



geneesmiddelen**brief**

FORMUL & INFO

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 4 x per jaar
[februari, mei, september, november]

nr 2

Nieuwigheden 2014

Zoals in voorgaande jaren zagen ook in 2014 bijzonder veel publicaties over farmacotherapie het licht in kwaliteitsvolle tijdschriften. De redactie van de Geneesmiddelenbrief heeft uit deze veelheid van informatie geprobeerd die gegevens te plukken die voor onze doelgroep (de kwetsbare ouderen) bij uitstek van belang kunnen zijn. We hebben ons laten inspireren door overzichtsartikelen uit La Revue Prescrire, Drug and Therapeutics Bulletin, Geneesmiddelenbulletin en Annals of Internal Medicine als bijzonderste. Aan verschillende van de geselecteerde items werden commentaren toegevoegd met als bedoeling te verduidelijken of in een ruimer kader te plaatsen. Veel leesplezier!

1 **CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN**

Richtlijnen adviseren om de dagelijkse **zoutinname** (NaCl) lager te houden dan 6 g [dit is 2,4 g natrium].

Sommige galenische vormen van courant gebruikte geneesmiddelen bevatten vaak veel zout. (bv. bruistablet Dafalgan® 500 mg bevat 412 mg

natrium en Dafalgan forte® bevat 565 mg natrium). Een groot case-control onderzoek stelde een verband vast tussen het gebruik van zout bevattende bruis-, disperseerbare en oplos-tabletten en het optreden van cardiovasculaire aandoeningen².

Het risico op het optreden van een cardiovasculair voorval (primair samengesteld eindpunt: niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, overlijden ten gevolge van een cardiovasculaire oorzaak) was significant groter bij geregelde gebruikers van zout bevattende geneesmiddelen in vergelijking met personen die deze zelfde middelen maar zonder zouttoevoeging hadden ingenomen.

Een verwijzing naar een uitgebreide, niet-exhaustieve lijst van het natriumgehalte in geneesmiddelen vindt u terug in Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:98. Op de website van BCFI is er een exhaustieve lijst te raadplegen (<http://www.bcfi.be/Folia/2014/F41N11E.cfm>).

Er is een nieuwe Amerikaans richtlijn voor de **behandeling van hypertensie** bekend gemaakt³. Naast algemene richtlijnen worden ook ad-

viezen geformuleerd specifiek voor bepaalde leeftijdscategorieën of etniciteit. De richtlijn wil antwoord geven op de volgende vragen: verbetert de gezondheidstoestand indien een medicamenteuze behandeling wordt opgestart vanaf een bepaalde bloeddrukwaarde, leidt het streven naar een specifieke bloeddrukwaarde naar een betere gezondheid en is er een onderscheid tussen de verschillende klassen van antihypertensiva voor wat betreft bepaalde gezondheidsparameters? De richtlijn stelt dat voor personen van 60 jaar en ouder moet gestreefd worden naar een bloeddruk van 150/90 mmHg (en van 140/90 mmHg bij jongere personen). Deze waarden gelden ook voor personen met diabetes en met niet aan diabetes gebonden chronisch nierlijden. Bij de kaukasische populatie kan de initiële behandeling bestaan uit een thiazide (of thiazide-like) diureticum, calcium-antagonist, ACE-inhibitor of sartaan. Als binnen de maand de nagestreefde bloeddrukwaarde niet wordt bereikt, kan de dosis worden opgedreven of een tweede of desnoods derde middel worden toegevoegd. Gelijktijdig gebruik van een ACE-inhibitor en sar-

taan wordt afgeraden.

Een artikel vergeleek de inhoud van verschillende recente hypertensie-richtlijnen⁴. Over het algemeen zijn de richtlijnen eens-luidend. Er blijken ook discrepanties te bestaan. Onder andere de streefwaarden voor ouderen en diabetici blijkt niet gelijk te zijn bij alle richtlijnen. Ook de definitie van ouderen is niet dezelfde: volgens de ene is dit ouder dan 60 jaar, bij andere ouder dan 65 en nog andere (de meeste) vanaf 80 jaar. De streefwaarde varieert van 140/90 tot 150/90 mmHg voor ouderen. Voor diabetici gaan de streefwaarden van 130/80 tot 140/85 mmHg.

Hoewel omwille van een verhoogd bloedingsrisico wordt afgeraden bij de behandeling van voorkamerfibrillatie **orale anticoagulantia te combineren met een anti-aggregans**, wordt dit in de praktijk nog vaak gedaan⁵.

