

## Nieuwigheden 2013

Deze Geneesmiddelenbrief is in zijn geheel gewijd aan wat als nieuwe of geactualiseerde farmacotherapeutische informatie kan beschouwd worden, gesprokkeld uit kwaliteitsvolle en bij voorkeur onafhankelijke medische literatuur van 2013. Uiteraard hebben we gepoogd te focussen op onze doelgroep: ouderen in WZC. Het mag helaas niemand meer verbazen dat net deze gestaag groeiende groep bijna steeds schittert door afwezigheid in studies en systematisch literatuuronderzoek over de effecten, gewenste of niet, van nieuwe behandelingen. Dit gegeven geldt overigens, zij het in iets mindere mate, voor de hele groep van ouderen, nochtans de grootste geneesmiddelengebruikers. Dit neemt niet weg dat de redactie uit tijdschriften zoals La Revue Prescrire, Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, Drug and Therapeutics Bulletin, New England Journal of Medicine, Lancet enz. voldoende items heeft kunnen verzamelen die ons voor de behandeling en opvolging van een oudere populatie van nut kunnen zijn. De jaarlijks terugkerende vaststelling dat meldingen van soms onvermoede ongewenste ef-

fecten een prominente plaats innemen in deze Geneesmiddelenbrief moet ons blijvend alert houden, zeker bij het gebruiken van nieuwere geneesmiddelen waarmee slechts geringe ervaring is opgedaan.

### 1 **CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN**

La Revue Prescrire laat in een overzichtartikel het licht schijnen over het belang van anamnese en klinisch onderzoek bij vermoeden van een diepe veneuze trombose van het onderste lidmaat<sup>1</sup>. Is het mogelijk om op basis van anamnese en klinisch onderzoek een betrouwbaar idee te vormen over het nut van verder paraklinisch onderzoek (echo-doppler, D-dimeren bepaling) om de diagnose van DVT te bevestigen? Dit blijkt niet het geval door gegevens uit klinisch onderzoek en anamnestiche informatie afzonderlijk te gebruiken. Alleen een anamnese van een eerdere DVT of de aanwezigheid van een kankerproces dragen het meest bij tot het stellen van een diagnose van DVT op louter anamnestiche basis<sup>2</sup>.

De Wells-score (gaande van -2 tot 9) combineert op een methodische wijze gegevens uit anamnese en klinisch onderzoek. Het toepassen van dit score-systeem dat het best geëvalueerd is in vergelijking met andere klinische score-systemen, laat toe om meer zekerheid te creëren: een score  $\geq 3$  versterkt het vermoeden op DVT (positieve likelihood ratio (LR+) of aantoonende kracht = 5,2) terwijl een score  $\leq 0$  het vermoeden van afwezigheid versterkt (negatieve likelihood ratio (LR-) of uitsluitende kracht = 0,25). Een score = 1 of 2 geeft geen bijkomende informatie (LR+ en LR- = 1). *Bij het klinisch oordelen over de aanwezigheid van een diepe veneuze trombose is het gebruik van de Wells-score performanter dan het gebruiken van geïsoleerde stukjes informatie. Zoals aangegeven in een eerdere Geneesmiddelenbrief<sup>3</sup> kan een bepaling van D-dimeren bij patiënten die op basis van de Wells-score een zeer lage voorkans hebben op een DVT bij negativiteit met zekerheid een DVT uitsluiten. Een D-dimeren bepaling bij hoge Wells-score is zinloos<sup>4</sup>.*

**WELLS CRITERIA**

De waarschijnlijkheid op een DVT van het onderste lidmaat is:  
 klein bij een score  $\leq 0$   
 matig bij een score van 1 of 2  
 hoog bij een score van  $\geq 3$

Paralyse, parese of recente immobilisatie van een onderste lidmaat	+1
Bedlegerig sinds meer dan 3 dagen of majeure chirurgie binnen de laatste 4 weken	+1
Gevoeligheid (spontaan of uitgelokt) over het diepe veneuze systeem	+1
Volledig been gezwollen	+1
Kuit meer dan 3 cm grotere omtrek, gemeten 10 cm onder de tuberositas tibiae	+1
Pitting oedeem groter aan de systemische kant	+1
Collaterale niet-variceuze venen	+1
Aanwezigheid van kanker (inbegrepen een behandeling tot 6 maand voordien)	+1
Alternatieve diagnose is waarschijnlijker dan DVT	-2

Tranexaminezuur kan door zijn antifibrinolytische werking bloedingen tegengaan. Gebruik van tranexaminezuur stelt bloot aan een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombosen. Zeer snelle intraveneuze toediening (binnen het uur) na een trauma met een ernstige bloeding kan de transfusienood significant verminderen<sup>5</sup>. Het middel wordt best vermeden bij benigne situaties, waar de werkzaamheid overigens niet is aangetoond<sup>6</sup>.

De behandeling van een CVA in de acute fase bestaat erin de patiënt geen medicatie toe te dienen (omdat het onderscheid tussen ischemie of bloeding niet kan gemaakt worden) en zo spoedig mogelijk naar een gespecialiseerde dienst (stroke unit) te transfereren met vermelding van het juiste tijdstip van het begin van de klachten. In het geval van een ischemisch CVA (80 tot 85% van de gevallen) kan het intraveneus toedienen van het tromboliticum alteplase binnen de 3 uur na het verschijnen van de eerste symptomen (en indien er geen verhoogd risico is van een cerebrale bloeding) bij 9 op 100 patiënten neurologische sequellen voorkomen. Dit geldt ook voor 80-plussers. Indien er langer dan 4,5 uur wordt gewacht zijn de nade-

len van dergelijke behandeling groter dan de voordelen. Aspirine (160 tot 300 mg in een eerste dosis en nadien minstens 75 mg/dag) vermindert de mortaliteit en ernstige neurologische gevolgen slechts bij een minderheid van de patiënten. Er wordt hiermee gestart 24 uur na trombolysen of onmiddellijk bij alle andere patiënten. Het toevoegen van clopidogrel doet de mortaliteit en het bleedingsrisico toenemen<sup>7</sup>. Een anticoagulans biedt in de acute fase van een CVA weinig voordeel, ook als de oorzaak van het CVA een cardiogeen embolus is<sup>8</sup>.

