *SSRI's* ook als men rekening hield met de ernst van de beginsymptomen²³.

In deze meta-analyse hebben de auteurs gebruik gemaakt van 'patient-level' gegevens. O.a. dit verschilt van eerdere meta-analyses over ditzelfde onderwerp (bv. Kirsch I et al.²⁴) Deze meta-analyses includeerden ook slechts patiënten met een beperkte range van initiële symptomen en onderschatten mogelijk ook het placebo-effect. Wel kwamen ze tot een vergelijkbaar besluit. Zoals steeds bij het onderzoek van antidepressiva waren de geïncludeerde studies van zeer korte duur (maximaal 12 weken).

Een meta-analyse²⁵ die ook over niet-gepubliceerde gegevens kon beschikken, vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van *reboxetine* t.o.v. placebo en t.o.v. *SSRI's* in de acute behandeling van majeure depressies. Hier bleek reboxetine, indien men ook rekening hield met de niet-gepubliceerde gegevens die in tegenstelling tot de gepubliceerde geen effect van reboxetine konden aantonen, niet werkzamer dan placebo en minder werkzaam dan *SSRI's*. Het ging hier grotendeels over patiënten met een HDRS-score ≥ 22 (dus ernstige en zeer ernstige depressie). *Reboxetine is een weinig gebruikt antidepressivum. De resultaten van deze meta-analyse zullen het gebruik vermoedelijk niet in de hand werken. Deze studie doet ons echter de vraag stellen of er ook voor andere antidepressiva niet-gepubliceerde gegevens bestaan, die de evaluatie van de werkzaamheid ervan kunnen beïnvloeden.*

Het rusteloze benen syndroom ('restless legs') kan veroorzaakt worden of verslechteren door het gebruik van

bepaalde geneesmiddelen. Het gaat hier vooral over psychotrope middelen zoals *antidepressiva* (*mirtazapine*, *mianserine*, *paroxetine*, *venlafaxine*, ...), *neuroleptica* (*sulpiride*, *olanzapine*, *risperidon*, ...) en *anti-epileptica* (*topiramaat*,...)²⁶.

Endocrinologische aandoeningen

Het effect van drie maal 850 mg *metformine* per dag op de vitamine B12-serumconcentratie werd geëvalueerd bij typell-diabetici, die tevens insuline kregen. Na een gemiddelde follow-up duur van 4,23 jaar was er een gemiddelde daling van 19% van de vit B12-concentratie t.o.v. placebo. (95%BI: - 24% tot - 14%; $p < 0,001$). Het absolute risico van een vit B12-deficiëntie (hier gedefinieerd als $< 150\text{pmol/L}$) was op het einde van de studie 7,2 procentpunten hoger in de metforminegroep in vergelijking met de placebogroep. (95% BI: 2,3 - 12,1; $p = 0,004$). De Number Needed to Harm (NNH) bedroeg 13,8 patiënten op 4,3 jaar²⁷.

Welke de mogelijke klinische gevolgen zijn van deze veranderingen is uit deze studie niet op te maken en ook het nut van suppletie blijft onduidelijk. Een studie²⁸ uitgevoerd bij diabetici met nefropathie toonde immers aan dat gebruik van een hooggedoseerd vitamine B-preparaat na een periode van 36 maanden t.o.v. placebo een sterkere daling van de GFR (primaire eindpunt) en een toename van cardiovasculaire voorvallen (secundair eindpunt) met zich meebracht.

Infecties

Van het *griepvaccin* bestaat nu een *intradermale vorm*. Hoewel er een sterkere immunitaire respons optreedt dan met de *intramusculaire vaccins* is er tot op heden geen bewijs dat deze vorm een betere klinische bescherming (morbimortaliteit t.g.v. een griepinfectie) biedt. Er zijn wel meer en ernstigere lokale reacties op de plaats van de inspuiting²⁹.

Vitaminen en mineralen

Bij vrouwen ouder dan 70 jaar, met een verhoogd risico van fracturen, werd in een RCT het verband tussen hoge doses *vitamine D* met vallen en fracturen onderzocht. Dit verhoogd risico werd gemeten aan de hand van het voorkomen van heupfracturen bij de moeder, eerdere fracturen of eerdere valpartijen. Patiënten kregen ofwel eenmalig oraal 500.000 IU vitamine D (cholecalciferol) of placebo in de herfst of winter gedurende 3 tot 5 jaar. In de vit D groep hadden 155 vrouwen samen 171 fracturen (4,9 fracturen per 100 vrouwenjaren), in de placebogroep 125 vrouwen met 135 fracturen (3,9 fracturen per 100 personenjaren) (incidence rate ratio (IRR) = 1,26;