Combinatietherapie kan verdedigd worden indien er zich een acuut coronair syndroom of een percutane interventie voordeed in het voorbije jaar. Deze combinatietherapie langer dan 1 jaar verderzetten wordt als ongepast aanzien. Bij voormeld onderzoek was bij 95% van de patiënten die een combinatiebehandeling kregen (meestal oraal anti-coagulans + aspirine) geen indicatie voor deze behandeling aanwezig. Als één van de redenen voor een niet aangewezen behandeling gaven de auteurs aan dat de voorschrijvers gewoonweg vergaten om een behandeling te onderbreken na de aangewezen termijn. *Dit onderzoek wijst op de noodzaak van het regelmatig herbekijken van een medicamenteus behandelingsschema. Een richtlijn van de European Cardiological Society⁶ beveelt het gebruik aan van een anticoagulans samen met twee antiaggregantia (aspirine + clopidogrel of een ander thiënoprydine) in de acute fase van een non-stemi infarct. Verder gebruik van twee antiaggregantia gedurende 1 jaar, maar niet langer, wordt aangeraden.*

2 PIJN

De NICE-richtlijn voor de behandeling van **neuropathische pijn** werd geüpdatet⁷. Waar het in de vorige richtlijn opviel dat geadviseerd werd om in eerste instantie pregabaline te gebruiken, wordt nu geadviseerd om te kiezen uit amitriptyline, duloxetine, gabapentine of pregabaline.

Indien de eerste behandeling niet werkzaam blijkt of slecht verdragen wordt, kan één van de andere middelen worden geprobeerd. Zo nodig kan op die manier een derde of vierde middel worden uitgeprobeerd. Tramadol komt in aanmerking als rescue-medicatie maar komt niet in aanmerking voor chronisch gebruik. Het gebruik van capsäcine crème (in België niet beschikbaar) kan nuttig zijn voor gelokaliseerde neuropathische pijn indien een orale behandeling niet passend is. Voor trigeminusneuralgie wordt gekozen voor carbamazepine. Indien dit middel niet werkzaam is raadt deze richtlijn aan specialistisch advies in te roepen. De richtlijn raadt niet aan om behandelingen zoals morfine, cannabis of pleisters met capsäcine (beschikbaar in België) te starten zonder voorafgaand specialistisch advies.

3 VITAMINES

Vitamine D en mortaliteit.

Uit een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse⁸ blijkt dat een te lage vitamine D-concentratie (25(OH) D < 30 ng/ml) geassocieerd is met een verhoging van 35% cardiovasculaire sterfte. Een supplement met vitamine D vermindert de totale sterfte met 11%. Een andere data-analyse⁹ stelt een verdubbeling van de sterfte vast bij een groep met een zeer lage (0-9 ng/ml) vitamine D-spiegel vergeleken met een groep met hogere (> 30 ng/ml) vitamine D-serumspiegel. Een derde studie¹⁰ vond dat personen die behoorden tot de laagste quintiel van vitamine-D concentratie een verhoogd risico van sterfte door

alle oorzaken en cardiovasculaire sterfte vertoonden, naast ook een verhoogde kankersterfte. Al deze studies waren echter observationele studies. Men kan hier dus niet uit concluderen dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen Vitamine D concentratie en sterfte. Een Cochrane-review¹¹ stelt dat het geven van vitamine D-supplementen aan gezonde volwassenen het sterfterisico vermindert (NNT = 150 over 5 jaar om 1 leven te 'redden'). De US Preventive Task Force vond de beschikbare evidentie niet overtuigend genoeg om het systematisch bepalen van de vitamine D-concentratie bij asymptomatische volwassenen aan te bevelen¹². *Al deze gegevens komen uit observationeel onderzoek. Ze geven ons weinig inzicht over de onderzochte populatie, waardoor het extrapoleren van deze bevindingen naar een oudere populatie alleen speculatief kan zijn.*

Een systematisch literatuuroverzicht toonde aan dat het **toedienen van vitamine D** aan een oudere populatie die geen vitamine D gebrek vertoont, geen gunstig effect heeft op de botdensiteit¹³. Dit geldt zowel voor de wervelzuil als voor de heup. *Er is geen algemeen aanvaarde consensus over de drempelwaarde van vitamine D waaronder het fractuurrisico zou verhogen¹⁴.*

4 GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

Een case-control studie suggereert dat langdurig (2 jaar en langer) ononderbroken gebruik van **zuurremmende geneesmiddelen** (zowel protonpompinhibitoren als H2-antagonisten) kan gepaard gaan met een verminderde vitamine B12 absorptie, die uiteindelijk kan leiden tot een vitamine B12 tekort¹⁵. *De betekenis hiervan kan uit dit onderzoek niet worden opgemaakt, maar de bevinding zet aan tot omzichtigheid bij langdurig gebruik van deze geneesmiddelen. Eerder was langdurig*

gebruik van PPI's reeds in verband gebracht met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen, verhoogd risico op *Clostridium difficile* en *Campylobacter jejuni* infecties, verhoogd risico op pneumokokken-infecties en hypomagnesiëmie.

