

Nieuwigheden 2012

INLEIDING

Tijdens het zoeken naar actuele informatie op het terrein van farmacotherapie in de ruimere zin, is de redactie ook dit jaar gestoten op berichtgeving die we onze lezers niet willen onthouden. Het gaat om publicaties voor het overgrote deel uit 2012, uit gerenommeerde doorgaans kritische tijdschriften of vanwege onafhankelijke instanties. Er wordt vooral geciteerd uit *La Revue Prescrire*, *Annals of Internal Medicine*, *Minerva* en de *Folia Pharmacotheapeutica* maar ook uit andere tijdschriften die naar het oordeel van de redactie als betrouwbaar kunnen worden betiteld. Andermaal valt het gebrek op van nieuwe behandelingen die een echte en betrouwbare vooruitgang kunnen bieden. Zoals voorbij jaren zijn er ook nu veel waarschuwingen over mogelijke ongewenste effecten die onder meer dankzij farmacovigilantie aan het licht zijn gekomen. Ook blijken verschillende geneesmiddelen niet aan de verwachtingen te voldoen, eens ze in 'real world' omstandigheden worden gebruikt.

De redactie wil de lezers wijzen op het bestaan van de testversie van de online-versie van het WZC-Formularium. U vindt die terug op www.formularium.be. De teksten zijn voorlopig nog deze van editie 2012, dus niet meer heet van de naald. Binnenkort zal ook hier de editie 2013 raadpleegbaar gesteld worden en ook aan een

betere zoekfunctie op indicatie wordt nog gewerkt. Toch willen we u aanzetten om deze versie te bekijken en vooral te gaan gebruiken. Alle suggesties en reacties, zowel negatieve als positieve, zijn van harte welkom en zullen bijdragen tot het stand komen van een definitieve digitale versie van het WZC-Formularium.

1 CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN

Aliskiren is een renine-inhibitor die ernstige ongewenste effecten kan veroorzaken bij sommige diabetespatiënten: cardiovasculaire stoornissen en nierinsufficiëntie die soms fataal kunnen verlopen. Dit is gebleken uit de intermediaire resultaten van een studie (de ALTITUDE-studie) die het effect van aliskiren op micro-en macrovasculaire eindpunten onderzocht bij type 2-diabetespatiënten met nierinsufficiëntie en/of cardiovasculair lijden. Het toevoegen van aliskiren aan een ACE-inhibitor of een sartaan leverde geen therapeutische winst op. Op basis hiervan werden de veiligheidsgegevens van aliskiren door de European Medicines Agency (EMA) herbekeken!

Van aliskiren is tot op heden geen klinisch voordeel, met name een gunstig effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, aangetoond.

Het tegelijkertijd gebruik van calciumantagonisten en sommige macroliden kan bij ouderen hypotensie veroorzaken en soms zelfs aanleiding geven tot shock. Dit is nogmaals gebleken uit een Canadese case-controlstudie². Dit is het geval voor erythromycine en clarithromycine, beide enzyminhibitoren (van CYP3A4 van cytochroom P450). Door dit enzyminhiberend effect kan er een accumulatie optreden van calciumantagonisten die door dit iso-enzyme worden gemetaboliseerd. De auteurs stellen dat indien er ook een macrolide noodzakelijk is bij patiënten die een behandeling met calciumantagonisten krijgen, azithromycine de voorkeur geniet.

Er bestaat geen eenvoudige betrouwbare test om het anticoagulerend effect van dabigatran te meten, net zomin als er een antidotum tegen dit middel bestaat. *(Er is een mogelijkheid, afhankelijk van het gebruikte reagens en testapparatuur, om met een bepaling van de activated partial thrombine time (aPTT) aan te tonen of er al dan niet een anticoagulansactiviteit aanwezig is, maar dit is geen kwantitatieve bepaling).* Farmacovigilantiegegevens sinds de commercialisering van dabigatran brachten aan het licht dat er ernstige bloedingen kunnen optreden, in het bijzonder in omstandigheden zoals (zelfs lichte) nierinsufficiëntie, gevorderde leeftijd,

een gewicht lager dan 60 kg, door medicamenteuze interacties (bv. *ami-odaron*) of toevoegen van andere middelen met antithrombotische eigenschappen.

Het lijkt zeer belangrijk om bij het opstarten van een behandeling met dabigatran de nierfunctie te evalueren en oog te hebben voor bijkomende medicamenteuze behandelingen.

Bij verminderde nierfunctie dient de dosering aangepast. Ook mogen de capsules niet geopend worden (te snelle afgifte van het product) wat tot problemen kan leiden bij personen met slikmoeilijkheden.

Sinds 2010 staan voor de eerste lijn 'nieuwe' orale anticoagulantia ter beschikking. Het zijn de factor Xa-inhibitoren (in België: rivaroxaban en apixaban) en trombine-inhibitoren (dabigatran). De werkzaamheid van deze drie producten werd onderzocht in de preventie van trombo-embolische voorvallen bij de behandeling van voorkamerfibrillatie (VKF), preventie van diepe veneuze trombose en longembolen na orthopedische chirurgie en de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en secundaire preventie van DVT en longembolus. De huidige standaardbehandeling voor deze indicaties is het toedienen van vitamine K-antagonisten (warfarine en aanverwante middelen) of heparines met laag moleculair gewicht.

In het bijzonder willen de nieuwe anticoagulantia bepaalde storende aspecten van het gebruik van warfarines zoals de regelmatige bloedonderzoeken om de precieze graad van ontstolling te bepalen overbodig maken. Ook bij regelmatige controles van de stolling vallen 30% tot 50% van de patiënten onder warfarine buiten de therapeutische range³. Zweeds onderzoek vermeldt hiervoor een cijfer van 23,8%⁴. De nieuwe anticoagulantia hebben een beter voorspelbaar effect (op de stolling) waardoor routinematige monitoring overbodig wordt, maar ook niet eenvoudig is (zie hoger), wat in

geval van urgenties (bv. heelkundig ingrijpen) problemen kan opleveren. Voorzichtigheid blijft ook geboden voor optreden van ongewenste effecten. Er is een terechte bezorgdheid over de afwezigheid van een specifiek antidotum tegen overdosering van de nieuwe orale anticoagulantia.