95%BI: 1,00 - 1,59; $p = 0,047$). Vrouwen die vit D namen hadden 2892 valpartijen (83,4 per 100 personenjaren) tegenover 2512 (72,7 per 100 personenjaren) bij placebogebruik. Hier was de IRR 1,15 (95%BI: 1,02 - 1,30; $p = 0,03$). In een post hoc analyse werd vastgesteld dat bij de vit D-gebruikers meer valpartijen voorkwamen in de eerste 3 maanden na inname dan in de daaropvolgende 9 maanden. Dit was het geval in alle jaren, behalve het eerste jaar. De eerste 3 maanden was de vit D-concentratie in het serum tevens beduidend hoger dan in de volgende maanden. Dit deed de hypothese ontstaan dat musculoskeletale toxiciteit (meer valincidenten en breuken) een dosisgebonden fenomeen is bij vitamine D-gebruik³⁰. *Het eenmalig toedienen van een 'megadosis' vitamine D lijkt dus zinloos en mogelijk gevaarlijk. Een dosis hoger 2000 IU per dag wordt afgeraden³¹.*

Ongewenste effecten

Epidemiologisch onderzoek toonde aan dat er een associatie bestaat tussen inname van *spironolacton* en hoge digestieve bloedingen. Het mechanisme hiervan is niet opgehelderd. Deze verhoogde kans op bloedingen werd aangetoond via een cohortonderzoek en case-controlonderzoek. Het risico zou ongeveer verdubbelen en blijkt dosisafhankelijk te zijn³².

De evidentie uit cohorte- of case-controlonderzoek is eerder zwak en niet overtuigend, maar toch voldoende argument om aan spironolacton als mogelijke oorzaak van hoge digestieve bloedingen te denken.

Er is een significante associatie tussen het optreden van acute nierinsufficiëntie, ernstige leverstoornissen en cataract bij gebruik van *statines*. Dit blijkt uit de resultaten van een grote cohortstudie. De number needed to harm (NNH) voor acuut nierfalen is 434 op 5 jaar, 136 voor leverlijden en 33 voor cataract³³.

Deze cijfers lijken, behalve voor wat cataract betreft, op het eerste zicht te verwaarlozen. Ze worden wel betekenisvol gezien het zeer frequent gebruik van deze geneesmiddelengroep.

Gegevens uit de WHI-studie werden gebruikt om een eventueel verband tussen gebruik van *PPI's*, fractuurrisico en botdensiteit (BMD) op het spoor te komen. Bij gebruikers van *PPI's* was de HR voor heupfractuur 1 (95%BI: 0,71 - 1,40), voor klinische wervelfractuur 1,47 (95%BI: 1,18 - 1,82), voor onderarm- of polsfractuur 1,26 (95%BI: 1,05 - 1,51) en voor alle fracturen samen 1,25 (95%BI: 1,15 - 1,36). Er was geen consistent verband aantoonbaar tussen de duur van inname van een *PPI* en soort of frequentie van fracturen. De BMD veranderde marginaal maar statistisch significant t.h.v. de heup (en alleen daar) na 3 jaar *PPI*-gebruik (gemiddelde percentage verandering was 0,62 bij *PPI*-gebruikers en 1,36 bij niet gebruikers)³⁴.

Eerdere observationele onderzoeken hadden al het verband tussen (langdurig) PPI-gebruik en het optreden van heupfracturen aangetoond³⁵. Op basis van 7 epidemiologische studies, bracht de FDA een 'Drug Safety Communication' aangaande het risico van heup-, pols- en wervelfracturen bij gebruikers van PPI's. 6 van de 7 studies vermelden een hogere frequentie van fracturen. PPI's werden gedurende 1 tot 12 jaar ingenomen. De tijd die verliep vooraleer een hogere frequentie van fracturen optrad varieerde van studie tot studie. Het hoger fractuurrisico was vooral duidelijk bij ouderen. In de enige studie waarbij geen verhoogde frequentie werd vastgesteld werden alleen personen geïncludeerd die geen belangrijke risicofactoren voor fracturen hadden³⁶. De noodzaak voor het langdurig aanhouden van een behandeling met PPI's moet regelmatig geëvalueerd worden.

Retrospectief cohortonderzoek onderzocht het verband tussen recidiverende *Clostridium difficile*-geassocieerde aandoeningen (CDAD) bij PPI-gebruik. Recidief CDAD kwam meer voor bij PPI-gebruikers (25,2% versus 18,5%; $p = 0,006$). Het risico was het hoogst bij 80-plussers en bij diegene die een antibioticabehandeling kregen (voor een andere indicatie dan de *C. difficile*-infectie)³⁷.

Bij patiënten die langdurig *omeprazol* gebruiken werd symptomatische hypomagnesiëmie beschreven (convulsies, hartritme stoornissen, ernstige vomitus, psychische stoornissen). Meestal was hieraan een hypocalciëmie geassocieerd³⁸.

Zeer recent maakt ook de FDA melding van dit fenomeen, maar hier wordt over PPI's in het algemeen gesproken³⁹. Terecht wordt hierbij gewezen op het grotere risico bij gebruikers van diuretica en het gevaar bij gelijktijdige *digoxine*-inname.

Pentoxyverine, een centraal werkende hoestremmer, wordt in verband gebracht met het mogelijk optreden van QT-interval verlenging. Dit is vooral gebaseerd op in vitro onderzoek, waaruit blijkt dat pentoxyverine kaliumkanalen blokkeert, wat kan resulteren in een arythmoëen effect. Er werden slechts enkele klinische voorvallen gemeld⁴⁰.