5 ENDOCRINOLOGISCHE AANDOENINGEN

Er zijn meer gegevens gepubliceerd over het gebruik van **middelen die aangrijpen op het incretinesysteem** bij de behandeling van diabetes. Er bestond op basis van case-reports en post marketing surveillance vrees voor een hoger risico op ontstaan van pancreatitis bij gebruik van deze middelen. Een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van gerandomiseerd en niet-gerandomiseerd onderzoek¹⁶ over incretinemi-metica (GLP-1-analogen) en gliptines (DPP-4-inhibitoren) versus placebo, levensstijl veranderingen of actieve antidiabetica. Er bleek geen verschil in de mate waarbij pancreatitis optrad tussen de gebruikers van incretinemimetica of gliptines en een controlegroep. *Vermelden we toch het negatief advies dat de redactie van la Revue Prescrire⁷ gaf over het gebruik van gliptines omdat hun geringe werkzaamheid niet opweegt tegen hun mogelijke nadelen. Daarnaast is de ervaring te gering.*

Een systematisch literatuuroverzicht bracht aan het licht dat het gebruik van DPP-4-inhibitoren of **gliptines** aanleiding geeft tot een verhoogd risico op hartfalen¹⁸. Dit geldt in het bijzonder voor personen met een hoog cardiovasculair risico bij wie een stijging van hospitalisatie wegens hartfalen wordt vastgesteld. *In Revue Prescrire wordt gepleit tegen het gebruik van gliptines (alleen of in associatie) gezien het profiel van ongewenste effecten en het gebrek aan bewijs van werkzaamheid op door diabetes uitgelokte veranderingen.*

6 RESPIROIRE AANDOENINGEN

Retrospectief cohort onderzoek bij huisartsenpraktijken toonde aan dat combinatie-inhalers met **hoge dosissen inhalatiecorticosteroiden** vaak worden voorgeschreven aan personen met astma, ook als deze nooit eerder inhalatiecorticosteroiden gebruikten¹⁹. Ook bleken patiënten die eerder een inhalatiecorticosteroid kregen toegediend, bij het op-starten van een combinatiepreparaat (LABA+inhalatiecorticosteroïde) een (veel) hogere dosis inhalatiecorticosteroid voorgeschreven te krijgen. Het is nochtans zo dat bij de behandeling van astma steeds naar een lage dosis inhalatiecorticosteroïde wordt gestreefd. *Het is raadzaam dat de voorschrijvende arts zich goed bewust is van de dosis en sterkte van het inhalatiecorticosteroid dat in een combinatiepreparaat vervat zit. Het WZC-Formularium raadt hoe dan ook het gebruik van combinatiepreparaten af.*

Een Cochrane review toonde aan dat personen met COPD die behandeld worden met **tiotropium** minder exacerbaties (die met orale corticosteroïden en/of antibiotica moeten behandeld worden) vertonen dan gebruikers van placebo²⁰. Er werd geen verschil vastgesteld in hospitalisaties of sterfte. Het NNT om 1 exacerbatie te voorkomen is 16 gedurende 1 jaar. Ook de rol die het gebruik van tiotropium zou kunnen spelen bij de behandeling van astma is onderzocht. De auteurs van een systematisch literatuuroverzicht²¹ besluiten dat er een rol kan weggelegd zijn voor tiotropium bij matig en ernstig astma, indien deze niet met inhalatiecorticosteroïden of een langwerkend bètamimeticum + inhalatiecorticosteroïden kunnen worden gecontroleerd. De spiro-metrische waarden blijken statistisch significant beter, maar de vraag in hoeverre dit ook een impact heeft op klinische parameters op lange termijn is onbeantwoord. In België zijn

overtussen twee andere langwerkende anticholinergica geregistreerd voor de behandeling van COPD: aclidinium en glycopyrronium. Een derde middel (umeclidinium) is eveneens geregistreerd voor COPD-behandeling maar in een vaste associatie met een langwerkend bètamimeticum (vilanterol). Een vaste associatie van glycopyrronium met indacaterol (een langwerkend bètamimeticum) staat eveneens ter beschikking. Van aclidinium is alleen bewezen effect op spirometrische eindpunten en dit aan hoge dosissen²². Glycopyrronium blijkt werkzamer dan placebo maar een meerwaarde ten opzichte van het veel beter bestudeerde tiotropium is niet aangetoond²³. Voor het gebruik van vaste associaties van een langwerkend anticholinergicum en een langwerkend bètamimeticum is bijzonder weinig evidentie beschikbaar²⁴.

