

Nieuwigheden 2015

Naar goede jaarlijkse gewoonte krijgt u van onze redactie een overzicht van de nieuwe of geactualiseerde farmacotherapeutische informatie, gesproken uit kwaliteitsvolle en bij voorkeur onafhankelijke medische literatuur van 2015. We hebben bij het selecteren van informatie geprobeerd de focus te leggen op die gegevens die voor onze doelgroep (de ouderen) van belang kunnen zijn. We lieten ons voornamelijk inspireren door overzichtartikelen uit *La Revue Prescrire*, *Drugs and Therapeutics Bulletin*, *Geneesmiddelenbulletin* en *Annals of Internal Medicine*. We voegden aan de geselecteerde items commentaren toe ter verduidelijking. Deze worden weergegeven in kleur. We wensen u veel leesplezier!

1 **CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN**

Het overbruggen van een perioperatieve periode met **heparines met laagmoleculair gewicht** bij gebruikers van warfarine met voorkamerfibrillatie vermindert het risico op trombo-embolen niet maar verhoogt wel het risico op majeure bloedingen¹. De patiënten in deze studie opgenomen hadden een CHADS₂-score van gemiddeld^{2,3}. *Aan dit onderzoek dat als eerste met dit opzet is uitgevoerd werd door de redactie van het Formularium Ouderenzorg een Kort Bericht gewijd². Het is mogelijk dat de resultaten van dit onderzoek de*

aanzet kan zijn voor een herziening van de huidige richtlijnen betreffende het onderbreken van anticoagulantia ter gelegenheid van een operatieve ingreep.

Bij therapieresistente hypertensie is spironolacton het meest effectieve middel om toegevoegd te worden aan een behandeling met 3 antihypertensiva (thiazide + calciumantagonist + ACE-inhibitor of sartaan). Dit blijkt uit een onderzoek waarbij het toevoegen van dit middel werd vergeleken met het toevoegen van bisoprolol, doxazosine en placebo. De bloeddruk daalde het meest met spironolacton. Er was geen verschil in het optreden van ongewenste effecten³. *In dit onderzoek (dat liep over 12 weken) werd alleen het effect op de bloeddrukdaaling onderzocht. Er is niets bekend over het effect van het toevoegen van spironolacton op klinische eindpunten. Daarnaast moet spironolacton vermeden worden bij personen met verminderde nierfunctie (dit is: GFR < 45ml/min/1,73m²) wegens het verhoogd risico op hyperkaliëmie.*

Welke voor- en nadelen zijn verbonden aan het gebruik van middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (**RAS-inhibitoren: ACE-inhibitoren en sartanen**) als eerste keus behandeling voor hypertensie in vergelijking met andere antihypertensiva? Hierover verscheen een Cochrane systematisch literatuuroverzicht. De geïncludeerde (gerandomi-

seerde dubbelblinde) studies vergeleken voormelde middelen met andere eerstelijns antihypertensiva, zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 66 jaar, de gemiddelde follow-up was ongeveer 5 jaar. In het algemeen was mortaliteit door alle oorzaken en het effect op de bloeddruk hetzelfde voor alle onderzochte middelen. Vergeleken met thiaziden is er evidentie van matige kwaliteit dat het risico op optreden van hartfalen en CVA groter is bij gebruik van RAS-inhibitoren. In vergelijking met calciumantagonisten bleek het risico op hartfalen kleiner met RAS-inhibitoren, maar het risico voor CVA was wel groter. In vergelijking met bètablokkers was er evidentie van lage kwaliteit dat er met RAS-inhibitoren minder cardiovasculaire voorvallen plaatsvonden en minder CVA's⁴. *Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat er voor thiaziden nog steeds een belangrijke rol is weggelegd bij de behandeling van hypertensie. In het Formularium Ouderenzorg zijn thiaziden in afwezigheid van comorbiditeit geselecteerd als eerste keuze.* Een gerandomiseerde studie onderzocht het effect van het stoppen met een statinebehandeling bij personen met een beperkte levensverwachting (tussen 1 maand en 1 jaar). Het primaire eindpunt was het aantal overlijdens binnen de 60 dagen na inclusie in de studie. Stoppen met statine bleek niet-inferieur t.o.v. verder innemen. Er wa-