Een wisselende opname via de voeding van vitamine K (die zich vooral in groene groenten – kolen, broccoli, spinazie, sla – bevindt) kan bij personen die een antivitamine K-preparaat gebruiken verantwoordelijk zijn voor schommelingen in de INR-waarde. Het is dan ook raadzaam om de INR-waarde te controleren bij personen die een andere voedingsgewoonte gaan aannemen. Adviseren aan personen die antivitamine K-preparaten gebruiken om hun gewone inname van vitamine K-rijke voeding niet te veranderen is eveneens te verdedigen. Het gelijktijdig gebruik van cranberry, gin-

seng, Ginkgo biloba, Serenoa repens, pompelmoes of voedingsadditieven op basis van omega-3 vetzuren werd in verband gebracht met overdosissen van antivitamine K-preparaten en bloedingen. Alcoholgebruik of roken kan de INR wijzigen, met name door een vermindering van het effect van de antivitamine K-preparaten. Aspirine en andere NSAID's verhogen het bleedingsrisico zonder de INR-waarde te beïnvloeden<sup>9</sup>.

Indien bij oudere personen een antihypertensieve behandeling wordt opgestart is er een verhoogd risico van vallen door orthostatische hypotensie. Een Canadese observationele studie stelt een hogere frequentie (rate ratio = 1,43; 95% BI: 1,19 – 1,72) van heupfracturen vast gedurende de eerste 45 dagen van een antihypertensieve behandeling bij een populatie van gemiddeld 80,8 jaar oud in vergelijking met controleperiodes voor en na deze periode van 45 dagen<sup>10</sup>.

Een meta-analyse<sup>11</sup> onderzocht het effect van de behandeling van hypertensie bij personen van minstens 65 jaar (gemiddelde leeftijd: 71 jaar). Een bescheiden bloeddrukdaling, door om het even welk middel, bleek in vergelijking met placebo zowel de totale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit als het risico van CVA gunstig te beïnvloeden. Uit studies waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen het effect van een matige bloeddrukdaling versus een wat meer doorgedreven behandeling (dus twee actieve behandelingen), bleek een sterkere bloeddrukdaling de kans op CVA meer te verminderen dan een matige bloeddrukdaling, maar kon voor de andere eindpunten geen verschil worden aangetoond. Tevens bleek dat eerder een daling van de systolische bloeddruk dan van de diastolische bloeddruk bij deze oude populatie op een significante wijze de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen gunstig beïnvloedt<sup>12</sup>.

## 2 PIJN

Uit een Cochrane review<sup>13</sup> is gebleken dat morfine per os de gouden standaard blijft voor de behandeling van kankerpijn, ook al zijn er veel nieuwere en duurdere alternatieven beschikbaar. Orale morfine geeft een adequate pijnstilling bij de meeste patiënten met matige tot ernstige kankerpijn. Een minder recente Cochrane review over het langdurig gebruik van opioïden bij niet-kankerpijn<sup>14</sup> wijst op de grote uitval bij onderzoeken over gebruik van opioïden bij niet-kankerpijn. Deze uitval is het gevolg van het optreden van ongewenste effecten of gebrek aan werkzaamheid.

## 3 GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

Een groot RCT kon geen bewijs vinden dat probiotica, in dit geval lactobacilli en bifidobacteriën, aan antibioticagebruik gerelateerde diarree kunnen voorkomen bij een oudere populatie<sup>15</sup>. Dit in tegenstelling tot de resultaten van meta-analyses op basis van kleinere studies<sup>16-17</sup> die wel een gunstig effect op onder meer aan antibioticagebruik gerelateerde diarree konden aantonen.

## 4 ENDOCRINOLOGISCHE EN UROLOGISCHE AANDOENINGEN

De mogelijke gunstige effecten van het gebruik van gliptines (DPP-4-inhibitoren) bij de behandeling van diabetes type 2 (namelijk matige daling van HbA1c, geringere kans op hypoglykemie dan met sulfamiden) wegen niet op tegen hun mogelijke nadelen. Dit geldt zowel voor een behandeling in associatie met metformine of met insuline, als voor een behandeling in monotherapie. Er wordt melding gemaakt van pancreasproblemen (waaronder pancreatitis en pancreaskanker) en ernstige huidreacties (waaronder bulleuze pemphigoid)<sup>18</sup>. Van vildag-

liptine is tevens hepatotoxiciteit aangetoond<sup>19</sup>. Van de gliptines zijn geen effecten op harde eindpunten aangetoond. Een onderzoek opgezet door de EMA kon geen causaal verband aantonen tussen het gebruik van geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen (zoals de DPP-4-inhibitoren of gliptines en de incretinemimetica of GLP-1-analogen) en het optreden van pancreatitis of pancreaskanker<sup>20</sup>.

Uit een 2 jaar durend groot door de producent gesponsord onderzoek is gebleken dat saxagliptine bij een hoogrisico populatie cardiovasculaire verwickelingen niet gunstig beïnvloedt in vergelijking met placebo, in de behandeling van diabetes type-2. Er was een verhoogde kans op hospitalisatie wegens hartfalen bij de saxagliptinegebruikers<sup>21</sup>.

Bij de behandeling van urge-incontinentie is er weinig plaats voor geneesmiddelen<sup>22</sup>. De werkzaamheid van de bestaande middelen is gering<sup>23</sup>, de ongewenste effecten zijn daarentegen frequent (droge mond, obstipatie) en soms belangrijk (verwardheid, ventriculaire ritmestoornissen). Medicamenteuze interacties komen veelvuldig voor.