Men kan zich dan ook terecht de vraag stellen waarom de GOLD-richtlijnen in hun update van 2014²⁵ het gebruik van dergelijke middelen aanbevelen voor de zogenaamde groep D patiënten (die veel symptomen vertonen en een groot risico lopen op exacerbaties).

7 OSTEO-ARTICULAIRE AANDOENINGEN

De European Medicines Agency (EMA) raadt het gebruik van **strontiumranelaat** bij de behandeling van osteoporose af²⁶. Eerder had La Revue Prescrire zich in diezelfde zin uitgesproken²⁷. Strontiumranelaat heeft een bescheiden effect bij personen met osteoporose. Door het behandelen van 1000 personen gedurende 1 jaar voorkomt 5 niet-vertebrale fracturen, 15 nieuwe vertebrale fracturen en 0,4 heupfracturen. Tijdens diezelfde periode wordt gebruik van strontiumranelaat geassocieerd met 4 bijkomende ernstige cardiale voorvallen (waaronder myocardinfarct) en 4 bijkomende tromboembolische accidenten in vergelijking met placebogebruik. Daarnaast komen bij het gebruik van strontiumranelaat ernstige huidreacties voor, epilepti-

forme aanvallen, hepatitis en daling van het aantal rode bloedcellen. *In 2013 werden in België aan ongeveer 6.500 75-plussers strontium-ranelaat voorgeschreven*²⁸.

Van verschillende middelen die de **botdensiteit** verhogen is aangetoond dat ze vertebrale en/of niet-vertebrale fracturen kunnen voorkomen. Een update van een systematisch literatuuroverzicht vergeleek dit effect tussen de verschillende middelen²⁹. Er bleken weinig head-to-head studies te bestaan tussen de diverse middelen die osteoporose bestrijden. Vergelijkingen zijn dan ook vaak afgeleid van netwerk-analyses. De resultaten laten vermoeden dat de verschillen werkzaamheid inzake preventie tussen deze middelen klein zijn, met uitzondering van raloxifen en ibandroninezuur.

Van het eerste middel is alleen een vermindering van vertebrale fracturen aangetoond, maar niet van niet-vertebrale. De studies met ibandroninezuur hebben nooit niet-vertebrale fracturen als uitkomstmaat gehanteerd. Uit dit onderzoek blijkt niet duidelijk of deze resultaten gelden voor vrouwen met osteoporose die een verhoogd fractuurrisico lopen, dan wel voor al diegene met een (osteoporotische) fractuur in de voorgeschiedenis. *Een KCE-rapport²⁰ gaat uitgebreid in op screening en preventie van fracturen bij personen zonder en met voorafgaande broosheidsfractuur*. De resultaten van een Cochrane review lijken hoopgevend voor wat het nut van **oefeningen bij heupartrose** betreft³¹. De resultaten van RCT's werden gepoold en toonden op basis van evidentie van goede kwaliteit aan dat oefeningen een gunstig effect hebben op pijn en fysieke functie bij personen met artrose van de heup.

Colchicine wordt aanzien als een alternatief voor NSAID's bij de behandeling van acute jicht, bv. omdat deze laatste teveel ongewenste effecten kunnen vertonen of bij comorbiditeit tegen aangevoelen zijn³². De bewijskracht omtrent

colchicine is echter gering. Een geüpdate Cochrane review³³ vergeleek het effect van een hoge dosis colchicine versus placebo, een hoge dosis versus een lage dosis en een lage dosis versus placebo. Deze als laag kwalitatief gequoteerde evidentie is een pleidooi voor het gebruik van lage dosissen colchicine (bv. minder dan 2 mg per behandeling) en tegen het gebruik van hoge dosissen (tot 4,8 mg per behandeling). De hoge dosis bleek immers geen bijkomend klinisch voordeel te bieden t.o.v. de lage dosis, maar gaf wel aanleiding tot meer ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak, terwijl er met de lage dosis niet meer ongewenste effecten waren als met placebo. *Colchicine is een middel met een nauwe therapeutische marge dat in het bijzonder bij ouderen en personen met een gedaalde nierfunctie belangrijke ongewenste effecten kan veroorzaken, soms met een dodelijke afloop*^{34,35}.