ren evenveel overlijdens in beide groepen. De levenskwaliteit, een secundair eindpunt, was beter in de groep die de statines was gestopt^{5,6}. *Het stoppen van een nutteloze behandeling in de context van een gevorderde levensbedreigende aandoening heeft verschillende potentiële voordelen voor de patiënt: minder risico op ongewenste effecten, minder poly-medicatie en kans op een betere levenskwaliteit. De praktische aanpak van deprescribing vindt u terug in de Geneesmiddelenbrieven: 'Deprescribing: deel 2'⁷ en 'Keuzes bij de medicamenteuze behandeling als deel van advance care planning in woon- en zorgcentra'⁸.*

Gaat gebruik van **digoxine** gepaard met een verhoogd mortaliteitsrisico? Dit werd onderzocht in een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse bij patiënten die digoxine innamen voor voorkamerfibrillatie en/of hartfalen. Bij de 19 geïncludeerde onderzoeken was er slechts 1 gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, al de andere waren retrospectieve of prospectieve observationele studies. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit alle oorzaken. Deze bleek significant verhoogd bij de gebruikers van digoxine^{9,10}. Een ander literatuuronderzoek en meta-analyse sprak deze bevindingen tegen. In dit onderzoek waren meerdere RCT's opgenomen en precies deze konden geen verschil in mortaliteit aantonen. Verder bleken studies met een beter opzet en minder kans op bias een neutrale associatie te rapporteren^{11,12,13}. Het gebruik van digoxine gaat vermoedelijk niet gepaard met een gestegen mortaliteit. *In het Formularium Ouderenzorg wordt digoxine geselecteerd voor de behandeling van tachycardie bij VKF en als bijkomende behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie.*

Laag gedoseerd aspirine heeft geen gunstig effect en verhoogt het bleedingsrisico in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij oudere personen met atherosclerotische

risicofactoren. Dit is gebleken uit een groot Japans placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek waarbij personen (tussen 60 en 85 jaar) werden opgenomen gedurende een mediane follow-up van 5 jaar. De personen geïncludeerd in het onderzoek hadden hypertensie, dyslipidemie of diabetes en werden gerekruteerd in de eerste lijn. Het samengestelde primaire eindpunt (overlijden wegens cardiovasculaire redenen, niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct) kwam niet minder voor bij de groep behandeld met aspirine 100 mg/dag dan bij de placebogroep. Er was een verhoogd risico op extracranieële bloeding (die transfusie of hospitalisatie vereiste) bij de aspirinegroep¹⁴. *Voor zover hierover nog twijfel bestond lijkt gebruik van laag gedoseerd aspirine in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij deze oudere patiënten niet zinvol.*

2 PIJN

In een recente meta-analyse en systematisch literatuuroverzicht komen de auteurs tot het besluit dat de **eerstelingsbehandelingen voor neuropathische pijn** tricyclische antidepressiva (in het bijzonder amitriptyline), noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers (met name duloxetine) pregabaline en gabapentine zijn. Tweedelingsbehandelingen zijn lidocaïnepleisters (waarover de kwaliteit van de bewijskracht gering is), hooggedoseerde capsaïcinepleisters en tramadol. Gebruik van sterke opioïden en botulinetoxine kan slechts als een derdelingsbehandeling worden aanbevolen (wegens de ongewenste effecten). Cannabinoïden worden niet aanbevolen (gebrek aan evidentie over werkzaamheid en veiligheid)^{15,16}. Eerste keuze bij neuropathische pijn zijn amitriptyline, duloxetine, pregabaline en gabapentine. *Dit komt overeen met de gegevens uit de Transparantiefiche 'Neurogene pijn'¹⁷.*

Gebruik van de zogenaamd zwakke opioïden **codeïne en tramadol** houdt niet minder risico in dan het gebruik van morfine aan equivalente doses. Het effect van codeïne en tramadol is sterk beïnvloed door de activiteit van iso-enzym CYP 2D6 van cytochroom P450 (bij morfine en buprenorfine is dit niet het geval). De activiteit hiervan is genetisch bepaald en kan dus interindividueel verschillen. Hierdoor is het analgetisch effect van codeïne en tramadol bij sommige personen zeer gering, en kan eenzelfde dosis bij anderen tot overdosering aanleiding geven. Bij tramadol zijn meer ongewenste effecten beschreven dan bij codeïne¹⁸.