Daarnaast is er een zeer groot prijsverschil (deze nieuwe middelen zijn ongeveer 10 maal zo duur als de gebruikelijke perorale anticoagulantia). Zelfs met in acht name van de extra kosten voor INR-metingen is er vermoedelijk nog sprake van een substantiële meerprijs. Zijn deze middelen dit waard? Een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse⁵ onderzocht de werkzaamheid en nadelen van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met warfarine bij de behandeling van VKF en veneuze trombo-embolieën. In 3 RCT's werden apixaban, dabigatran of rivaroxaban vergeleken met warfarine in de preventie van CVA bij personen met een VKF. De incidentie van totale mortaliteit en van hemorragische CVA bleek significant lager bij gebruikers van de nieuwe anticoagulantia in vergelijking met warfarine. Naar schatting, volgens de auteurs van deze meta-analyse, zijn er 8 overlijdens en 4 hemorragische CVA's minder per 1000 patiënten behandeld met een nieuw anticoagulans gedurende 2 jaar.

3 andere RCT's vergeleken dabigatran of rivaroxaban in preventie van trombo-embolische voorvallen bij patiënten met een DVT in vergelijking met warfarine. Er bleek geen verschil in de mortaliteit die in verband te brengen is met DVT of in de totale mortaliteit. Ook de ongewenste effecten van de verschillende behandelingen werden in de meta-analyse geëvalueerd. Fatale bloedingen kwamen minder voor bij de nieuwere anticoagulantia, onafhankelijk van het gebruikte middel. Majeure bloedingen kwamen ook minder voor maar er was heterogeniteit tussen de verschillende studies en verschillende middelen. Gastro-intes-

tinale bloedingen kwamen meer voor bij de nieuwe anticoagulantia, maar ook hier was er grote heterogeniteit tussen de studies en gebruikte middelen. Myocardinfarct kwam meer voor bij het gebruik van dabigatran.

Buiten dit onderzoek wordt gewaarschuwd voor het gebruik van de nieuwe anticoagulantia op basis van gegevens uit post-marketing surveillance. In 2011 kwamen meldingen van de FDA over 3781 voorvallen van ongewenste effecten bij gebruik van dabigatran. Hierbij: 2367 bloedingen, 291 gevallen van acute nierinsufficiëntie, 644 CVA's, 542 overlijdens en 15 gevallen van leverfalen. Deze ongewenste effecten kwamen meer voor bij ouderen (gemiddeld 80 jaar). Over het gebruik van warfarine kwamen in 2011 1106 meldingen van ongewenste effecten, waaronder 72 overlijdens.

Conclusie: op basis van de huidige gegevens lijkt het dat personen met een goede INR-controle niet veel te winnen hebben door over te schakelen naar één van de nieuwe orale anticoagulantia. Het is zaak de veiligheid van deze producten van nabij te volgen.

Er is (op basis van observationeel onderzoek) een gekende associatie tussen het gebruik van NSAID's en coronaire aandoeningen. Uit een Deens cohortonderzoek blijkt dat aan 40% van de patiënten die een eerste myocardinfarct hebben doorgemaakt toch nog NSAID's worden voorgeschreven. Dit NSAID-gebruik bleek geassocieerd met een toegenomen risico op sterfte wegens alle oorzaken tot 5 jaar na een eerste myocardinfarct. Onder de NSAID's bleek gebruik van diclofenac het hoogste risico in te houden⁶. *Nogmaals past hier een waarschuwing tegen het gebruik van NSAID's door patiënten die ooit een acuut myocardinfarct doormaakten.*

Tranexaminezuur kan zinvol gebruikt worden bij de behandeling van bloedingen ten gevolge van een trauma (indien binnen de 3 uur aangewend).

In een onderzoek werd nagegaan of het risico op overlijden of trombotische voorvallen bij gebruik van tranexaminezuur bij patiënten met een traumatische bloeding varieert in functie van het basisrisico op overlijden⁷. Tranexaminegebruik bleek in alle gevallen het sterfterisico en het risico op trombosen te verminderen.

Richtlijnen adviseren het gebruik van ACE-inhibitoren (en bij intolerantie: sartanen) in de behandeling van hartfalen^{8,9}. Een retrospectief cohortonderzoek bij personen van 65 jaar en ouder toont aan dat suboptimaal gebruik gepaard gaat met een verhoogde totale mortaliteit en nieuwe hospitalisatie bij patiënten die eerder wegens hartfalen werden gehospitaliseerd¹⁰. *Met suboptimaal gebruik wordt hier het toedienen bedoeld van een dosis lager dan die gehanteerd bij grote klinische onderzoeken. Streefdosissen: enalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg⁸.*

Een recente meta-analyse onderzocht het effect van een intensieve (maximaal 130/80 mmHg) versus standaard (140-160/85-100 mmHg) bloeddrukcontrole bij type-2 diabetespatiënten¹¹. Intensieve bloeddrukcontrole resulteerde niet in een relatieve risicodaling van mortaliteit of van myocardinfarct. Wel is er een verminderd risico op CVA. Een Cochrane systematisch literatuuroverzicht kon geen voordeel aantonen van een behandeling van matige hypertensie (systolische RR = 140-159 mmHg en/of diastolische RR = 90-99 mmHg) bij personen zonder cardiovasculaire aandoeningen¹².

2 GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

Er wordt van uitgegaan dat een Barrett-oesofagus evolueert via laaggradige en hooggradige dysplasie naar een adenocarcinoom van de slokdarm.