Over het nut van de werkzaamheid van **NSAID's bij de behandeling van een acute jichtaanval** blijkt de evidentie niet overweldigend. Dit blijkt uit een Cochrane review³⁶. Deze review wijst op het gebrek aan placebo-gecontroleerd onderzoek. Comorbiditeit en de voorkeuren van de patiënt zullen als richtlijn moeten fungeren om hier een keuze te maken. *Het WZC-Formularium wijst er op dat corticosteroïden een redelijk alternatief zijn indien NSAID's en colchicine tegen-aangewezen zijn, en selecteert methylprednisolon*. *De dosering in dit geval is het equivalent van 35 mg prednisolon gedurende 5 dagen*³⁷.

8 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Een systematisch literatuuroverzicht toonde aan dat we beschikken over verschillende 'snelle' screeningmiddelen die op een vrij adequate wijze **dementie** kunnen detecteren. De meest bestudeerde test is de Mini-Mental State Examination (MMSE). Daarnaast worden min of meer frequent andere tests gebruikt zoals de Clock Drawing Test, de Mini-Cog, de Memory Impairment Screen, Abbreviated Mental Test enz. Er is geen empirisch bewijs dat screening het beslissingsproces verbetert. Ook is het onduidelijk of interventies bij de patiënten of hun zorgverleners een klinisch significant effect hebben bij personen bij wie cognitieve achteruitgang vroegtijdig is aangetoond³⁸. *Eerder werd gepleit voor het aanwenden van case-finding bij het screenen naar beginnende dementering*³⁹.

9 INFECTIES

De Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) heeft de richtlijn over het gebruik van **nitrofurantoïne** gewijzigd.

Tot voordien was het gebruik van nitrofurantoïne afgeraden bij iedereen met een creatinine clearance < 60ml/min. Bij herziening van de beschikbare evidentie wordt nu aangeraden om het gebruik van nitrofurantoïne te vermijden bij personen met een GFR < 45ml/min/1,73m².

Indien noodzakelijk kan een behandeling zelfs bij personen met een GFR van 30-44 ml/min/1,73m² op voorwaarde dat het gaat om een kortdurende behandeling (3 tot 7 dagen). Hier wordt een voorzichtig gebruik geadviseerd en wanneer er sprake is van multidrug resistentie en wanneer de voordelen van een behandeling met nitrofurantoïne belangrijker zijn dan de mogelijke nadelen⁴⁰.

Toch vaccineren tegen pneumokokken? De resultaten van de groots opgezette CAPiTA-studie werden bekendgemaakt op een congres. In dit (door de producent gesponsord en meegeschreven) onderzoek werd de doeltreffendheid van het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin (PCV13) in de preventie van een eerste episode van pneumokokkenpneumonie bij personen ouder dan 65 jaar versus placebo gemeten (primair eindpunt). Het vaccin of placebo werd toegediend aan 84.496 vrijwilligers (residenten van een verzorgingstehuis waren uitgesloten). 3,5 jaar na het einde de recruitering waren er genoeg pneumonieën geregistreerd om aan de statistische voorwaarden te voldoen. In relatieve cijfers uitgedrukt maken de auteurs melding van een vermindering met ongeveer 45%. In absolute cijfers oogt dit wat minder spectaculair: 49 gevallen van een eerste episode van pneumokokkenpneumonie in de gevaccineerde groep versus 90 in de placebo groep. Er traden in zijn geheel minder pneumokokkenpneumonieën op dan verwacht waardoor het onderzoek langer duurde dan oorspronkelijk verwacht. Ondertussen werden de resultaten van het onderzoek ook gepubliceerd⁴¹. Hieruit blijkt dat er inderdaad 49 versus 90 eerste episodes van pneumonie ten gevolge van een pneumokok die in het vaccin is opgenomen, zijn geregistreerd bij per protocol analyse. Bij intention to treat analyse zijn deze cijfers respectievelijk 66 en 106. Dit wil zeggen dat de er ruim 1000 personen moeten gevaccineerd worden om 1 enkel geval van pneumokokkenpneumonie (te wijten aan een in het vaccin opgenomen pneumokok) te voorkomen. *Het Amerikaanse Center for Disease Control wachtte tot de resultaten van dit onderzoek werden vrijgegeven om het advies te geven dat elke persoon ouder dan 65 jaar zou moeten worden gevaccineerd met in eerste instantie het PCV13 vaccin (Prevenar 13[®]) en vervolgens*

met het polysaccharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (Pneumovax 23[®]).

De Belgische Hoge Gezondheidsraad geeft een gelijkaardig advies (op basis van "experts' opinion") voor 'volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties' (HGR-advies nr. 8757).