Voorzichtigheid blijkt dus geboden bij gebruik van dit middel waarvan geen klinisch nut is aangetoond.

De FDA bracht een strenge waarschuwing uit tegen het gebruik van langwerkende *bètamimetica* in monotherapie bij astma omwille van het hogere risico op exacerbaties. Het agentschap ging zo ver om, indien het gebruik van langwerkende beta-mimetica aangewezen was, te adviseren alleen de vaste combinaties met inhalatiecorticosteroiden te gebruiken. Dit advies geldt niet voor de behandeling van COPD⁴¹.

Een systematisch literatuuroverzicht van observationele studies, gepubliceerd tussen 2000 en 2008, i.v.m. het

optreden van bovenste gastro-intestinale bloedingen en perforaties bij gebruik van NSAID's verscheen in 2010. Het relatieve risico op een gastro-intestinale bloeding (= rate ratio of RR) was 4,50 (95%BI: 3,82 - 5,31) voor 'klassieke' NSAID's en 1,88 (95% BI: 0,96 - 3,71) voor COX-2-selectieve NSAID's (coxibs). Enkele voorbeelden van de risico's met individuele moleculen: *ibuprofen*: RR = 2,69; 95%BI: 2,17 - 3,33; *aceclofenac*: RR = 1,44; 95%BI: 0,65 - 3,20; *celecoxib*: RR = 1,42; 95%BI: 0,85 - 2,37; *piroxicam*: RR = 9,94; 95%BI: 5,99 - 16,50; *ketoprofen*: RR = 5,57; 95%BI: 3,94 - 7,87; *indomethacine*: RR = 5,40; 95%BI: 4,16 - 7,00; *meloxicam*: RR = 4,15; 95%BI: 2,59 - 6,64; *diclofenac*: RR = 3,98; 95%BI: 3,36 - 4,72⁴². Vooral de langwerkende NSAID's, waaronder de *oxicams*, schijnen het risico van majeure gastro-intestinale bloedingen te verhogen. Gebruik van deze middelen bij een kwetsbare populatie, zoals ouderen, lijkt uit den boze.

Postmarketing surveillance heeft de mogelijkheid van medicamenteuze hepatotoxiciteit met *diclofenac gel* t.g.v. absorptie in de circulatie aangetoond. In sommige gevallen heeft dit geleid tot overlijden of nood tot levertransplantatie⁴³.

Dat *ketoprofen* bevattende gel fotosensibilisatie-reacties kan veroorzaken is al langere tijd bekend. Uit farmacovigilantie-onderzoek blijkt dat ruim de helft van deze reacties ernstig waren⁴⁴.

De FDA meldt dat *tramadol* de potentie heeft om misbruikt (abusus) te worden. Het risico van overdosering is reëel; de gevolgen hiervan zijn mogelijk fataal. Er bestaat een kans op fysieke en psychische afhankelijkheid, in het bijzonder bij langdurig gebruik. Er wordt gewaarschuwd voor het voorschrijven bij personen die antidepressiva of tranquillizers gebruiken of veel alcohol verbruiken⁴⁵. Er werd eerder ook al gewaarschuwd voor het gebruik van *tramadol* bij personen die suïcideneigingen vertonen.

Een 'substudy' van de WHI-studie (Women's Health Initiative) onderzocht de ongewenste cardiovasculaire effecten door het gebruik van *antidepressiva* (5496 vrouwen) t.o.v. het niet-gebruiken (136.293 vrouwen). De gemiddelde follow-up bedroeg 5,9 jaar. Er werd geen verband tussen een verhoogde kans op het optreden van cardiovasculaire aandoeningen en het gebruik van antidepressiva in het algemeen vastgesteld. Er was bij gebruik van SSRI's een verhoogd risico van CVA (HR = 1,45; 95%BI: 1,08 - 1,97) en van mortaliteit (door alle oorzaken) (HR = 1,32; 95%BI: 1,10 - 1,59). Het gebruik van *tricyclische antidepressiva* was geassocieerd aan een hogere mortaliteit (door alle oorzaken) (HR = 1,67; 95% CI. 1,33 - 2,09)⁴⁶.

Dit is een prospectieve cohortstudie, waarbij een niet-prospectieve cohortstudie, waarbij een bepaalde periode wordt gevolgd. Deze populatie is bij aanvang vrij van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling

en de groep zonder blootstelling kan worden berekend. Dergelijke studies leveren niet de bewijskracht van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, maar kunnen wel een trend aantonen.