Deze evolutie gaat zeer traag. Eerder onderzoek van kleine cohorten van patiënten met Barrett-oesofagus schatte het jaarlijks risico op het ontstaan van kanker op 0,5%. Bij een grote Deense cohorte (11.028 patiënten), die was gevolgd gedurende gemiddeld 5,2 jaar, werd een veel lager jaarlijks risico op slokdarmkanker vastgesteld, namelijk 0,12%¹³. Het relatieve risico op slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-oesofagus versus de 'gewone' populatie was 11,3 (BI 8,8 – 14,4). De auteurs van deze studie stellen dat systematische follow-up bij Barrett-oesofagus slechts zinvol is als er op het moment van de diagnose reeds sprake is van laaggradige dysplasie.

Domperidon, een dopamine-antagonist kan aanzien worden als een 'verborgen' neurolepticum. Dat hartritme stoornissen en plotse dood er mee in verband worden gebracht, is al langer gekend. Bij intraveneus gebruik werden ventrikularitmieën en plotse dood beschreven. De Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) uit het Verenigd Koninkrijk adviseert¹⁴ om domperidon aan zo'n laag mogelijke dosis te gebruiken, om voorzichtig te zijn bij voorschrijven aan patiënten die reeds een verlengde intracardiale geleiding vertonen (in het bijzonder QT-verlenging), die belangrijke elektrolytenstoornissen hebben, die hartfalen hebben en voor patiënten die voor deze aandoeningen reeds geneesmiddelen gebruiken. Dit geldt zeker voor personen ouder dan 60 jaar. Gebruik van domperidon samen met ketoconazol en erythromycine (enzyminhibitoren van CYP3A4, het enzym waarvan domperidon een substraat is) wordt afgeraden. Ook het EMA herziet de risico-baten verhouding van alle geneesmiddelen op basis van domperidon^{15,16}.

Het lijkt verstandig om het gebruik van domperidon best zo veel als mogelijk te vermijden of op zijn minst aan banden te leggen door bv. het middel voorschrijfplichtig te maken.

3 ENDOCRINOLOGISCHE EN UROLOGISCHE AANDOENINGEN

Ongeveer 75% van de mannen met een PSA-waarde >4,0 ng/ml, een waarde die als drempel bij de screening naar prostaatkanker wordt gehanteerd, hebben geen prostaatkanker ('vals-positieven'). Hierdoor ondergaan deze mannen dus een prostaatbiopsie die achteraf gezien overbodig is en met heel wat ongemakken en ongewenste verschijnselen kan gepaard gaan: hematurie, hemospermie, pijnlijke mictie, koorts. Wordt dan toch een kanker aangetoond dan blijkt deze in 30 tot 80% van de gevallen geen invloed te hebben op de gezondheid van de betrokken persoon. Ook blijkt de totale mortaliteit na behandeling nauwelijks beter.

De balans tussen voor- en nadelen van systematisch screeningonderzoek voor prostaatkanker lijkt over te hellen in negatieve zin en screening kan dus niet worden aanbevolen¹⁷. Dit is ook het advies van de U.S. Preventive Services Task force¹⁸. Een recent Cochrane systematisch literatuuroverzicht¹⁹ kan evenmin een meerwaarde voor prostaatkankerscreening in het algemeen (waaronder dus PSA-bepaling) aantonen.

De huidige beperkingen in de terugbetaling van PSA-bepaling sluiten aan bij deze bevindingen. Het blijft taak van de huisarts (en uroloog) om dit voor de patiënt die aandringt op een moeilijk verdedigbare PSA-bepaling duidelijk te maken en om ook de consequenties die aan het resultaat ervan verbonden zijn uit te leggen.

Het bepalen van de prognose bij prostaatkanker is meestal gebaseerd op drie parameters: de uitgebreidheid van de tumor, de histologische differentiatie (uitgedrukt in de Gleason score (van 2 tot 10)) en de PSA-waarde gemeten vóór het begin van de behandeling. De prognose van gelokaliseerde prostaatca's is gunstig: zonder behandeling is de mortaliteit 0,5%

per jaar bij aantasting van 1 prostaatkwab, goed gedifferentieerd weefsel (Gleason score ≤ 7) en PSA ≤ 20 ng/ml. Bij een uitgebreidere tumor die bestaat uit weinig gedifferentieerd weefsel (Gleason score > 7) of indien de PSA-waarde hoger is dan 20 ng/ml is de mortaliteit 4% per jaar.

Een totale prostatectomie verlaagt de mortaliteit maar niet bij de groep patiënten die ouder zijn dan 65 jaar op het moment van de diagnose²⁰. Er zijn aan deze procedure ook veel nadelen verbonden: 25% van de geopereerden is incontinent, bij 40% komen erectiestoornissen voor. Ook externe radiotherapie doet de mortaliteit dalen, maar vermoedelijk minder dan een prostatectomie (er is nauwelijks vergelijkend onderzoek tussen beide therapieën beschikbaar). Er is wel vergelijkend onderzoek tussen een behandeling met brachytherapie en met prostatectomie, maar dit onderzoek laat wegens zijn opzet niet toe om een uitspraak te doen over een verschil in effect op levensduur of metastasering. Beide vormen van radiotherapie kunnen aanleiding geven tot radiocystitis, abdominale en rectale pijn. Radiocystitis, meestal voorbijgaand van aard, komt voor bij ongeveer de helft van de patiënten die een externe radiotherapie ondergaan en bij quasi alle patiënten behandeld met brachytherapie. Incontinentie en erectiestoornissen komen minder voor dan bij prostatectomie. Hormonale therapie heeft geen invloed op de mortaliteit, tenzij in associatie met radiotherapie. Dit is aangetoond bij patiënten met prostaatkanker met een gering tot matig risico op ongunstige afloop²¹. Ook bij prostaatkanker met een ongunstige prognose heeft een hormonale therapie een gunstig effect op de mortaliteit²². Gynecomastie, erectiestoornissen, warmteopwellingen en hepatitis kunnen optreden als gevolg van een hormonale behandeling.