## 5 RESPIRATOIRE AANDOENINGEN

Glycopyrronium is een langwerkend (via inhalatie 1 maal daags te gebruiken) anticholinergicum dat geïndiceerd is voor de symptomatische behandeling van COPD. Het middel is werkzaam dan placebo, maar niet werkzaam dan tiotropium, waarmee het op een niet-geblindeerde manier is vergeleken. Er is geen vergelijkend onderzoek met kortwerkende bronchodilatoren beschikbaar. Het heeft dezelfde ongewenste effecten als andere anticholinergica. Extra oplettendheid is geboden voor ongewenste effecten op cardiovasculair vlak, en voorzichtigheid in gebruik wordt aanbevolen<sup>24</sup>.

## 6 OSTEO-ARTICULAIRE AANDOENINGEN

Colchicine kan zinvol zijn bij de behandeling van acute jichtaanvallen, maar wordt best aanzien als laatste redmiddel. Er is immers een risico van overdosering (die zich meestal aankondigt met diarree) en vooral bij oudere patiënten en patiënten met verminderde nierfunctie kan optreden. Het optreden van ongewenste effecten is dosisafhankelijk. De therapeutische marge is nauw. Het gelijktijdig toedienen van een antidiarreecum is niet aan te bevelen omdat dit de beginsymptomen van overdosering kan maskeren<sup>25</sup>.

Uit een meta-analyse<sup>26</sup> blijkt dat de toediening van hyaluronzuur bij patiënten met artrose van de knie op zijn best een statistisch significant klein maar klinisch niet-relevant effect heeft op pijn, en geen effect op functionaliteit. Het product kan lokale reacties uitlokken zoals aanslepende pijn of vochtuitstorting in de knie maar soms ook ernstiger ongewenste effecten die hospitalisatie vereisen<sup>27</sup>.

De laatste richtlijnen van de American College of Rheumatology<sup>28</sup> bevelen het gebruik aan van niet-medicamenteuze maatregelen bij de behandeling van artrose van de knie of heup. Bv. bij gonartrose wordt cardiovasculaire ('aerobic') training aanbevolen, en daarbij streven naar gewichtsverlies bij obesitas. Andere niet-medicamenteuze maatregelen (zoals fysieke training of het gebruik van loophulpmiddelen of alternatieve behandelingen) worden slechts onder voorwaarden aanbevolen. Dit geldt ook voor alle medicamenteuze maatregelen (paracetamol, topische of perorale NSAID's, tramadol, intra-articulaire corticosteroïden). Het gebruik van chondroïtine, glucosamine of topisch capsäcine wordt niet aanbevolen. De aanbevelingen voor coxartrose zijn gelijkaardig, behalve dat het gebruik van opioïden wordt aanbevolen voor patiënten die voor een heupprothese in aanmerking komen, maar dit niet willen of bij wie de ingreep gecontra-indiceerd is.

## 7 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Cognitieve gedragstherapie (CGT) kan werkzaam zijn bij patiënten met een depressie bij wie antidepressiva slechts gedeeltelijk of niet effectief zijn. Dit bleek uit een eerstelijns onderzoek waarbij therapieresistente patiënten met een milde tot ernstige depressie de kans kregen 12 tot 18 sessies individuele CGT te volgen. Deze aanpak bleek effectiever dan de gewone zorg. De medicamenteuze behandeling (die als 'gewone zorg' werd aangeduid) werd verdergezet<sup>29</sup>.

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk kan (waarbij gebruik makend van de Cornell depressieschaal bij dementie de ernst wordt aangegeven<sup>30</sup>) geen werkzaamheid van sertraline en mirtazapine aantonen, na een follow up van 39 weken. Wel komen ongewenste effecten frequent voor<sup>31</sup>. Het nut van antidepressiva bij de behandeling van depressie bij demente personen blijkt zeer twijfelachtig.

## 8 INFECTIES

Ongeveer 5% van alle vrouwen maakt 4 maal of meer per jaar een vulvovaginale candidose door<sup>32</sup>. Een behandeling met fluconazol per os vermindert de kans op recidief. Maar langdurig gebruik van fluconazol brengt risico's met zich mee: torsades de pointe, ernstige hepatitis, syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson, naast verschillende medicamenteuze interacties. Het geniet de voorkeur de symptomatische candida-infecties telkens te behandelen wanneer ze zich voordoen eerder dan een aanhoudende preventieve behandeling in te stellen<sup>33</sup>.

De Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) waarschuwt voor het gebruik van nitrofurantoïne bij patiënten met verminderde nierfunctie, ook bij slechts relatief matige daling van de creati-

nine clearance (nl. < 60ml/min)<sup>34</sup>. 40% van de patiënten boven 80 jaar hebben chronisch nierlijden. De werkzaamheid van nitrofurantoïne hangt af van de mate waarin het product is gesecreteerd in de urinaire tractus. Bij personen met nierinsufficiëntie is deze renale secretie verminderd met een mogelijk falen van de behandeling voor gevolg, maar wel met risico van systemische toxiciteit met perifere neuropathie als gevolg. Daarnaast kan het product longfibrose en leverschade veroorzaken bij langdurig gebruik.

## 9 DERMATOLOGISCHE AANDOENINGEN

Bij de behandeling van veneuze ulcera van het been worden, naast compressietherapie, allerhande verbanden gebruikt. Tot op heden kan van geen enkel type verband op basis van betrouwbare evidentie worden aangetoond dat het littekenvormend vermogen beter is of dat de ongewenste effecten kleiner zijn dan van andere verbanden. Er moet gezocht worden naar een verband dat comfort (bv. zo min mogelijk pijn bij het verversen), gebruiksgemak (bv. zo weinig mogelijk moeten verversen) en redelijke prijs combineert. Rekening houdende met deze criteria zijn er drie soorten verbanden die in aanmerking komen: hydrocolloïdverbanden, siliconenverbanden en verbanden met een vaselinaag<sup>35</sup>.