Een case-control studie bij ambulante oudere personen wou nagaan of het gebruik van *atypische of klassieke neuroleptica* kon in verband gebracht worden met het optreden van pneumonie (samengestelde uitkomstmaat: dodelijke of niet dodelijke community acquired pneumonie (CAP)). Er werd een dosisgebonden verhoogd risico aangetoond zowel bij atypische (OR = 2,61; 95%BI: 1,48 - 4,61) als bij klassieke neuroleptica (OR = 1,76; 95% BI: 1,22 - 2,53). Het gebruik van atypische neuroleptica was geassocieerd met een toename van het risico van dodelijke CAP (OR = 5,97; 95%BI: 1,49 - 23,98). Tussen atypische en klassieke neuroleptica bleek geen significant verschil aantoonbaar voor het primaire eindpunt. Er waren verschillen in risico voor individuele neuroleptica: *risperidon* (OR = 3,51), *zuclopenthixol* (OR = 2,25), *haloperidol* (OR = 1,95), *olanzapine* (OR = 1,90) en *pipamperon* (OR = 1,55). Er was geen duidelijk patroon in het effect voor wat de duur van de behandeling betrof, hoewel voor beide klassen van geneesmiddelen het risico het hoogste was in de eerste week van het gebruik⁴⁷.

Het mechanisme dat deze associatie tussen neuroleptica-gebruik en het optreden van pneumonie verklaart is onduidelijk. Er zijn wel mogelijke verklaringen zoals bv. slikstoornissen. Slikstoornissen worden beschreven bij het gebruik van zowel klassieke als atypische neuroleptica. De gevolgen kunnen ernstig zijn: dehydratie, cachexie, verstikking, verslikken met soms slikpneumonie als ernstige complicatie. Langdurige behandeling en het optreden van extrapiramidale stoornissen (zoals bv. tardieve dyskinesie) verhogen het risico. Maar ook patiënten waarvan de behandeling net is opgestart of die zeer recent een dosisverhoging kregen lopen een grotere kans op slikstoornissen. Dit fenomeen moet als een ongewenst effect van neuroleptica aanzien worden⁴⁸.

Voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer zijn er vormen van *rivastigmine* in pleister beschikbaar. Door fout gebruik zijn hiermee overdoseringen (sommige dodelijk) beschreven. De oorzaak was meestal het aanbrenge van een nieuwe pleister terwijl de vorige nog aanwezig was⁴⁹.

Een case-controlonderzoek onderzocht een mogelijk verband tussen (transdermale) *hormonale substitutietherapie* (HST) en het optreden van CVA's bij vrouwen van 50 tot 80 jaar in 400 eerstelijnspraktijken. Er waren 2,85 CVA's per 1000 personenjaren. De aangepaste 'rate ratio' (aRR) voor actueel gebruik van *transdermale HST* in vergelijking met geen gebruik bedroeg 0,95 (95%BI: 0,75 - 1,20). Het risico van CVA was niet verhoogd bij gebruik

van laaggedoseerde *oestrogeenpleisters* (al dan niet in combinatie met *progesteron*) (aRR = 0,81; 95%BI: 0,62 - 1,05) maar was wel verhoogd bij gebruik van hooggedoseerde pleisters (aRR = 1,89; 95%BI: 1,15 - 3,11). Gebruik van *orale HST* was geassocieerd met een hoger risico van CVA, zowel met lage als hoge dosis, ongeacht de samenstelling (oestrogeen met of zonder progesteron) (aRR = 1,28; 95%BI: 1,15 - 1,42)⁵⁰.

*Tibolone*gebruik is geassocieerd met een verhoogd risico van borstkanker. Dit geldt zowel voor vrouwen met en zonder een voorgeschiedenis van borstkanker. Ook het risico van cerebrovasculaire accidenten neemt toe⁵¹.

Exenatide, een glykemieverlagend incretine-mimeticum, kan ernstig, soms dodelijk, nierfalen veroorzaken, in het bijzonder indien daartoe andere risicofactoren (bv. hartfalen, hypertensie, pancreatitis, rhabdomyolyse, urinaire infectie of gebruik van andere nefrotische geneesmiddelen) aanwezig zijn. Dit is gebleken uit farmacovigilantiegegevens van de FDA⁵². Europese gegevens (EMA) wezen op uitgesproken gewichtsafname (1,5 kg per week) bij 5,9% van de gebruikers in klinische studies. Dit zou deze personen kunnen blootstellen aan het ontwikkelen van galstenen, het optreden van elektrolytenstoornissen, dehydratie en orthostatische hypotensie⁵³.

Eerder waren er gevallen van *pancreatitis* beschreven n.a.v. het gebruik van *exenatide*. De plaats van *exenatide* als alternatief voor *insuline* is beperkt (bv. bij zeer obese patiënten) en het gebruik ervan is niet zonder risico.

De Amerikaanse FDA vond geen duidelijke relatie tussen het gebruik van *bisfosfonaten* en het optreden van (atypische) subtrochantere femurfracturen⁵⁴. Dit staat in tegenspraak met Europese gegevens (EMA)⁵⁵. Zeer recent case-controlonderzoek toonde een verband aan tussen gebruik van bisfosfonaten gedurende meer dan 5 jaar bij vrouwen ouder dan 68 jaar en het optreden van subtrochantere en femurschachtfracturen. De auteurs vermelden dat het absolute risico wel erg laag is (0,13% in het eerste jaar na 5 jaar therapie en 0,22% binnen de 2 jaar na 5 jaar behandeling)⁵⁶.