De keuze van de behandeling van prostaatkanker hangt dus groten-

deels af van de prognose. Afwachten is zinvol bij een prostaatcarcinoom met een redelijke prognose en zeker bij personen met een levensverwachting die korter is dan 10 jaar. Bij hoog risico op snelle progressie is een behandeling aangewezen.

Het blijft moeilijk om te bepalen naar welke HbA1c-waarde moet gestreefd worden om een optimale reductie van cardiovasculaire complicaties bij type-2 diabetespatiënten te bekomen. Zo blijkt uit een meta-analyse dat het streven naar een HbA1c lager dan 7% geen daling in zowel globale als cardiovasculaire mortaliteit oplevert²³. In een uitgebreid onderzoek zou dit bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico zelfs een verhoogde mortaliteit voor gevolg hebben²⁴. Verder onderzoek zal moeten aantonen of er een 'absolute' HbA1c-waarde bestaat die voor elke diabetespatiënt als optimaal kan beschouwd worden, dan wel of een daling van de basale HbA1c-waarde met een bepaald percentage moet nagestreefd worden²⁵.

De plaats van de gliptines of DPP-4-inhibitoren in de behandeling van type 2-diabetes blijft onduidelijk. Er is voor deze middelen geen winst op klinische complicaties door diabetes aangetoond. Nausea, obstipatie, infecties, depressie, nierinsufficiëntie en (zeldzaam) pancreatitis, anafylaxie en bulleuze dermatose zijn als ongewenste effecten beschreven. Nadelige effecten op lange termijn zijn onbekend. Tot zolang kunnen ze slechts als alternatief dienen voor metformine en sulfamiden indien deze ongeschikt zijn²⁶.

Een 2-jaar durend parallelgroep dubbelblinde studie onderzocht het effect van de combinatie van linagliptine + metformine met glimepiride + metformine bij type-2 diabetespatiënten²⁷. Hieruit bleek 'non-inferioriteit' van linagliptine. Het primaire eindpunt was het effect op HbA1c. De studie

was gesponsord door de producent van linagliptine.

Men kan zich de vraag stellen of het verdedigbaar is te kiezen voor een nieuw middel waarvan geen klinisch voordeel is aangetoond, dat (veel) duurder is dan bestaande middelen en waarover weinig duidelijkheid is over veiligheid op lange termijn.

Van het gebruik van pioglitazon werd een verband met blaaskanker vermoed²⁸. Case-control onderzoek lijkt deze relatie te bevestigen, met een Rate Ratio = 1,83 (95% BI: 1,10 – 3,05). Langer gebruik en een hogere cumulatieve dosis gaan met een hogere kans gepaard²⁹.

Het wordt moeilijk om het gebruik van pioglitazon in de behandeling van type-2 diabetes te verdedigen.

Het meeste bewijs over het nut van metformine bij de behandeling van type-2 diabetes en het gunstige effect ervan op morbiditeit en mortaliteit (bij patiënten met overgewicht) werd geleverd door de UKDPS-studie uit 1998³⁰. Echter, ook toen was er onzekerheid over de werkelijke doeltreffendheid van deze behandeling. Zo was er een verhoogde mortaliteit bij patiënten die al eerder met een sulfamide waren behandeld maar in een opvolgstudie gedurende vijf jaar na het beëindigen van de RCT kon men deze risicoverhoging niet bevestigen³¹. Een later observationeel onderzoek over de risico's van de combinatie kon geen verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte aantonen³². Merken we eveneens op dat dit UKDPS-onderzoek specifiek bij personen met overgewicht werd uitgevoerd. Een nieuwe meta-analyse³³ onderzocht de werkzaamheid van metformine op totale en cardiovasculaire mortaliteit en op cardiovasculaire morbiditeit. Er kon geen duidelijk positief effect worden aangetoond op mortaliteit of op cardiovasculaire morbiditeit. De resultaten dienen, aldus de auteurs, met voorzichtigheid te worden geïnterpre-

teerd: er waren immers weinig overlijdens in de onderzoeken opgenomen in deze analyse. Ook is de methodologische kwaliteit van de ingesloten onderzoeken erg verschillend. Er is nood aan nieuw onderzoek om duidelijkheid te scheppen over de werkelijke waarde van metformine bij de behandeling van type 2 diabetes. *De kans dat dit onderzoek er komt is eerder gering gezien de (economische) opmars van nieuwe antidiabetica.*

Van strontiumrelaet was reeds bekend dat dit middel, onder meer, het risico op diepe veneuze trombose (DVT) verhoogt³⁴. De EMA bracht een waarschuwing uit voor het gebruik van dit middel bij patiënten met een verhoogd risico op DVT, zoals patiënten met een anamnese van DVT, of die tijdelijk of permanent geïmmobiliseerd zijn³⁵.

In België is strontiumrelaet alleen terugbetaald voor 80-plussers. In Frankrijk daarentegen wordt deze hoge leeftijd aanzien als een verhoogd risico op een thrombo-embolisch voorval waardoor terugbetaling voor deze leeftijdscategorie wegvalt.

Er is een plaats voor botulinetoxine type A bij de behandeling van urinaire incontinentie die veroorzaakt wordt door een hyperactiviteit van de detrusor vesicae als gevolg van een neurologisch lijden (medullaletsel, multiple sclerose)³⁶. Bij ongeveer een derde van de behandelde patiënten verdwijnt de incontinentie gedurende gemiddeld 42 tot 48 weken. De procedure is echter nogal ingewikkeld en is uiteraard voorbehouden voor de specialist: cystoscopisch wordt de blaaswand geïnjecteerd, onder lokale of algemene anesthesie. Ook kunnen er nogal wat ongewenste effecten voorkomen: urinaire infecties en retentie, naast voorbijgaande autonome hyperreflexie, spierzwakte op afstand van de geïnjecteerde plaats, ... Verslechtering van de multiple sclerose kan door dit ingrijpen niet worden uitgesloten.