3 VITAMINES – MINERALEN

Een hogere **calciuminname** (via voeding en/of supplementen) **alleen (zonder vitamine D)** heeft een zeer gering effect op de botdensiteit en op het fractuurrisico. Dit blijkt uit twee meta-analyses. De eerste meta-analyse bracht de resultaten van 59 RCT's samen, en bekeken werd of een toename van de calciuminname via voeding of een calciumsupplement de BMD doet toenemen¹⁹. Er werd een toename van het Bone Mineral Density (BMD) vastgesteld, maar, volgens de auteurs, niet in die mate dat hiervan een significante vermindering van het fractuurrisico verwacht kon worden. Een ander literatuuroverzicht bracht een analyse van 58 cohortonderzoeken over calciuminname en fractuurrisico²⁰. In het overgrote deel van de studies kon geen verband tussen calciuminname en het risico op alle fracturen of heup-, wervel- en onderarmfracturen worden aangetoond. In de overige studies was het verband zwak. *Calciuminname zonder vitamine D heeft onvoldoende effect op het fractuurrisico. Calcium moet steeds in combinatie met vitamine D ingenomen worden in het kader van preventie van alle soorten frac-*

turen bij ouderen (cfr. *Formularium Ouderenzorg*).

In een Cochrane review werd de veiligheid en doeltreffendheid van **ijzertherapie** geëvalueerd bij de behandeling van **ferriprievе anemie**. In dit literatuuroverzicht werden studies met orale en parenterale ijzertherapie opgenomen. De auteurs komen tot het besluit dat het op basis van evidentie van zeer lage kwaliteit er geen bewijs kan geleverd worden dat in vergelijking met placebo peroraal ijzer winst oplevert wat betreft klinische eindpunten zoals dalen van overlijden of verbetering van levenskwaliteit. Wel was er minder nood aan bloedtransfusies bij een deel van de gebruikers van ijzertabletten. Parenteraal ijzer gaf hogere hemoglobinewaarden dan peroraal ijzer of geen behandeling, maar gaf geen verbetering van klinische parameters (zoals mortaliteit, transfusienood of levenskwaliteit)²¹. *Zoals de auteurs van dit literatuuroverzicht kunnen we besluiten dat ijzertabletten een nut kunnen hebben (geen bewijs voor effect op harde eindpunten) voor personen met ferriprievе anemie, op voorwaarde dat ze de behandeling verdragen.*

4 GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

PPI's verminderen het risico op (hoge) gastro-intestinale bloedingen **bij patiënten die gelijktijdig aspirine en clopidogrel gebruiken** (bv. na plaatsen van een coronaire stent)²². Observatoneel en farmacokinetisch onderzoek wijst op de mogelijkheid van interactie tussen een PPI en clopidogrel²³. Dit theoretisch verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen door gelijktijdig gebruik van clopidogrel en omeprazol werd eerder niet aangetoond in een statistisch underpowered RCT²⁴ maar wordt nu ook tegengesproken in een nieuwe meta-analyse²⁵. *Er is geen bezwaar tegen gebruik van een PPI bij patiën-*

ten die tevens clopidogrel innemen, omdat dit de incidentie van gastro-intestinale bloedingen verlaagt en het risico op cardiovasculaire aandoeningen zeer waarschijnlijk niet verhoogt.

5 ENDOCRINOLOGISCHE AANDOENINGEN

Toch hormonale substitutietherapie (HST) na de leeftijd van 65 jaar?