In een Cochrane review<sup>36</sup> werden de onderzoeken die de werkzaamheid van alginaatverbanden versus hydrocolloïdverbanden of versus 'eenvoudige' niet-klevende verbanden bij de behandeling van veneuze ulcera vergeleken. Op basis van de beschikbare evidentie uit methodologisch eerder zwakke RCT's kon worden besloten dat er geen verschil in doeltreffendheid kon worden aangetoond. Op basis van zwakke evidentie van een andere Cochrane review<sup>37</sup> kan hetzelfde gezegd worden over het gebruik van schuimverbanden in dezelfde indicatie.

## 10 ONGEWENSTE EFFECTEN

Quetiapine kan potentieel dodelijke cardiomyopathie en myocarditis uitlokken<sup>38</sup>. Het aantal meldingen is gering maar toch verontrustend gezien het ernstige verloop. Quetiapine is chemisch verwant aan clozapine en olanzapine. Van clozapine werden reeds eerder dergelijke ongewenste effecten beschreven<sup>39</sup>. Ook van olanzapine zijn hierover diverse meldingen geregistreerd<sup>40</sup>. Quetiapine is in België geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie, maar wordt vaak off-label gebruikt bij de behandeling van agitatie bij dementie. Het is niet duidelijk of hierbij dit middel werkzamer of veiliger is dan de klassieke antipsychotica.

Strontiumrelaaxant verhoogt de kans op optreden van een myocardinfarct. Dit blijkt uit een meta-analyse van gerandomiseerd onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Er is geen bewijs dat het verhoogde cardiovasculaire risico ook voorkomt bij personen die geen voorgeschiedenis of huidige geschiedenis van ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden of cerebrovasculair lijden hebben of een ongecontroleerde hypertensie<sup>41</sup>. Eerder was onder meer het optreden van veneuze trombose en embolen aangegeven als ongewenste effecten<sup>42</sup>. Restrictief gebruik is geboden<sup>43</sup>.

Door hun anticholinerg effect kunnen neuroleptica, waaronder quetiapine, de intestinale transit vertragen<sup>44</sup>. Dit kan ernstige gevolgen hebben, zoals ischemische colitis. Vooral gelijktijdig gebruik van andere middelen met een anticholinerg effect kan deze zeldzame maar zeer ernstige verwikkeling in de hand werken<sup>45</sup>.

Zolpidem, 's avonds ingenomen, vermindert de waakzaamheid tot in de loop van de volgende morgen<sup>46</sup>. De voordelen die zolpidem aanvankelijk leken te onderscheiden van de benzodiazepines blijken in de loop van de jaren niet te bestaan<sup>47</sup>. De EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) is

een onderzoek gestart over geneesmiddelen die zolpidem bevatten.

Gebruik van SSRI's verhoogt ongeveer 1,5 keer de kans op hersenbloedingen<sup>48</sup>. Het absolute risico is echter gering (1 extra intracerebrale bloeding per 10.000 personen behandeld gedurende 1 jaar). Het was reeds bekend dat SSRI's het risico op gastro-intestinale bloedingen verhogen. Mogelijke oorzaak is dat SSRI's tussenkomen in de plaatjesaggregatie<sup>49</sup>. Ouderen, vaak behandeld met meerdere geneesmiddelen tegelijk, lopen o.a. door medicamenteuze interacties een nog hoger risico op dit ongewenste effect.

Het neurolepticum risperidon stelt bloot aan rhabdomyolyse<sup>50</sup>. Het was al eerder bekend dat neuroleptica dit ongewenst effect kunnen uitlokken, meestal kaderend in een maligne neurolepticasyndroom<sup>51</sup>, maar het kan ook los daar van voorkomen. Tijdig herkennen is de boodschap en de behandeling onderbreken is de enige zinvolle maatregel.

Een groot Deens cohortonderzoek<sup>52</sup> toont aan dat gebruik van NSAID's na het optreden van een acuut myocardinfarct de mortaliteit doet toenemen over een periode van 5 jaar. Het slechtst scoren rofecoxib, celecoxib, ibuprofen en diclofenac (dat hierbij de koploper is). Het risico is het kleinst bij naproxen.

Op basis van meta-analyses van studies over de ongewenste effecten op cardiovasculair en gastro-intestinaal gebied van NSAID's<sup>53</sup>, kan gesteld worden dat de kans op optreden van een majeur cardiovasculair voorval met diclofenac even belangrijk is als met de coxib's. In het bijzonder is dit te wijten aan een toename van de coronaire aandoeningen. Ook hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) verhogen op significante wijze het risico van coronair lijden. Naproxen heeft, op basis van dit onderzoek, geen significante invloed op majeure cardiovasculaire voorvallen of cardiovasculaire sterfte. Alle NSAID's verhogen de kans op hospitalisatie wegens hartfalen alsook

verwikkelingen in de bovenste gastro-intestinale tractus. Voor dit laatste lijkt naproxen het hoogste risico in te houden. Diclofenac is gecontra-indiceerd voor personen met ischemisch hartlijden, perifere arterieel lijden, cerebrovasculair lijden of congestief hartfalen. Tevens is het raadzaam om slechts na zorgvuldig afwegen dit middel, of een ander NSAID, op te starten bij personen met cardiovasculaire risicofactoren. Het onderzoek van Schjerning et al. maakt niet duidelijk welke de impact is van de gebruikte dosissen en de duur van de behandeling op het onderzochte eindpunt, maar het is een pleidooi om omzichtig om te gaan met het gebruiken van NSAID's.