4 RESPIRATOIRE AANDOENINGEN

Aan azithromycine worden naast antibacteriële activiteiten ook anti-inflammatoire en 'immunomodulerende' eigenschappen toegeschreven. Een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek³⁷ vergeleek het effect van azithromycine (250 mg/ dag, gedurende 1 jaar) op exacerbaties bij patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD. De tijd tussen twee exacerbaties bleek verlengd, de frequentie van exacerbaties per jaar verlaagd en de levenskwaliteit verhoogd bij de azithromycinegebruikers. Hospitalisatie wegens COPD-exacerbatie daalde niet. Wel trad meer gehoorsdaling op bij de azithromycinegroep (number needed to treat to harm: 17). Mogelijk was dit te wijten aan de hoge dagelijkse dosis van azithromycine. De studiepopulatie was sterk geselecteerd. Ook is niets bekend over het effect van dergelijke langdurige antibioticumbehandeling op resistentie van kiemen en de klinische gevolgen hiervan³⁸.

5 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Bij geagiteerde en niet-coöperatieve patiënten is I.M. haloperidol of een I.M. benzodiazepine te verkiezen boven olanzapine via intramusculaire weg. Dit atypische neurolepticum stelt de patiënt bloot aan ongewenste cardiale verschijnselen (ritme- en geleidingsstoornissen) en respiratoire problemen (dyspnoe, ademstilstand) en is niet aangetoond werkzamer dan haloperidol³⁹.

Niettegenstaande herhaalde waarschuwingen voor het verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen worden neuroleptica nog steeds opgestart bij demente ouderen. Recent onderzoek⁴⁰ toont aan dat bij patiënten die reeds met een anticholinesteraseremmer werden behandeld het opstarten

van een behandeling met neuroleptica het risico op myocardinfarct weinig maar significant toeneemt. In het bijzonder in de eerste 30 dagen van het gebruik van neuroleptica is dit risico verhoogd (HR = 2,19; 95% BI: 1,11-4,32).

Een retrospectieve observationele studie onderzocht het neuroleptica-gebruik bij geïnstitutionaliseerde personen ouder dan 65 jaar⁴¹. Meer dan de helft was ook dement. De onderzoekers bekeken de hazard ratio (HR) van mortaliteit door alle oorzaken en mortaliteit door een specifieke aandoening die in verband kan gebracht worden met het gebruik van dergelijke middelen na 180 dagen. Dit onderzoek toonde aan dat in vergelijking met risperidon gebruikers van haloperidol een verhoogd sterfterisico hebben (HR 2,07; 95% BI 1,89 – 2,23) en gebruikers van quetiapine een verlaagd risico (HR 0,81; 95% BI 0,75 – 0,88). Een gelijkaardig onderzoek werd uitgevoerd bij oudere (>65 jaar) ambulante demente personen⁴². Ook hier bleek de mortaliteit bij haloperidol-gebruik het hoogst van de onderzocht neuroleptica (haloperidol, risperidon, olanzapine, quetiapine). Dat was vooral het geval gedurende de eerste 30 dagen van het geneesmiddelengebruik. *Beide onderzoeken zijn observationeel. Hieruit kan geen duidelijke conclusie worden getrokken. Immers, er kunnen verschillen bestaan in de vergeleken populaties waardoor de resultaten van de studies op louter toeval kunnen berusten. Het WZC-Formularium selecteert haloperidol voor de behandeling van gedragsstoornissen bij demente personen, als er al nood is aan een geneesmiddel in die omstandigheden⁴³. Aangezien haloperidol voor deze indicatie in België niet is geregistreerd wordt het dan 'off-label' voorgeschreven gedurende zo'n kort mogelijke tijd aan zo'n laag mogelijke dosis. Risperidon heeft deze indicatie wel. De zeer lange ervaring met haloperidol*

en zijn lage prijs echter geven hier de doorslag. Wie niet 'off-label' wil voorschrijven kan zijn toevlucht nemen tot risperidon.

6 INFECTIES

Het vaccin tegen zona is hetzelfde als het vaccin tegen varicella maar is 14 maal meer geconcentreerd. Het heeft een bescheiden effect op het optreden van postzonale pijn: bij personen tussen 50 en 59 jaar worden 1 jaar na het vaccineren van 1000 personen 5 gevallen van zona vermeden. Dit cijfer is veel lager bij personen ouder dan 80 (vermoedelijk 1,5 vermeden voorvallen per 1000 gevaccineerden). Het middel is gecontra-indiceerd bij immuungedepriëerde patiënten. Dit zijn dan net diegene voor wie een dergelijk vaccin het meeste nuttig zou kunnen zijn⁴⁴. *Het vaccin is (nog) niet op de Belgische markt.*

Het geconjugeerd 13-valent pneumokokkenvaccin is in België aanvaard voor de preventie van invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen van 50 jaar en ouder. Dit geconjugeerd vaccin zou bepaalde voordelen bieden t.o.v. het niet-geconjugeerde 23-valente pneumokokkenvaccin, zoals een sterkere immuunrespons of een langere beschermingsduur. Dit is geenszins aangetoond. Er is alleen non-inferioriteit t.o.v. van het niet-geconjugeerde 23-valente pneumokokkenvaccin aangetoond wat de immuunrespons betreft⁴⁵. De Hoge Gezondheidsraad beveelt het gebruik van het niet-geconjugeerde 23-valente pneumokokkenvaccin aan bij (onder meer), alle personen ouder dan 65 jaar, zonder dat hiervoor veel hard bewijs is terug te vinden. Een RCT⁴⁶ kon aantonen dat een vaccinatie met het niet-geconjugeerde 23-valente pneumokokkenvaccin bovenop het influenzavaccin bij residentiële hoogbejaarden (gemiddeld 85 jaar) het aantal pneumonieën en de sterfte ten

gevolge van pneumokokkenpneumonieën vermindert. De globale sterfte was onveranderd. Het is niet duidelijk of ook de levenskwaliteit verbetert. Een Cochrane Review die gegevens voor de helft uit RCT's en voor de helft uit observationeel onderzoek verzamelt⁴⁷ toont aan dat vaccineren tegen pneumococci een significante daling van de frequentie van invasieve pneumococci-infecties voor gevolg heeft. Dit effect bleek echter niet duidelijk bij personen met een chronische aandoening. Ook werd geen effect op de totale mortaliteit vastgesteld, noch op de incidentie van pneumonieën in het algemeen.