Er werd een update gepubliceerd van een Cochrane review over de **werkzaamheid en veiligheid van neuraminidase-inhibitoren** (oseltamivir en zanamivir) bij de behandeling van griep⁴². Er is een zeer bescheiden effect wat symptoomverlichting aangaat (de duur van de symptomen worden met gemiddeld een halve dag verminderd). De auteurs van de review wijzen op de vele methodologische problemen in de beschikbare evidentie. De gegevens over het nut van deze middelen in de preventie van hospitalisatie, complicaties of het risico van pneumonie zijn zeer gering.

Een Australisch onderzoek bekeek het verband tussen financieel 'conflict of interest' en de karakteristieken van systematisch literatuuroverzicht over het effect van neuraminidase-inhibitoren⁴³. Van de onderzoeken waarbij er sprake was van financieel 'conflict of interest' bleek 88% een eerder gunstig oordeel uit te spreken over het gebruik van dergelijke middelen, terwijl er dit slechts 17% bedroeg bij die onderzoeken waarbij er geen financieel 'conflict of interest' was.

10 ONGEWENSTE EFFECTEN

Middelen met **anticholinerge eigenschappen** worden frequent gebruikt, onder meer bij gastrointestinale en respiratoire problemen. Ook aan oudere personen worden deze middelen vaak voorgeschreven. Eerder werd al beschreven dat gebruik van deze middelen aanleiding kan geven tot cognitieve achteruitgang bij ouderen⁴⁴.

Nu werden in een systematisch literatuuroverzicht naast de impact op cognitie ook de negatieve gevolgen van gebruik van anticholinergica op delier, fysieke functionaliteit en mortaliteit⁴⁵. Gezien de grote heterogeniteit van de studies was een meta-analyse onuitvoerbaar. Andermaal werd vastgesteld dat er een cognitieve achteruitgang optreedt die gecorreleerd is aan de anticholinerge 'load'. Er blijkt uit dit onderzoek geen overtuigende aanwijzing dat dit uiteindelijk ook tot dementie leidt. Verder blijkt (in meerdere studies) het fysiek functioneren te verminderen bij anticholinergica-gebruik. Er bleek geen verband tussen het gebruik van anticholinergica en het optreden van delirium of van een toename van de sterfte. *Zeer recent verschenen de resultaten van een prospectief cohortonderzoek die het cumulatief gebruik van middelen met een sterk anticholinerg effect en de kans op het ontstaan van dementie onderzocht⁴⁶. Hier komen de auteurs tot het besluit dat er wel degelijk een verband bestaat tussen hoog gebruik van anticholinergica en de incidentie van dementie.*

Mirtazapine gebruik wordt in verband gebracht met QT-verlenging en met optreden van torsade de pointes⁴⁷. Dit kwam vooral voor bij personen die andere risicofactoren voor QT-verlenging hadden en bij gebruik van hoge dosissen. *Volledigheidshalve vermelden we ook dat gebruik van mirtazapine in verband wordt gebracht met een verhoogde kans op agranulocytose.*

Gebruik van **miconazol** in welke vorm dan ook, dus ook de orale gel, in combinatie met een vitamine K antagonist verhoogt het risico op ontregeling van het INR en het optreden van bloedingen⁴⁸.

Dabigatran zou ulceraties t.h.v. het gastro-intestinaal stelsel, met name in de slokdarm, kunnen uitlokken. Dit is potentieel een zeer ernstig ongewenst effect gezien het bijkomend risico van een gastro-intestinale bloeding.

Aangeraden wordt het middel met voldoende water door te slikken en de capsules niet te openen (mede omdat het anticoagulerend effect hierdoor toeneemt)⁴⁹.

Een systematisch literatuuroverzicht bracht de geneesmiddelen en geneesmiddelenklassen in kaart die de belangrijkste oorzaken zijn van **medische fouten**, waarmee bedoeld werd fouten die een bedreiging voor de patiënt inhouden of hem schade toebrengen⁵⁰. Onderzoek en rapporten die informatie inhielden over door geneesmiddelen uitgelokte ongewenste effecten bij personen in ziekenhuizen en zorginstellingen werden bijeengebracht. 7 geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen waren verantwoordelijk voor bijna de helft van alle geregistreerde ongewenste effecten: (in dalende volgorde) methotrexaat, warfarine, digoxine, opioïden, NSAID's, aspirine en bètablokkers.