Verskillende geneesmiddelen (waaronder veel nieuwe middelen) interageren met pompelmoes of pompelmoessap. Het mechanisme achter deze interactie is beschreven. Pompelmoessap (en het sap van andere daaraan gerelateerde citrusvruchten zoals limoenen, Sevilla sinaasappels en pomelo's) kan CYP3A4, aanwezig in de gastro-intestinale tractus, volledig inhiberen. De geneesmiddelen die interageren met pompelmoessap hebben dezelfde karakteristieken: ze worden oraal toegediend, hebben een zeer lage tot gemiddelde biologische beschikbaarheid en worden gemetaboliseerd door het CYP3A4 enzym. Door deze farmacokinetische wijzigingen worden de maximale plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) en de 'area under the curve' (AUC) op een klinisch significante manier gewijzigd. Een volledige pompelmoes of 200 ml pompelmoessap kunnen aanleiding geven tot een pertinente farmacokinetische reactie met een toename van de concentratie van het betrokken geneesmiddel voor gevolg. Middelen waarvan de interactie bekend is of voorspeld kan worden: antitumorale middelen (proteïne kinase-inhibitoren), anti-infectieuze middelen (erythromycine, kinine, ...), hypolipemiërende middelen (simvastatine, atorvastatine, lovastatine), cardiovasculaire middelen (amiodaron, apixaban, clopidogrel, fe-

lodipine, nifedipine, rivaroxaban, ...), middelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel (dextromethorfan, oxycodon, quetiapine, triazolam, ...), gastro-intestinale middelen (domperidon), immunosuppressiva (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, ...), ...<sup>54</sup>. Gelijktijdig gebruik van metformine en van een PPI kan aanleiding geven tot vitamine B12 gebrek. Dit is althans wat blijkt uit een retrospectief onderzoek<sup>55</sup>. Uit ditzelfde onderzoek kan niet besloten worden dat inname van metformine of een PPI alleen vitamine B12 tekort kan veroorzaken, in tegenstelling tot wat in eerder observatoneel is beschreven<sup>56</sup>.

## 11 VARIA

Stretching voor het slapengaan kan de frequentie en de ernst van nachtelijke krampen in de onderste ledematen tegengaan bij een oudere populatie. Kuitspieren en hamstrings worden zittend of staand gestretcht. Ongewenste effecten zijn niet beschreven<sup>57-58</sup>.

Een gekend ongewenst effect van rivaroxaban is stijging van de leverenzymen. Bij de EMA werd melding gemaakt van 320 gevallen van ernstige leverstoornissen. Hieronder was er sprake van leverfalen, waarvan 7 met een dodelijke afloop<sup>59</sup>.

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website:

[www.formularium.be](http://www.formularium.be)

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

<i>Alteplase</i>	Actilyse®
<i>Amiodaron</i>	Cordarone®, diverse generische middelen
<i>Apixaban</i>	Eliquis®
<i>Atorvastatine</i>	Lipitor®, Totalip®, diverse generische middelen
<i>Celecoxib</i>	Celebrex®
<i>Ciclosporine</i>	Neoral Sandimmun®, Sandimmun®
<i>Clopidogrel</i>	Plavix®, diverse generische middelen
<i>Clozapine</i>	Leponex®, Clozapine Sandoz®
<i>Colchicine</i>	Colchicine opocalcium®
<i>Dextromethorfan</i>	Actifed New®, Dextromethorphan Teva®, Nortussine Mono®, Touxium Antitussivum®, Tusso Rhinathiol®, Vicks Vaporsyrup Antitussif®, Balsoclase Dextromethorphan®, Bisoltussin®, Toularynx Dextromethorphan®, Toux-San Dextromethorphan®, Zirorphan®, Bronchosedal Dextromethorphan®. In combinatiepreparaten: Acatar®, Nortussine®
<i>Diclofenac</i>	Cataflam®, Motifene®, Polyflam®, Voltaren®, diverse generische middelen
<i>Domperidon</i>	Motilium®, Oropredys®, Touristil®, Zilium®, diverse generische mideelen
<i>Erythromycine</i>	Erythrocin®, Erythroforte®
<i>Felodipine</i>	Plendil®, diverse generische middelen. In combinatiepreparaten: Logimat®, Tazko®
<i>Fluconazol</i>	Diflucan®, diverse generische middelen.
<i>Glycopyrronium</i>	Seebri Breezhaler®
<i>Ibuprofen</i>	Brufen®, Malafene®, Nurofen®, Spidifen®, Perdofemina®, diverse generische middelen
<i>Kinine (chloroquine)</i>	Nivaquine®
<i>Metformine</i>	Glucophage®, Metformax®, diverse generische middelen. In combinatiepreparaten: Eucreas®, Janumet®, Komboglyze®, Jentadueto®
<i>Mirtazapine</i>	Remeron®, diverse generische middelen
<i>Morfine</i>	MS Contin®, MS Direct®, Oramorph®, Morphine Teva®
<i>Naproxen</i>	Naprosyne®, Aleve®, Apranax®, diverse generische middelen. Als combinatiepreparaat: Vimovo®
<i>Nifedipine</i>	Adalat®, Hypan®, diverse generische middelen.
<i>Nitrofurantoiïne</i>	Furadantine MC®
<i>Olanzapine</i>	Zyprexa®, diverse generische middelen
<i>Oxycodon</i>	OxyContin®, OxyNorm®, Oxycodon Sandoz®
<i>Quetiapine</i>	Seroquel®, diverse generische middelen
<i>Risperidon</i>	Risperdal®, diverse generische middelen
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®
<i>Saxagliptine</i>	Onglyza®. In combinatiepreparaat: Komboglyze®
<i>Serenoa repens</i>	Prostaserene®, Prosta-Urgenin®. In combinatiepreparaat: Urgenin®
<i>Sertraline</i>	Serlain®, diverse generische middelen
<i>Simvastatine</i>	Zoco®, diverse generische middelen
<i>Sirolimus</i>	Rapamune®
<i>Strontiumranelaat</i>	Protelos®
<i>Tacrolimus</i>	Prograft®, Advagraft®, Adoport®, Protopic®
<i>Tiotropium</i>	Spiriva®
<i>Tranexaminezuur</i>	Exacyl®
<i>Triazolam</i>	Halcion®
<i>Vildagliptine</i>	Galvus®. In combinatiepreparaat: Eucreas®
<i>Zolpidem</i>	Stilnoct®, diverse generische middelen

## KORT NIEUWS

### MOET HET GEBRUIK VAN DE NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA TOCH GEMONITORD WORDEN ZOALS BIJ DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN?