Gebruik van *trimethoprim + sulfamethoxazol* en *ciprofloxacin* voor de behandeling van urineweginfecties bij oudere patiënten verhoogt het risico van (ernstige) gastro-intestinale bloedingen bij *warfarine*gebruik. Dit is gebleken uit een nested-case control studie. De 'adjusted odd's ratio' (AOR) tussen voorafgaandelijk gebruik van *trimethoprim + sulfamethoxazol* en het optreden van een ernstige bloeding was 3,84; 95% CI: 2,33 - 6,33). Voor gebruik van *ciprofloxacin* was het AOR 1,94; 95% CI: 1,28 - 2,95⁵⁷.

Geen van beide middelen is aangewezen bij de behandeling van onverwikkelde cystitis.

Varia

Er werd een meta-analyse gepubliceerd over het verband tussen geneesmiddelengebruik en vallen. Van 9 onderzochte geneesmiddelengroepen was het gebruik van *antihypertensiva* (met uitsluiting van *bètablokkers* en *diuretica*), *sedativa/hypnotica*, *antidepressiva*, *benzodiazepines*, en *NSAID's* op een significante wijze geassocieerd met een hoger valrisico⁵⁸.

Deze meta-analyse kan aanzien worden als een update van twee eerdere meta-analyses^{59,60}. Er werden gegevens van enkele recentere studies toegevoegd, naast een andere 'striktere' methodologische aanpak. Dit verklaart bv. waarom in de oudere meta-analyse ook het gebruik van digoxine en klasse I-anti-aritmica met een verhoogd valrisico werden geassocieerd, maar de antihypertensiva niet (behalve de diuretica, met uitzondering van de lisdiuretica)⁶¹.

Door het gebruik van lepels voor vloeibare geneesmiddelen kunnen belangrijke fouten in dosering voorkomen. Zowel onderdosereren als overdosereren komen voor, zelfs indien de vloeistof wordt toegediend door verpleegkundigen of getrainde patiënten. Uit een onderzoek bleken universiteitsstudenten gemiddeld 8% te onderdosereren of 12% te overdosereren, afhankelijk van het feit of ze een klein lepeltje dan wel een grotere lepel gebruikten om hiermee 5 ml toe te dienen⁶².

Deze ongeveer 10% lijkt onbelangrijk, maar wordt wel betekenisvol bij 3 of 4 maal daags toedienen gedurende meerdere dagen. Vergelijkbare fouten worden ook gemaakt bij het delen van tabletten⁶³.

Uit een groot gerandomiseerd prostaatkanker-screeningsonderzoek bij mannen tussen 55 en 75 jaar is gebleken dat er geen verschil in mortaliteit kan worden aangetoond tussen een groep bij wie jaarlijks PSA werd bepaald en een rectaal toucher werd uitgevoerd en een groep die 'gewone' zorg ontving. Wel werden er substantieel meer kankers gedetecteerd in de eerste groep. De follow-up was 7 tot 10 jaar⁶⁴.

Recent vergeleek een ander prostaatkanker-screeningsonderzoek de mortaliteit tussen een groep mannen tussen 50 en 75 jaar bij wie al dan niet een PSA-bepaling (gemiddeld om de 4 jaar) werd uitgevoerd⁶⁵. Na een follow-up van gemiddeld 9 jaar, was de cumulatieve incidentie van prostaatkanker in de screeninggroep 8,2% en 4,8% in de controlegroep. Het absoluut risicoverschil van mortaliteit ten gevolge van prostaatkanker was 0,71 per 1000 mannen in het voordeel van de screeningsgroep. Dit betekent dat 1410 mannen moeten gescreeend worden en 48 prostaatkankers moeten behandeld worden om 1 overlijden te voorkomen. Beide voorgaande studies, naast 4 andere van wisselende methodologische kwaliteit werden opgenomen in een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse⁶⁶. De auteurs kwamen hier tot het besluit dat er onvoldoende bewijs bestaat om het systematisch screenen voor prostaatkanker door middel van PSA-bepaling of rectaal onderzoek.