Ook andere (dan warfarine) anti-coagulantia en antibiotica hoorden tot de top 10 van middelen verantwoordelijk voor fatale nevenwerkingen. Opmerkelijk is dat volgens de auteurs ruim 10% van de ernstige ongewenste effecten het gevolg was van een gebrekkige monitoring van het geneesmiddelengebruik. *De term 'monitoring' dekt hier een brede lading zoals beschreven door Steinman et al.*⁵¹. *Het proces van monitoring houdt in dat in eerste instantie de patiënt wordt geïnformeerd over mogelijke ongewenste effecten, zodat proactief kan worden opgetreden. Daarnaast is het aan de voorschrijver om zelf ongewenste effecten te herkennen, de doeltreffendheid van de behandeling te evalueren, de mate van compliance in te schatten en de noodzaak van verder behandelen te beoordelen. Tot slot komt bij monitoring ook het eventu-*

eel aanpassen van de dosis kijken, naast de frequentie van inname, de toedieningswijze en het eventueel onderbreken of stoppen van de behandeling. Hoewel de kwantitatieve gegevens van het onderzoek van Saedder et al. voor discussie vatbaar zijn, gezien de bias die eigen is aan databases van meldingen van ongewenste effecten en ook omdat hier geen correctie is gebeurd voor het voorschrijfvolume, is dit onderzoek zinvol omdat het ons wijst op potentiële gevaren eigen aan courante behandelingen en aan de noodzaak van degelijke monitoring bij chronisch gebruik van sommige geneesmiddelen.

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

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

| | |
|---|--|
| <i>Aclidinium</i> | Bretaris Genuair [®] |
| <i>Amitriptyline</i> | Redomex [®] |
| <i>Apsaicine</i> | (hooggedoseerd pleister) Qutenza [®] |
| <i>Carbamazepine</i> | Tegretol [®] en generisch middel |
| <i>Dabigatran</i> | Pradaxa [®] |
| <i>Duloxetine</i> | Cymbalta [®] , Yentreve [®] |
| <i>Gabapentine</i> | Neurontin [®] en diverse generische middelen |
| <i>Gliptines (DPP-4-inhibitoren)</i> | alogliptine: Vipidia [®] ; linagliptine: Trajenta [®] ; saxagliptine: Onglyza [®] ; sitagliptine: Januvia [®] ; vildagliptine: Galvus [®] |
| <i>Glycopyrronium</i> | Seebri Breezhaler [®] ; (associatie met indacaterol) Ultibro Breezhaler [®] |
| <i>Ibandroninezuur</i> | Bondronat [®] , Bonviva [®] en diverse generische middelen |
| <i>Incretinemimetica (GLP-1-analogen)</i> | exenatide: Bydureon [®] , Byetta [®] ; liraglutide: Victoza [®] ; lixisenatide: Lyxumia [®] |
| <i>Indacaterol</i> | Onbrez Breezhaler [®] ; (associatie met glycopyrronium) Ultibro Breezhaler [®] |
| <i>Miconazol</i> | Daktarin [®] , Tibozone [®] |
| <i>Mirtazapine</i> | Remergon [®] en diverse generische middelen |
| <i>Nitrofurantoinen</i> | Furadantine [®] |
| <i>Oseltamivir</i> | Tamiflu [®] |
| <i>Pneumokokkenvaccins</i> | polysaccharidevaccin (23 types): Pneumovax [®] ; geconjugerd polysaccharidevaccin (13 types): Prevenar 13 |
| <i>Pregabalin</i> | Lyrica [®] |
| <i>Raloxifeen</i> | Evista [®] en generische middelen |
| <i>Strontiumranelaat</i> | Protelos [®] |
| <i>Tiotropium</i> | Spiriva [®] |
| <i>Tramadol</i> | Contramal [®] , Dolzam [®] , Tradonal [®] en diverse generische middelen |
| <i>Umeclidinium (associatie met vilanterol)</i> | Anoro [®] |
| <i>Vilanterol (associatie met umeclidinium)</i> | Anoro [®] |
| <i>Zanamivir</i> | Relenza [®] |

Hoofdredactie: P. Chevalier

Eindredactie: R. Mersch

Adjunct-hoofdredacteur: J.P. Sturtewagen

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; 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.



Beste abonnee

Als trouwe lezer van de Geneesmiddelenbrief bent u ongetwijfeld ook vertrouwd met het WZC Formularium. Jaarlijks worden meer dan 12.000 exemplaren van dit naslagwerk verdeeld onder de CRA's, huisartsen, apothekers en verpleegkundigen. Daarmee is het Formularium de meest verspreide leidraad voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen.