Faecestransplantatie blijkt zeer effectief in de behandeling van refractaire *C. difficile* infecties. Hierbij worden 'verse' donorfaeces geïnstilleerd via de biopsie-uitgang van een colonoscoop⁴⁸. Ook toedienen via een nasogastrische sonde is effectief⁴⁹.

7 ONGEWENSTE EFFECTEN

Door verlenging van het QT-interval kan inname van azithromycine dodelijke gevolgen hebben. Dit risico is hoger in die situaties waarbij er een verhoogde kans op torsades de pointes bestaat: hypokaliëmie, andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen⁵⁰. Dit bleek uit een retrospectief cohortonderzoek⁵¹. Zeer recent bracht de FDA hierover een veiligheidswaarschuwing uit⁵².

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) laat weten dat het Europees geneesmiddelenbureau een herziening is gestart van tetrazepam-bevattende geneesmiddelen omwille van meldingen van ernstige huidreacties, opgetreden na de toediening ervan. Deze geneesmiddelen zijn in België gecommercialiseerd onder de namen Epsipam, Myolastan en Tetrazepam EG⁵³.

Uit een RCT die werd opgezet om specifiek de invloed van statines (simvastatine en pravastatine) op het optreden van vermoeidheid te onderzoeken, bleek dat in het bijzonder vrouwen aangeven minder 'energie' en grotere vermoeidheid vertonen bij inspanning tijdens het innemen van een statine⁵⁴. Op basis van farmacovigilantiegegevens is dit vermoedelijk ook bij nieuwere statines het geval⁵⁵. *Bij klachten van vermoeidheid (bij vrouwen) moet dus ook aan een ongewenst effect door statines gedacht worden.*

Langdurig gebruik van PPI's kan hypomagnesiëmie uitlokken. Het advies wordt gegeven om de magnesiumspiegel te bepalen vooraleer PPI's voor te schrijven aan patiënten die ze lang zullen gebruiken. Aangeraden wordt dit onderzoek zeker uit te voeren bij patiënten die ook digoxine innemen of andere geneesmiddelen (zoals diuretica) gebruiken die ook hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken⁵⁶.

Gebruik van zuurremmers (zowel PPI's als van H₂-antihistaminica) verhoogt het risico op pneumonie. Dit blijkt uit een meta-analyse van observationele onderzoeken en van gerandomiseerde gecontroleerde studies⁵⁷. Een hoog alcoholgebruik en de aanwezigheid van gastro-oesofagale reflux kunnen twee belangrijke 'confounders' zijn, omdat beide de kans op slikpneumonie verhogen, los van een hoog gebruik van zuurremmers.

Diarree ten gevolge van *C. difficile* kan veroorzaakt zijn door het gebruik van PPI's. De FDA waarschuwt voor onnodig en/of langdurig PPI-gebruik⁵⁸. *In het voorbije jaar is overigens veel gepubliceerd over de ongewenste effecten van protonpompinhibitoren, in het bijzonder bij langdurig gebruik. Nieuwe gegevens bevestigen het verhoogd risico op fracturen, community-acquired pneumonia en infecties met Salmonella en Campylobacter*⁵⁹.

8 VARIA

Littekenvorming van operatiewonden of na trauma, vooral als het om diepe wonden gaat, kan vertraging oplopen bij gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen: kankerbestrijdende middelen of cytotoxische immuno-depressiva, corticosteroiden, NSAID's, anticoagulantia⁶⁰. De beslissing om de toediening van het verantwoordelijke geneesmiddel stop te zetten zal afhangen van de invloed hiervan op de algemene gezondheidstoestand van de patiënt.

De werkzaamheid van orale corticosteroiden bij acute sinusitis is in het beste geval zeer bescheiden. Ernstige ongewenste effecten (cardiale problemen, neuropsychiatrische stoornissen, immunodepressie, osteonecrose, infecties,...) komen weliswaar zelden voor, maar kunnen helemaal vermeden worden door geen orale corticosteroiden te gebruiken⁶¹.

Febuxostat is geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hyperuricemie (en terugbetaald bij intolerantie, contra-indicatie of inefficiëntie van allopurinol). Uit farmacovigilantiegegevens blijken (zelden) zeer ernstige overgevoelighedsreacties voor te komen (Stevens-Johnson syndroom, anafylactische shock). Meestal gebeurt dit in de eerste maand van het gebruik. In sommige gevallen is dit bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierlijden of overgevoeligheid t.o.v. allopurinol. Het middel biedt geen klinisch voordeel t.o.v. allopurinol, in die zin dat er niet minder aanvallen zijn van acute jicht. Er is wel een verhoogde kans op meer acute jichtaanvallen bij het begin van de behandeling. Ook wordt aanbevolen het middel niet te gebruiken bij personen met ischemisch hartlijden of congestief hartfalen⁶².