Een richtlijn van de North American Menopause Society meldt dat HST verdedigbaar is indien vrouwen ouder dan 65 jaar nog storende vasomotorische stoornissen vertonen, ingelicht zijn over de mogelijke ongewenste effecten en indien deze ongewenste effecten niet opwegen t.o.v. de te verwachten voordelen²⁶. Uit een WHI-rapport in 2002 bleek dat HST na de menopauze meer risico's dan voordelen inhoudt²⁷. Andere onderzoeken (HERS-studie²⁸, Million Women Study²⁹) wijzen op de gevaren van een HST (gecombineerde oestrogeen en progestageen therapie): verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, mammacarcinoom, acuut myocardinfarct, CVA, ovariumcarcinoom, longkanker, cholecystitis en cholelithiasis. Anderzijds dringen oestrogenen de vasomotorische klachten op een significante wijze terug³⁰. Langdurig gebruik van een oestrogeenpreparaat gaat het postmenopauzaal botverlies tegen en kan de fractuurincidentie verlagen. Langdurig gebruik wordt echter wegens het hoger vermeld risico op ongewenste effecten afgeraden³¹. *Waarom vrouwen blootstellen aan potentieel ernstige ongewenste effecten voor de behandeling van mogelijk vervelende maar ongevaarlijke symptomen?*

Van **denosumab** is geen klinisch effect in de preventie van osteoporotische fracturen bij mannen aangetoond³². *Bij vrouwen lijkt dit product in de preventie van osteoporotische fracturen niet werkzaam dan orale*

*bisfosfonaten, raloxifen of teriparatide. Er is hierover geen direct vergelijkend onderzoek. De resultaten over de werkzaamheid van geneesmiddelen bij de behandeling van de osteoporose zijn niet toepasbaar op vrouwen ouder dan 75 jaar en bij de studies werden personen met comorbiditeiten of ouder dan 80 jaar uitgesloten*³³.

Wat met metformine en verminderde nierfunctie? Het gebruik van metformine wordt afgeraden indien de GFR lager is dan 45 ml/min. Auteurs van een systematisch literatuuroverzicht stellen voor metformine ook bij mild tot matige nierinsufficiëntie (GFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m²) verder te gebruiken, mits aanpassen van de dosis en geregelde monitoring en follow-up³⁴. *Dit stemt overeen met de conclusies van het juryrapport van de door het RIZIV georganiseerde consensusvergadering over 'Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie'. Ook daarin wordt gesteld dat metformine kan gebruikt worden tot en met stadium 3b van chronische nierinsufficiëntie (dit is tot een GFR van minimaal 30 ml/min/1,73m²) als de dosis wordt aangepast. Bij ernstiger vormen van nierinsufficiëntie wordt metformine afgeraden*³⁵.

Een over 4 jaar lopende observationele follow-up studie (van een oorspronkelijk open-labelonderzoek met mediane follow-up van 5,6 jaar)³⁶ bij personen met slecht geregelde diabetes type II kon aantonen dat **intensieve glykemiecontrole** (*gestreefd werd naar een HbA_{1c} van 7%*) de incidentie van cardiovasculaire voorvallen lichtjes verminderde, zonder effect op de overleving. Waar in het eerste deel van het onderzoek er een groep patiënten een intensieve behandeling kreeg terwijl de andere een standaardbehandeling kreeg, kregen beide groepen in de follow-up studie de standaardbehandeling. Na ongeveer 10 jaar follow-up kwamen bij patiënten die eerder een intensieve be-

handeling kregen 8,6 minder majeure cardiovasculaire voorvallen voor per 1000 patiëntjaren. Dit primaire eindpunt was samengesteld: hartinfarct, CVA, nieuw opgetreden of verslechtering van congestief hartfalen, sterfte omwille van cardiovasculaire reden en amputatie wegens ischemie. Er was geen verschil in cardiovasculaire sterfte en totale sterfte. Er waren geen gegevens over ongewenste effecten op lange termijn als gevolg van de intensieve therapie. Wel waren er in het eerste deel van het onderzoek meer ongewenste effecten (meestal ten gevolge van hypoglykemie) bij de intensief behandelde groep dan bij de standaardgroep^{37,38}. *Zelfs indien men abstractie maakt van de methodologische zwakheden van dit onderzoek (een observationeel follow-up onderzoek versus een open-label gerandomiseerd eerste studie, een ander primair eindpunt in het follow-up onderzoek dan in het oorspronkelijke, het principe van een samengesteld primair eindpunt) kunnen we ons afvragen of het de moeite loont om patiënten (en in het bijzonder oudere patiënten) aan een intensieve hypoglykemiërende behandeling te onderwerpen met dergelijk gering effect op harde eindpunten.*