De klassieke anticoagulerende behandeling bestaat uit het gebruik van vitamine K-antagonisten, waarvan warfarine het best bestudeerd is. Behoudens uitzonderingen wordt doorgaans gestreefd naar een therapeutische INR-waarde tussen 2 en 3. Hiervoor is geregeld controle van deze INR-waarde noodzakelijk. Anderzijds is, volgens de wetenschappelijke bijsluiter, een aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie meestal niet nodig.

Momenteel zijn in België 3 nieuwe orale anticoagulantia (NOA), dit wil zeggen geen vitamine K-antagonisten, beschikbaar: de trombine-inhibitor dabigatran (Pradaxa®) en twee factor Xa-inhibitoren met name rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). In de Geneesmiddelenbrief van september 2013<sup>1</sup> is uitgebreid ingegaan op deze middelen en hun indicaties. Als belangrijkste voordeel van deze NOA wordt de afwezigheid van de noodzaak van biologische monitoring aangehaald. Dit houdt onder andere ook in dat het zinloos is de INR te bepalen (een test die voor deze producten niet is geijkt) en ook dat het niet nodig is om de dosering aan te passen in functie van een meetbare anticoagulerende werking.

Een eerste kanttekening in verband met biologische monitoring kan al gemaakt worden op basis van de aanbeveling “bij alle patiënten voor aanvang de behandeling de nierfunctie controleren, en dit eveneens 1 maal per jaar bij personen ouder dan 75 jaar, en tevens bij elke vermoeden van vermindering van de nierfunctie, onafhankelijk van de leeftijd”. Deze aanbeveling geldt in het bijzonder voor dabigatran<sup>2</sup>, een middel met geringe biodisponibiliteit (6,5%) en eliminatie die in hoofdzaak (80 tot 85%) via de nier geschiedt. De toevoeging “bij elke vermoeden van vermindering van de nierfunctie” krijgt een bijzondere betekenis bij hoogbejaarde patiënten, die vaak comorbiditeit vertonen en/of geneesmiddelen gebruiken die de nierfunctie kunnen verminderen (zoals ACE-inhibitoren, sartanen, diuretica, NSAID's, ...). Ze lopen tevens een groter risico van dehydratie door een verminderd dorstgevoel, in het bijzonder tijdens periodes van hoge temperaturen, diarree enz.

Een tweede kanttekening i.v.m. deze minimale geneesmiddelenbewaking is van zeer recente datum. Er werd een heranalyse gepubliceerd van de gegevens uit de RE-LY studie over het gebruik van dabigatran bij voorkamerfibrillatie bij patiënten bij wie een bepaling van de dabigatran concentratie in het plasma gebeurde<sup>3</sup>. Dit onderzoek toonde een omgekeerd verband aan tussen de plasmaconcentratie van dabigatran en het optreden van CVA's. Significante covariabelen waren de leeftijd en een anamnese van CVA. Het risico op majeure bloeding bleek rechtsreeks verbonden met de plasmaconcentratie van dabigatran, met de leeftijd en met een bijkomende behandeling met aspirine en de aanwezigheid van diabetes.

Voor eenzelfde dosering neemt de plasmaconcentratie van dabigatran toe met de leeftijd (67% meer bij personen ouder dan 75 jaar, t.o.v. patiënten jonger dan 65 jaar). Tevens is de plasmaconcentratie bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen.

De auteurs van deze studie komen tot het besluit dat de incidentie van ischemisch of hemorragisch CVA gelieerd is aan de plasmaconcentratie van dabigatran, waarbij de leeftijd de belangrijkste covariabele is.

Sommige Belgische laboratoria hebben de mogelijkheid om de plasmaconcentratie van dabigatran te bepalen (bv. gebruikmakend van een gekalibreerde verdunde trombinetijd). Is er mogelijkheid tot aanpassing van de dosering gegeven het feit dat er slechts twee doseringen (110 en 150 mg) beschikbaar zijn (behoudens orthopedische ingrepen)? Vergelijkbaar onderzoek dringt zich ook op voor de andere NOA's<sup>4</sup>.

De claim dat er in tegenstelling tot bij gebruik van vitamine K-antagonisten geen controle noodzakelijk is bij gebruik van NOA's wordt twijfelachtig, waardoor de kosten/baten kloof groter wordt.

#### Referenties

- 1 Moeten we ons voorschrijfgedrag inzake anticoagulatiebehandeling veranderen sinds de komst van de nieuwe orale anticoagulantia, die geen vitamini-

ne K-antagonisten zijn? *Geneesmiddelenbrief* 2013;20:21-32.

- 2 Dabigatran. *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* 2014. BCFI.
- 3 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- 4 Dogne JM, Mullier F, Douxfils J et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux: Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche.

#### GEEN ASPIRINE SAMEN MET VITAMINE K-ANTAGONISTEN BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE!

In het kader van de preventie van trombo-embolische processen bij voorkamerfibrillatie (VKF) wordt in het WZC-Formularium aangegeven dat er weinig plaats is voor medicamenteuze associaties. Op basis van verschillende studies blijkt dat het toevoegen van een anti-aggregans aan warfarine onvoldoende meerwaarde oplevert maar integendeel een hoger risico op bloedingen met zich meebrengt<sup>1</sup>.