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

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

<i>aceclofenac</i>	Air-Tal®, Biofenac® en verscheidene generieken
<i>acetylsalicylzuur</i>	Asaflow®, Aspirine® en verscheidene generieken
<i>acetylsalicylzuur + dipyridamole</i>	Aggrenox®
<i>aliskiren + hydrochloorthiazide</i>	Rasilez HCT®
<i>amiodaron</i>	Cordarone® en verscheidene generieken
<i>amlodipine + valsartan + hydrochloorthiazide</i>	Exforge HCT®
<i>celecoxib</i>	Celebrex®, Onsenal®
<i>ciprofloxacin</i>	Ciproxine® en verscheidene generieken
<i>clopidogrel</i>	Plavix® en verscheidene generieken
<i>diclofenac</i>	Voltaren® en verscheidene generieken
<i>dronedaron</i>	Multaq®
<i>exenatide</i>	Byetta®
<i>ezetimibe</i>	Ezetrol®; in combinatiepreparaat: Inegy
<i>fenofibraat</i>	Lipanthyl® en verscheidene generieken
<i>glucosamine</i>	Donacom®, Glucosamine Pharma Nord®
<i>haloperidol</i>	Haldol®
<i>ibuprofen</i>	Brufen® en verscheidene generieken
<i>indomethacine</i>	Dolcidium®, Indocid I.V. ®
<i>ketoprofen</i>	Fastum® en verscheidene generieken
<i>losartan</i>	Cozaar®, Loortan® en verscheidene generieken
<i>meloxicam</i>	Mobic® en verscheidene generieken
<i>metformine</i>	Glucophage®; in combinatiepreparaten: Eucreas®, Glucovance®, Janumet®
<i>mianserine</i>	Lerivon®
<i>mirtazapine</i>	Remergon® en verscheidene generieken
<i>nebivolol + hydrochloorthiazide</i>	Nobiretic®
<i>oestrogeen transdermaal</i>	Climara®, Dermestril®, Feminova®, System®, Vivelle Dot®
<i>oestrogeen + progestageen transdermaal</i>	Estalis®, Feminova Plus®
<i>olanzapine</i>	Zypadhera®, Zyprexa®
<i>olmesartan</i>	Olmotec®, Belsar®; in combinatiepreparaten: Belsar Plus®, Forzaten®, Olmetec Plus®, Sevikar®
<i>omeprazol</i>	Losec® en verscheidene generieken
<i>paroxetine</i>	Seroxat® en verscheidene generieken
<i>pentoxyverine</i>	Balsoclast Antitussivum®
<i>piroxicam</i>	Brexine®, Feldene®, en verscheidene generieken
<i>pipamperon</i>	Dipiperon®
<i>reboxetine</i>	Edronax®
<i>risperidon</i>	Risperdal® en verscheidene generieken
<i>simvastatine</i>	Zocor® en verscheidene generieken; in combinatiepreparaat: Inegy®
<i>sulpiride</i>	Dogmatil® en verscheidene generieken
<i>tibolon</i>	Heria®, Livial®
<i>topiramaat</i>	Topamax® en verscheidene generieken
<i>tramadol</i>	Contramal®, Dolzam® en verscheidene generieken
<i>trimethoprim + sulfamethoxazol</i>	Bactrim®, Co-Trimoxazole EG®, Eusaprim®
<i>venlafaxine</i>	Efexor® en verscheidene generieken
<i>vitamine D (colecalciferol: vitamine D3)</i>	D-Cure®
<i>warfarine</i>	Marevan®
<i>zuclopenthixol</i>	Clopixol®

Verklaring van EBM-begrippen gebruikt in deze geneesmiddelenbrief

(bron: van Driel M, Chevalier P. Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine. Minerva 2008. www.minerva-ebm.be)

RCT (randomised controlled trial): een interventiestudie (= een experimenteel onderzoek waarbij men het effect van een experimentele interventie onderzoekt) waarbij de onderzoekspopulatie op aselechte (= uitsluitend door toeval geselecteerd) wijze wordt verdeeld in een interventiegroep en een controlegroep; in een placebogecontroleerde RCT krijgt de controlegroep een placebo toegediend.

Relatief risico (RR): het quotiënt van twee (absolute) risico's (uit twee onderzochte groepen): in cohortonderzoek: schatting van het aantal malen dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep; in interventieonderzoek: schatting van het aantal malen dat de kans op de uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep.

Hazard ratio (HR): relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Cox regressie model; dit statistisch model houdt rekening met covariabelen en met het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen.

Betrouwbaarheidsinterval (BI): geeft het gebied van waarden aan waarbinnen de werkelijke waarde in de werkelijke populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt; meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt: dit betekent dat wanneer we het onderzoek 100 maal met verschillende steekproeven uit dezelfde populatie zouden herhalen 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt.

p-waarde: een maat voor de waarschijnlijkheid ('probability') dat het gevonden resultaat van een epidemiologisch onderzoek op toeval berust; bij een p-waarde van 1 kunnen we aannemen dat het gevonden resultaat op toeval berust; met een p-waarde dichtbij 0 kunnen we ervan uitgaan dat de gevonden waarde een werkelijke associatie aanduidt; gewoonlijk hanteert men $p = 0,05$ als grens van statistische significantie: indien $p \leq 0,05$ dan is de kans dat het gevonden resultaat aan het toeval te wijten is kleiner of gelijk aan 5%: dit noemt men statistisch significant.

Eindpunt ("outcome"): wat men meet om het resultaat van een gebeurtenis of interventie te bepalen.

Cohortstudie (prospectief en retrospectief):

- in een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor gedurende lange tijd opgevolgd; de onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst.
- in een retrospectief cohortonderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of uitkomst ("cases"); de kenmerken en eerder vastgestelde informatie over vroegere blootstelling aan mogelijke risicofactor(en) wordt vergeleken met deze van personen zonde de betreffende ziekte of uitkomst ("control"): dit wordt daarom ook wel een case-control onderzoek genoemd.

Open-label: artsen en patiënt zijn op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling (dit in tegenstelling tot een blind onderzoek).