Momenteel werkt Farmaka volop aan de ontwikkeling van een **digitaal Formularium voor de Ouderenzorg**. Dit zal in september online zijn en vervangt het welbekende handboek. Deze digitalisering biedt u als zorgprofessional heel wat voordelen:

Gebruiksvriendelijk

Doorzoekbaar op pathologie en op geneesmiddel

Altijd up to date

Wil je graag op de hoogte blijven van deze ontwikkeling en onze andere projecten? Registreer u dan via onze vernieuwde website, www.farmaka.be, door te klikken op de "**contacteer ons**" button onderaan elke pagina van de site.



U heeft een vraag voor ons?

Meer weten over één van onze projecten? Een exemplaar van het WZC Formularium ontvangen of u gratis abonneren op de Geneesmiddelenbrief? Klik hier en laat ons weten hoe we u kunnen helpen.

Contacteer ons

Referenties GB mei 2015

1. <http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/salt.aspx>
2. George J, Majeed, W, Mackenzie IS et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ* 2013 ;347 :f6954
3. James P, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311:507-20
4. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* doi 10.1007/s40265-014-0306-5
5. de Caterina R, Ammentorp B, Darius H et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart* 2014 ; doi:10.1136/heartjnl-2014-305486
6. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation. Task force members. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
7. National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (CG173)
8. Chowdury et al. *BMJ* 2014;348:g1903
9. Garland et al. *Am J Public Health* 2014;104:e43-e50
10. Schöttker et al. *BMJ* 2014; 348:g3656
11. Bjelakovic et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007470
12. LeFevre *Ann Intern Med* 2014. Nov 25
13. Ried IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 2014;383:146-55
14. Redactie WZC-Formularium. Vitamine D en calcium. Geneesmiddelenbrief februari 2013
15. Lam JR, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310:2435-42
16. Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366 doi: 10.1136/bmj.g2366
17. Rédaction Prescrire. Ecarter les gliptines de sa panoplie thérapeutique. *Rev Prescrire* 2012;32:655
18. Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014;36:2072-9
19. Covvey JR, Johnston BF, Woof F et al. Changes to inhaled corticosteroid dose when initiating combination inhaler therapy in long-acting β agonist-naïve patients with asthma: a retrospective database analysis. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-204944
20. Karner C et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 7 :CD009285
21. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy* 2014;7:11-21
22. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6; besproken in *Minerva*: Van Meerhaeghe A, Chevalier P. Welk is het (relatieve) nut van aclidinium voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2013;12:32-3
23. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14;

- besproken in Minerva: Van Meerhaeghe A, Chevalier P. Welk is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD? Minerva 2014;13:4-5
24. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209; besproken in Minerva: Chevalier P. COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol en glycopyrronium. Minerva 2015;14:6-7
 25. www.goldcopd.org
 26. European Medicines Agency, 2014. PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor [online]
 27. Rédaction Prescrire. Strontium et ostéoporose: à écarter. *Rev Prescrire* 2013;33:267
 28. Rédaction Prescrire. Strontium encore autorisé malgré un avis défavorable du Comité européen de pharmacovigilance. *Rev Prescrire* 2014 ;34 :743
 29. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacological treatments to prevent fractures. *Ann Intern Med* 2014;161:711-232
 30. KCE reports 159A
http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_159a_osteoporosis.pdf
 31. Fransen M et al. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4/CD007912
 32. <http://cks.nice.org.uk/gout>
 33. van Echteld I et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8: CD006190
 34. Rédaction Prescrire: Colchicine: surdose de cytotoxique. *Rev Prescrire* 2013;33:832.
 35. Rédaction Prescrire. Colchicine: encore des morts. *Rev Prescrire* 2014;34:266
 36. van Durme CM et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD01020
 37. Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60
 38. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC et al. Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013 ;159 :601-12
 39. De Lepeleire J, Vernooij-Dassen M. State of the art: de diagnose van dementie. *HaNu* 2003;32:70-82
 40. <http://www.mrha.gov.uk/Safetyinformation/DRugSafetyUpdate/CON452539>
 41. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:114-25
 42. Jefferson T et al. neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Datanase Syst Rev* 2014; 4:CD008965
 43. Dunn AG, Arachi D, Hudgins J et al. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza. *Ann Intern Med* 2014 ;161 :513-8
 44. Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477-83
 45. Fox C, Smith T, Maidment I et al. Effect of medication with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2014 ;43 :604-15
 46. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;173:401-7
 47. healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38711a-eng.php

48. Rédaction Prescrire. Antivitamine K et miconazole buccale. Rev Prescr 2014;34:436
49. Rédaction Prescrire. Dabigatran: ulcérations digestives. 2014;34:197
50. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:637-45
51. Steinman MA, Handler SM, Gurwitz JH et al. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. J Am Geriatr Soc 2011;59:1513-20