Een nieuwe publicatie bevestigt deze gegevens<sup>2</sup>. 8.700 patiënten (gemiddeld 74,2 jaar oud, 38% vrouwen) werden gedurende gemiddeld 3,3 jaar gevolgd. Ze vertoonden allen zowel VKF als stabiele coronaire ischemie (vanaf 360 dagen na myocardinfarct of na percutane coronaire angioplastie). In dit observationeel onderzoek werden deze patiënten behandeld met alleen een anti-aggregans (aspirine of clopidogrel), een vitamine K-antagonist (VKA) (warfarine of fencoproumon), een associatie van aspirine en clopidogrel, een associatie van VKA en een anti-aggregans (aspirine of clopidogrel), of de associatie van een VKA, aspirine en clopidogrel. De dosering van aspirine lag vast (75, 100 of 150 mg), alsook deze van clopidogrel (75 mg). De incidentie per 100 patiënten/jaren was 7,2 voor myocardinfarct, 3,8 voor al dan niet fatale trombo-embolieën en

4,0 voor ernstige bloedingen.

Uitgedrukt in hazard ratio (HR) is in vergelijking met een monotherapie met VKA, het risico op myocardinfarct of overlijden ten gevolge van coronair lijden 1,12 (95% BI: 0,94 – 1,34) voor de associatie aspirine + VKA en 1,84 (95%BI: 0,93 – 2,52) voor de associatie clopidogrel + VKA.

Het risico op trombo-embolie is even groot voor de verschillende behandelingsmethodes.

Opnieuw in vergelijking met een monotherapie met VKA is het risico (HR) op ernstige bloeding 1,50 (95%BI: 1,23 – 1,82) voor de associatie aspirine + VKA en 1,84 (95%BI: 1,11 – 3,06) voor de associatie clopidogrel + VKA. Dit observationeel onderzoek bevestigt dus dat bij patiënten met VKF en tevens coronair lijden (myocardinfarct of percutane coronaire angioplastie) het toevoegen van aspirine of clopidogrel aan een VKA het risico op recidief van coronair voorval niet vermindert en evenmin dat van trombo-embolie. Het risico op een majeure bloeding daarentegen neemt hierdoor significant toe.

#### Referenties

- 1 Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008; 336:614-5.
- 2 Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;jan27;doi: 10.1161.

#### RISICO OP PNEUMONIE MET INHALATIECORTICOSTEROÏDEN

Inhalatiecorticosteroïden worden frequent gebruikt bij patiënten met COPD; meer dan 70% van de patiënten met COPD wordt hiermee behandeld<sup>1</sup>. De beschikbare combinatiepreparaten zijn hier deels de oorzaak van. Richtlijnen<sup>2,3</sup> raden nochtans aan het gebruik van inhalatiecorticosteroïden te beperken bij patiënten met ernstige of zeer ernstige COPD (ESWI minder

dan 50% van de voorspelde waarde) en die frequent (minstens twee maal op één jaar) exacerbaties vertonen waarbij een behandeling met antibiotica of orale corticosteroiden nodig was. Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden is niet zonder risico. Het risico op heupfracturen<sup>4</sup>, cataract<sup>5</sup> en pneumonie<sup>6,7,8</sup> met inhalatiecorticosteroiden is in verschillende studies aangetoond. Een recente cohortstudie<sup>9</sup> onderzocht of dit risico varieert naargelang het gebruikte inhalatiecorticosteroid en naargelang de gebruikte dosis. Deze studie analyseerde gegevens van een cohort van 163.514 patiënten met COPD die gedurende 5 jaar gevolgd werden. Bij 20.344 patiënten van deze groep werd een pneumonie vastgesteld. Aan de hand van een nested case-control analyse berekenden de auteurs een rate ratio van 1,69; huidig gebruik van inhalatiecorticosteroiden verhoogt het risico op een pneumonie met 69% (95%BI 1,63 tot 1,75). Na stoppen van de inhalatiecorticosteroiden duurde het 6 maanden eer het risico niet meer verhoogd was. Het risico op pneumonie bleek het hoogst met fluticason (RR 2,01, 95%BI 1,93 tot 2,10). Met budesonide bleek dit risico minder hoog (RR 1,17, 95%BI 1,09 tot 1,26). Het risico steeg eveneens met hogere dosissen fluticason. Voor dosissen tot 500 µg bedroeg dit risico 1,24, voor dosissen van 500-999 µg 1,66 en voor dosissen hoger dan 1000 µg 1,86. Met budesonide werd geen dosiseffect vastgesteld. Dit is in tegenspraak met een recente trial die bij patiënten met

COPD ook voor budesonide een dosiseffect aantoonde; voor 320 µg werd een relatief risico van 1,7 berekend (95%BI; 0,8 tot 3,6) en voor 640 µg een RR van 2,3 (95%BI; 1,2 tot 4,7)<sup>10</sup>. De auteurs van deze studie erkennen dat er een reëel risico op bias bestaat doordat budesonide mogelijks meer werd voorgeschreven bij patiënten met een lager risico op pneumonie, zoals patiënten met astma of minder ernstig COPD. Doordat de diagnose van COPD werd gesteld op basis van geneesmiddelengebruik van de patiënten en niet op basis van een spirometrie zijn er mogelijks astmapatiënten in de cohort opgenomen. Deze studie bevestigt het risico op pneumonie met inhalatiecorticosteroiden. Of dit risico eveneens bepaald wordt door het type inhalatiecorticosteroid is minder duidelijk en vraagt verder onderzoek in RCT's met minder risico op bias.