Odds ratio (OR): de odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan; de odds ratio is de verhouding van twee odds: voorbeeld: in een groep van 100 rokers ontwikkelen 10 rokers longkanker (odds voor het optreden van longkanker is 10/90); in een groep van 100 niet-rokers is de kans op het ontstaan van longkanker 1 (odds voor het optreden van longkanker is 1/99); de odds ratio is $(10/90)/(1/99) = 11$: dit betekent dat de kans dat rokers longkanker ontwikkelen 11 maal groter is dan die van niet-rokers.

Number needed to treat (NNT): hoeveel personen moeten behandeld worden gedurende een bepaalde periode om één extra geval van ziekte te genezen of te voorkomen.

Number needed to harm (NNH): hoeveel personen moeten behandeld worden gedurende een bepaalde periode om één extra geval van een negatieve uitkomst (= schadelijk ongewenst effect of dood) te veroorzaken.

Rate ratio: de verhouding tussen twee proporties: dit is in de epidemiologie gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep; vergelijkbaar met relatief risico, maar dan uitgedrukt in functie van het aantal persoonjaren van observatie.

Te vermijden geneesmiddelen bij patiënten met een risico op delirium.

Bespreking van:

- Clegg A and Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. Age and ageing 2011;40:23-9

Delier is bij ouderen een frequent voorkomend klinisch probleem, vaak geassocieerd met een achteruitgang van de algemene toestand en soms zelfs een fatale afloop. De pathofysiologie van delier is complex en nog niet volledig begrepen. Vaak zijn er onderliggende oorzaken aanwezig. Het WZC-Formularium vermeldt verschillende mogelijke oorzakelijke factoren, waaronder ook het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Verschillende geneesmiddelen worden immers in verband gebracht met het ontstaan van een delirium, maar de sterkte van de associatie is onzeker en het is niet duidelijk welke medicatie moet vermeden worden bij patiënten die een risico lopen op een delirium.

Een recente systematische review, die enkel prospectieve (observationale of gerandomiseerde) studies includeerde die het verband tussen medicatie en het risico op delier onderzochten, hoopte hierin duidelijkheid te scheppen. De auteurs vonden 14 studies met in totaal meer dan 4500 deelnemers, waarvan er slechts 1 plaatsvond in een rusthuis; alle andere studies vonden plaats in ziekenhuismilieu.

Enkel het effect van opioïden, benzodiazepines, neuroleptica en antihistaminica werd in meerdere studies onderzocht. Het risico op delirium was significant verhoogd bij het gebruik van opioïden (OR: 2,5; 95% BI: 1,2-5,2) en benzodiazepines (OR: 3,0; 95% BI: 1,3-6,8). Hoewel in één cohortstudie het gebruik van neuroleptica gepaard ging met een significant verhoogd risico op delier (OR 4,5; 95% BI: 1,8-10,5) werd dit tegengesproken in een RCT van hoge kwaliteit met haloperidol (OR: 0,9; 95% BI: 0,6-1,3). Met de H1-antihistaminica (enkel diphenhydramine werd onderzocht) werd er een trend naar een hoger

risico op delier vastgesteld; maar de resultaten waren niet statistisch significant. H2-antihistaminica toonden in 2 studies geen duidelijk verhoogd risico op delier.

Voor de overige geneesmiddelenklassen ligt telkens slechts één studie voor. Dihydropyridines (nifedipine) gingen in één studie gepaard met een hoger risico op delier (OR: 2,4; 95% BI: 1,0-5,8), net als tricyclische antidepressiva (RR: 1,7; 95% BI: 1,4-2,1). Er werd geen verhoogd risico vastgesteld bij het gebruik van digoxine (OR: 0,5; 95% BI: 0,3-0,9). Voor andere geneesmiddelen waren er geen studies voorhanden ofwel waren deze van mindere kwaliteit, zodat hierover geen conclusies konden worden getrokken. Zo wordt er bijvoorbeeld geen uitspraak gedaan over het verband tussen anticholinergica, anti-Parkinsongeneesmiddelen, NSAIDs en corticosteroiden en de incidentie van delier. In een trial van lage kwaliteit werd oxybutinine vergeleken met placebo bij demente rusthuisbewoners zonder een verschil in de incidentie van delier tussen beide studie-armen. Er was echter slechts 1 geval van delier in deze studie, zodat deze studie geen uitspraken toelaat. De studies met NSAIDs en corticosteroiden rapporteren brede betrouwbaarheidsintervallen, zodat over hun invloed op delier geen uitspraak mogelijk is.

Aangezien geneesmiddelengebruik een frequente oorzaak van delier is, is medicatie-review naar geneesmiddelen die delier kunnen veroorzaken aangewezen bij patiënten met een hoog risico op delier. Uit deze studie kunnen we vooral concluderen dat opioïden en benzodiazepines en wellicht ook antihistaminica te mijden zijn bij deze patiënten. Over andere geneesmiddelen is op basis van de resultaten uit deze studie niet steeds een duidelijke uitspraak te doen, al tekenen zich wel enkele niet onverwachte trends af (tricyclische antidepressiva, anti-psychoptica).