Een Cochrane systematisch literatuuronderzoek⁶³ onderzocht interventies die het voorschrijven van ongeschikte

geneesmiddelen en aan geneesmiddelen gerelateerde ongewenste effecten doen verminderen. Bij de meeste onderzochte interventies hoorde onder meer geneesmiddelennazicht met hulp van een klinisch farmacoloog. Deze tussenkomst bleek op voormelde eindpunten een gunstig effect te vertonen. Deze bevindingen zijn echter gebaseerd op eerder zwakke evidentie. Ook is het onduidelijk in hoeverre en of deze interventies ook op klinische ('harde') eindpunten invloed hadden. Een later gepubliceerd onderzoek⁶⁴ onderzocht de impact van de tussenkomst van een klinisch farmacoloog op fout geneesmiddelengebruik in de eerste lijn. Ook hier bleek deze interventie tot minder ongepast geneesmiddelenvoorschrift te leiden dan een door een computerprogramma geboden feedback. Ook zou deze interventie kosteneffectiever zijn (althans daar waar het onderzoek doorging, met name het Verenigd Koninkrijk).

Ook al is de evidentie eerder zwak en zijn de uitkomsten op klinisch vlak onbekend, pleit de redactie toch voor een politiek waarbij in het proces van voorschrijven aan een broze populatie een adviserende rol aan een klinische farmacoloog wordt toegewezen.

Onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk⁶⁵ toont aan dat 1 op 8 patiënten het 'slachtoffer' is van fouten in voorschrijven of monitoring van geneesmiddelen in de eerste lijn. De meeste fouten waren licht of matig, kwamen meer voor bij patiënten jonger dan 15 en ouder dan 65 jaar. Door de auteurs werd een fout voorschrift met klinische relevantie gedefinieerd als er door het voorschrift ongewild een significante kleinere kans is dat de beoogde behandeling actueel of effectief is, of dat er een hogere kans op schade ontstaat in vergelijking met de algemeen aanvaarde praktijkvoering.

Een 'sequence symmetry analysis' (SSA)⁶⁶ onderzocht het verband tussen het gebruik van courante genees-

middelen (langwerkende betamimetica (LABA's), diuretica, statines) en het optreden van nachtelijke spierkrampen. Door het gebruikmaken van een SSA gaan de onderzoekers er in dit geval van uit dat een geneesmiddel dat krampen kan uitlokken eerder (in tijd) wordt voorgeschreven dan een geneesmiddel dat krampen kan behandelen (in dit geval kinine). Indien er geen verband is met krampen zullen de geneesmiddelen in willekeurige volgorde worden voorgeschreven. Uit dit onderzoek bleek dat kinine, waarvan wordt aangenomen dat het werkzaam is bij krampen⁶⁷ eerder na dan voor hoger vermelde geneesmiddelen werd voorgeschreven. Die associatie was het meest uitgesproken voor LABA's, minder voor respectievelijk kaliumsparende diuretica, thiazide(-like) diuretica, lisdiuretica en tot slot statines. *Deze vaststelling is geen pleidooi voor een willekeurig gebruik van kinine bij de behandeling van nachtelijke spierkrampen. Het is er overigens ook niet voor geregistreerd en kan soms ernstige ongewenste effecten veroorzaken (waaronder visusverlies door netvlies toxiciteit).*

Het risico op het ontstaan van een melanoom neemt toe met 20% bij personen die ooit een zonnebank gebruikten en met 42% bij 'zware' gebruikers. Naar schatting kunnen 5,4% van de melanoma's die in Europa worden gediagnosticeerd worden toegeschreven aan kunstmatig bruinen. Dit blijkt uit een grote meta-analyse⁶⁸.

Indien deze bevindingen correct zijn kunnen we ons in de komende jaren, gezien de grote populariteit die zonnebanken genieten, verwachten aan zeer veel nieuwe melanomagevallen. We moeten in de praktijk dus aandacht besteden aan een vroegtijdige opsporing bij personen met een verhoogd risico en waarschuwen voor het gebruik van zonnebanken.

LIJST STOFNAMEN EN BIJHORENDE SPECIALITEITSNAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN VERMELD IN DEZE GENEESMIDDELENBRIEF

| | | | |
|---|--|------------------------------------|--|
| <i>Aliskiren</i> | Rasilez® | <i>Ketoconazol</i> | Nizoral® |
| <i>Allopurinol</i> | Zyloric®, diverse generische producten | <i>Kinine (chloroquinesulfaat)</i> | Nivaquine®, magistrale bereiding |
| <i>Amiodaron</i> | Cordarone®, diverse generische producten | <i>Linagliptine</i> | Trajenta® |
| <i>Apixaban</i> | Eliquis® | <i>Lisinopril</i> | Zestril®, diverse generische producten |
| <i>Azithromycine</i> | Zitromax®, diverse generische producten | <i>Metformine</i> | Glucophage, Metformax®, diverse generische producten |
| <i>Botulinetoxine</i> | Azzalure®, Bocouture®, Botox®, Dysport®, Vistabel® | <i>Olanzapine</i> | Zyprexa®, diverse generische producten |
| <i>Captopril</i> | Capoten®, diverse generische producten | <i>Perindopril</i> | Coversyl®, Preterax®, diverse generische producten |
| <i>Clarithromycine</i> | Biclar®, Heliclar®, diverse generische producten | <i>Pioglitazon</i> | Actos® |
| <i>Dabigatran</i> | Pradaxa® | <i>Pravastatine</i> | Prareduct®, Pravasine®, diverse generische producten |
| <i>Diclofenac</i> | Voltaren®, diverse generische producten | <i>Quetiapine</i> | Seroquel®, diverse generische producten |
| <i>Digoxine</i> | Lanoxin® | <i>Ramipril</i> | Tritace®, diverse generische producten |
| <i>Domperidon</i> | Motilium®, Oproperidys®, Zilium®, diverse generische producten | <i>Risperidon</i> | Risperdal®, diverse generische producten |
| <i>Enalapril</i> | Renitec®, diverse generische producten | <i>Rivaroxaban</i> | Xarelto® |
| <i>Erythromycine</i> | Erythrocline®, Erythroforte® | <i>Simvastatine</i> | Zocor®, diverse generische producten |
| <i>Febuxostat</i> | Adenuric® | <i>Strontiumranelaat</i> | Protelos® |
| <i>Geconjugieerd 13-valent pneumokokkenvaccin</i> | Prevenar 13® | <i>Tetrazepam</i> | Epsipam®, Myolastan®, Tetrazepam EG® |
| <i>Glimepiride</i> | Amarylle®, diverse generische producten | <i>Tranexaminezuur</i> | Exacyl® |
| <i>Haloperidol</i> | Haldol® | <i>Warfarine</i> | Marevan® |