#### Referenties

- 1 Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009;34:13-6.
- 2 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013. <http://www.goldcopd.org>.
- 3 National Institute of Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline N° 101*, June 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
- 4 Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: Systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
- 5 Marcovitch H. High dose inhaled steroids pose cataract risk. *BMJ* 2003; 327:833.
- 6 Singh S, Amin A, Loke Y. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
- 7 Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- 8 Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
- 9 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-1036. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
- 10 Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.

**Hoofredactie:** J.P. Sturtewagen

**Eindredactie:** R. Mersch

**Adjunct-hoofredacteur:** P. Chevalier

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

**Medewerkers:** D. Boudry, S. Vanderdonck

**Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief:** [redact@formularium.be](mailto: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](mailto:secret@formularium.be)

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

**Website:** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

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





1. Prescrire Rédaction. Signes de thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Connaître le score de Wells. *Rev Prescr* 2013;33:762-5.
2. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FJ. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143:129-39.
3. Nieuwigheden 2007. *Geneesmiddelenbrief* 2008;15:13-20.
4. Wells P, Owen C, Doucette S et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207.
5. Crash-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the Crash-2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096-101.
6. Prescrire Rédaction. Acide tranexamique et thromboses (suite). *Rev Prescr* 2013;33:276-7.
7. The SP3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
8. Prescrire Rédaction. Antithrombotiques et accidents vasculaires cérébraux ischémiques. *Rev Prescr* 2013;33:358-65.
9. Prescrire Rédaction. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. *Rev Prescr* 2013;33:193-4.
10. Butt DA, Mamdani M, Austin PC et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012;172:1739-44.
11. Briasoulis A, Agarawal V, Tousoulis D et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart* doi: 10.1136/heartjnl-2013-304111
12. *DTB* 2013;51:99.
13. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub3.
14. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006605. DOI: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.
15. Allen SJ, Wareham K, Wang D et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older patients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.
16. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69 / *besproken in Cremonini F, Videlock EJ. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. Evidence Based Medicine* 2013;18:71-2.
17. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE* 2012;7:e34938.
18. Prescrire Rédaction. Gliptines: troubles graves pancréatiques, cutanés. *Rev Prescr* 2014;34:22.
19. Prescrire Rédaction. Vildagliptine en monothérapie. À éviter, comme les autres gliptines. *Rev Prescr* 2013;33:97.
20. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
22. Shamlivan T, Wyman JF, Ramakrishnan R et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2012;156:861-74.
23. BCFI. Transparentiefiche Urine-incontinentie. Zoekdatum september 2013.
24. Prescrire Rédaction. Glycopyrronium inhalé. BPCO: encore un atropinique aux effets cardiaques à surveiller. *Rev Prescr* 2013;33:726-30.
25. Prescrire Rédaction. Colchicine: surdoses de cytotoxique. *Rev Prescr* 2013;33:832.

26. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.
27. Prescrire Rédaction. Acide hyaluronique intra-articulaire: à éviter dans la gonarthrose. *Rev Prescr* 2013;33:528.
28. Hochberg MC, Altman RD, Toupin April K et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research* 2012;64:465-74.
29. Wiles N, Thomas L, Abel A et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.
30. [http://www.psychiatrienet.nl/oudesite/files/Cornell\\_Scale\\_vragenlijst.pdf](http://www.psychiatrienet.nl/oudesite/files/Cornell_Scale_vragenlijst.pdf)
31. Banerjee S, Hellier J, Romeo R et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial – multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technology Assessment* 2013; Vol. 17:N°7. DOI:10.3310/hta17070.
32. Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;62:1095-104.
33. Prescrire Rédaction. Fluconazole oral et candidoses vulvovaginales. Prévenir ne vaut pas toujours mieux que guérir. *Rev Prescr* 2013;33:329.
34. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON300402>
35. Prescrire Rédaction. Pansements des ulcères veineux de jambe. Praticité et coût sont les principaux critères de choix. *Rev Prescr* 2013;33:682-7.
36. O'Meara S, Martyn-St James M. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010182. DOI: 10.1002/14651858.CD010182.pub2.
37. O'Meara S, Martyn-St James M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009907. DOI: 10.1002/14651858.CD009907.pub2.
38. MHRA. Quetiapine. Drug analysis print. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
39. Anonymous. Antipsychotica: recente gegevens over doeltreffendheid en ongewenste effecten. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:46-8.
40. Suspected adverse drug reaction reports for substances. Olanzapine. [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)
41. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/02/WC500161971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf)
42. Prescrire Rédaction. Strontium et ostéoporose: à écarter. *Rev Prescr* 2013;33:267.
43. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/04/news\\_detail\\_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
44. Walker AM, Bohn RL, Cali C et al. Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1333-7.
45. Prescrire Rédaction. Quétiapine: colites ischémiques. *Rev Prescr* 2013;33:833.
46. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
47. Prescrire Rédaction. Zolpidem: effets résiduels le matin. *Rev Prescr* 2013;33:745.
48. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain haemorrhage. A meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1862-5.
49. Prescrire Rédaction. Antidépresseurs IRS: hémorragies cérébrales. *Rev Prescr* 2013;33:434.
50. Prescrire Rédaction. Rispéridone: rhabdomyolyses. *Rev Prescr* 2013;33:189.
51. Anonymous. Het serotoninesyndroom en het maligne neurolepticasyndroom. *Folia Pharmacotherapeutica*. 2008;35:10-1.

52. Schjerning Olsen A, 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: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
53. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastro-intestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
54. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2012. DOI:10.1503/cmaj.120951.
55. Long AN, Atwell CL, Yoo W et al. Vitamine B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care* 2012;35:e84.
56. DTB 2013;51:16.
57. Prescrire Rédaction. Des étirements pour prévenir les crampes nocturnes. *Rev Prescr* 2013;33:930-1.
58. Hannegraeff JM, van der Schans CP, de Ruiten R et al. Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. *J Physiother* 2012;58:17-22.
59. <http://www.adrreports.eu/en/search.html>