We mogen wel niet vergeten dat bijvoorbeeld ernstige pijn zelf kan bijdragen tot het ontstaan van een delier en dat opioïden soms noodzakelijk blijken om deze pijn te bestrijden; in deze gevallen mag het verhoogde risico op delier geen reden zijn om opioïden niet te geven.



Hoofdredactie: J.P. Sturtewagen
Eindredactie: J. Vandenhoven
Redactie: P. Chevalier, T. Christiaens, A. Courtens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys.
Medewerkers: D. Boudry, T. Gilliet, 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

1. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
2. http://www.npc.co.uk/ebt/merec/cardio/cdhyper/resources/merecbulletin_vol20_no2.pdf
3. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonist in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
4. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
5. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg E et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
6. Anonymous. Olmésartan: excès de mortalité cardiovasculaire? *Rev Prescrire* 2010;30:742.
7. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm>
8. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
10. Olshansky B, Sullivan RM. In permanent atrial fibrillation, lenient rate control is not inferior to strict rate control for preventing cardiovascular morbidity and mortality. *EBM* 2010;15:147-8.
11. Anonymous. Dronédarone. Fibrillation auriculaire: trop de doutes sur les effets indésirables. *Rev Prescrire* 2010;30:90-4.
12. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>
13. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
14. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
15. Anonymous. Dipyridamole et accidents vasculaires cérébraux. *Rev Prescrire* 2010;30:672.
16. Chevalier P. Dipyridamol en aspirine na CVA en TIA. *Minerva* 2009;8:71.
17. Tsvigoulis G, Stamboulis E, Sharma VK et al. Multicenter external validation of the ABCD² score in triaging TIA patients. *Neurology* 2010;74:1351-7.
18. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
19. Jun M, Foote C, Lu C et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
20. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005.366:1849-61.
21. Anonymous. Ezétimibe: absence d'intérêt progressivement confirmée par les autorités de santé. *Rev Prescrire* 2010;30:179.
22. Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis. A randomized controlled trial *JAMA* 2010;304:45-52.
23. Fournier JJ, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
24. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PloS Med* 2008;5:e45.
25. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737. doi: 10.1136/bmj.c4737.
26. Anonymous. Syndrome des jambes sans repos d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire* 2010;30:270-2.
27. de Jager J, Kooy A, Lehert P et al. Long treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial *BMJ* 2010;340:c2181.
28. House AA, Eliasziw M, Cattran DC et al. Effect of B-vitamin therapy on, progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2010;303:1603-9.

29. Anonymous. Vaccin grippal saisonnier intradermique. Nouvelle voie d'administration avec plus d'effets indésirables locaux. *Rev Prescrire* 2010;30:651-2.
30. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
31. Anonymous. Vitamines en mineralen. *Geneesmiddelenbrief* 2010;20:19.
32. Anonymous. Hémorragies digestives hautes et spironolactone. *Rev Prescrire* 2010;30:510-1.
33. Hippisley-Cox J, Coupeland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
34. Gray SL, Lacroix AZ, Larson J et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
35. Anonymous. Inhibiteurs de la pompe à protons et fractures? *Rev Prescrire* 2009;29:265.
36. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
37. Linsky A, Gupta K, Lawler EV et al. Proton pump inhibitors and increased risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8.
38. Anonymous. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. *Rev Prescrire* 2010;30:672.
39. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>
40. Anonymous. Pentoxifyvérine: allongement de l'intervalle QT?. *Rev Prescrire* 2010;30:824.
41. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201003.htm>
42. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.
43. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm
44. Anonymous. Kétoprofène gel: photosensibilisations graves. *Rev Prescrire* 2010;30:114.
45. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM213265.pdf>
46. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med* 2009;169:2128-39.
47. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25.
48. Anonymous. Neuroleptiques: troubles de la déglutition. *Rev Prescrire* 2010;30:746-8.
49. Anonymous. Rivastigmine en patches: surdoses mortelles. *Rev Prescrire* 2010;30:509.
50. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
51. Anonymous. Tibolone et cancer du sein. *Rev Prescrire* 2010;30:432.
52. Anonymous. Exénatide: insuffisances rénales. *Rev Prescrire* 2010;30:426.
53. Anonymous. Exénatide: pertes de poids excessives. *Rev Prescrire* 2010;30:509.
54. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
55. Anonymous. Diphosphonates: fractures atypiques. *Rev Prescrire* 2009;29:505.
56. Park-Wyllie LY, Mamdami MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.
57. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdami MM et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents. *Arch Intern Med* 2010;170:617-21.
58. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens WO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly people. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
59. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis, I. psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2009;47:30-9.
60. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis, II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2009;47:40-50.
61. <http://www.ssmg.be/docs/rbp/textes/chutes.pdf>
62. Wansink B, van Ittersum K. Spoons systematically bias dosing of liquid medicine. Clinical observation. *Ann Intern Med* 2010;152:66-7.

63. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. Verrue C, Mehuys E, Boussey K et al. *Journal of Advanced Nursing*. 2011;67: 26-32.
64. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
65. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
66. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.