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

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

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

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

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

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

Website: www.formularium.be

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

1. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf.
2. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can Med Assoc J* 2011;183:303-7.
3. Jones M, McEwan P, Morgan C et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472-7.
4. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V et al. Anticoagulation control in Sweden: reports in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Europ Heart J* 2011;32:2282-9.
5. Adam SS, McDiffie JR, Ortel TL et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
6. Schjerning Olsen A-M, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:1955-63.
7. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e5839.
8. <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chronisch-hartfalen.html>
9. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. www.nice.org.uk/guidance/CG208.
10. Egiziano G, Pilote L, Behloul H et al. Improved outcomes in heart failure treated with high-dose ACE inhibitors and ARBs: a population based study. *Arch Intern Med* 2012;172:1263-65.
11. McBrien K, Rabi DM, Campbell N et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-1303.
12. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD006742. DOI: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
13. Hved-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
14. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152725>
15. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Het Europees geneesmiddelenagentschap herzielt de risico-batenverhouding van domperidon. Goed om weten [14.03.13]. <http://www.bcfi.be/nieuws/index.cfm?welk=574>
16. http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_domperidone_2013_03.jsp?referer=tcm:290-215481-64.
17. Rédaction Prescrire. Dépistage des cancers de la prostate par PSA. Trop d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2012 ;32 :207-9.
18. Peres J. New PSA guidelines discourage overscreening. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:8-9.
19. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
20. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruuru M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2011;364:1708-17.
21. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *New Engl J Med* 2011;365:107-18.
22. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer. *JAMA* 2008;299:289-9.
23. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*; 2011;343:d4169 doi:10.1136/bmj.d4169.

24. ACCORD study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-28.
25. Preiss D, Ray KK. Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes. (Editorial) *BMJ* 2011;343:d4243 doi: 10/1136/bmj.d4243.
26. van de Ven LI, Janse AH. Linagliptine de opkomst van DPP-4-remming - zet het diabetes op de rem? *Pharm Sel* 2012;28:29-31.
27. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepride in patients with type 2 diabetes, inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83.
28. Piccinni C, Motola D, Marchesini G et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes care* 2011;34:1369-71.
29. Azoulay L, Yin H, Fillion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;334:e3645.
30. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
31. Davis TM, Colagiuri S. United Kingdom Prospective Diabetes Study. The continuing legacy of the United Kingdom prospective diabetes study. *Med J Aust* 2004;180:104-5.
32. Sillars B, Davis WA, Hirsch IB et al. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:757-65.
33. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 9: e1001204.
34. Rédaction Prescrire. Strontium ranélate: trop d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2011;31:910.
35. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC500124206.pdf
36. Rédaction Prescrire. Toxine botulique de type A et incontinence urinaire d'origine neurologique. Parfois utile, à condition de maîtriser les risques. *Rev Prescrire* 2012 ;32 :657-60.
37. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
38. Chevalier P. Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD? *Minerva* 2011;10:119-20.
39. Rédaction Prescrire. Olanzapine injectable: des effets indésirables graves neurologiques, cardiaques, respiratoires. *Rev Prescrire* 2012;32:273-4.
40. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
41. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
42. Kales HC, Kim HM, Zivin K et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71-9.
43. Rédaction Prescrire. Rispéridone et agressivité liée à une démence Alzheimer. Un pis-aller, pas mieux que l'halopéridol. *Rev Precrire* 2009;29:487.
44. Rédaction Prescrire. Vaccin zona. Peu efficace pour ceux qui en ont le plus besoin. *Rev Prescrire* 2012;32:178-1-178-4.
45. Rédaction Prescrire. Vaccin pneumococcique à 13 valences à partir de l'âge de 50 ans. Pas d'efficacité clinique prouvée. *Rev Prescrire* 2012;32:728-9.
46. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
47. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.

48. Mattil Ea, Uusitalo–Seppälä R, Wuorela M et al. Fecal Transplantation, Through Colonoscopy, Is Effective Therapy for Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology* 2012;142:490.
49. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012;40:643-8.
50. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:82-5.
51. Ray WA Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-990.
52. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>
53. http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_tetrazepam.jsp
54. Golomb B , Evan MA, Dimsdale JE et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012. 172:1180-2.
55. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. New statins also produce fatigue: spontaneous reporting as complementary system to increase safety knowledge. *JAMA Intern Med* 2013;173:247-8.
56. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149774
57. Eom C-S, Jeon CY, Lum J-W et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
58. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>
59. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Zomer, reizen en geneesmiddelen: een update. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:37-42.
60. Rédaction Prescrire. Retards de cicatrisation causés par des médicaments. *Rev Prescrire* 2012;32:911-6.
61. Rédaction Prescrire. Sinusites aiguës: pas de corticoïde oral. *Rev Prescrire* 2012;32:849.
62. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie januari 2012. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:15-6.
63. Patterson SM, Hughes C, Kerse N et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5, Art. No: CD008165. DOI 10.1002/14651858.CD0081.pub2
64. Avery AJ, Cantrill JA, Armstrong S et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012;379:1310-9.
65. <http://www.gmc-uk.org/about/research/12996.asp>
66. Garrison SR, Dormuth CR, Morrow RL et al. Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them. *Arch Intern Med* 2012;172:120-6.
67. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). *Neurology* 2010;74:691-6.
68. Boniol M, Autier P, Boyle P et al. Cutaneous melanoa attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.