6 RESPIRATOIRE AANDOENINGEN

Op basis van een Cochrane review kan **een kortere kuur (maximaal 7 dagen) met systemische corticosteroiden voor de behandeling van COPD-exacerbaties** bij patiënten met ernstig tot zeer ernstige COPD worden aanbevolen. In de meeste onderzoeken werd een dosis van 30 mg prednisolon (equivalent aan 24 mg methylprednisolon) per dag gebruikt³⁹. *Dit advies is gelijklopend met de meest recente GOLD-richtlijn⁴⁰ en de NHG-standaard COPD⁴¹: deze laatste stelt dat bij onvoldoende verbetering de kuur kan verlengd worden tot in totaal 7 tot 14 dagen.*

De Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) bracht nieuw advies uit over veilig gebruik van **tiotropium**. Er wordt gewezen op de potentiële cardiovasculaire risico's die eigen zijn aan het gebruik van middelen met anticholinerge eigenschappen. Bij gebruik van tiotropium wordt voorzichtigheid aangeraden bij personen die een acuut myocardinfarct doormaakten in de voorbije 6 maanden, bij onstabiele en levensbedreigende hartritmestoornissen, bij hartritmestoornissen waarvoor in het voorbije jaar een andere behandeling werd voorgeschreven en bij hospitalisatie wegens hartfalen (NYHA klasse III en IV) in het voorbije jaar. Personen met deze aandoeningen (behalve hartritmestoornissen) werden niet in klinische onderzoeken van tiotropium opgenomen. Vergelijkbare adviezen gelden voor gebruik van andere anticholinergica (aclidinium, glycopyrronium, umeclidinium)^{42,43}. *In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium³¹ wordt eveneens aangemaand tot 'voorzichtig gebruik' van dergelijke middelen bij personen met 'instabiel cardiovasculair lijden'. Terughoudendheid lijkt dus de boodschap.*

Er werd gesteld dat **macroliden** naast antimicrobiële en antivirale ook immunomodulerende eigenschappen vertonen die nuttig zouden kunnen zijn in de behandeling van chronisch astma⁴⁴. Een Cochrane review kon echter voor de meeste uitkomstmaten (waaronder exacerbaties die hospitalisatie vereisten en de noodzaak tot gebruik van orale corticosteroiden) geen verschil met placebo aantonen⁴⁵. In dit systematisch literatuuroverzicht werden RCT's opgenomen waarbij de patiënten (volwassenen en kinderen) met chronisch astma een macrolide-antibioticum of placebo kregen toegediend gedurende 6 tot 52 weken (mediaan 8 weken). *Er lijkt geen gegronde reden te zijn om vanuit preventief of curatief oogpunt personen met chronisch astma met een macrolide te behandelen.*

Hoewel er slechts gering bewijs is voor de werkzaamheid van **inhalatiecorticosteroiden bij de behandeling van COPD**, worden deze middelen hierbij wel frequent voorgeschreven. Bij stabiele COPD-patiënten worden zelden pogingen gedaan om deze behandeling af te bouwen. Dit opzet was onderwerp van een studie bij patiënten met ernstig COPD, behandeld met een 'triple' therapie (LABA + LAMA + inhalatiecorticosteroid). Bij de groep die de inhalatiecorticosteroiden stopte was er geen significante verandering in de tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie, het primaire eindpunt van dit onderzoek. Er was een statistisch significant groter verlies in FEV₁ bij de groep zonder corticosteroiden, maar geen verandering in dyspnoe of de gezondheidstoestand in het algemeen (alle secundaire eindpunten)⁴⁶. *We nemen aan dat het toevoegen van een inhalatiecorticosteroid aan een behandeling met een langwerkende bètamimeticum bij personen met ernstig COPD een bescheiden positieve invloed heeft op de frequentie van exacerbaties⁴⁷. In dit onderzoek kregen de patiënten zowel een LAMA als een LABA toegediend. Het is onduidelijk of deze aanpak (twee langwerkende bronchodilatoren) te verkiezen is boven gebruik van 1 bronchodilatator in combinatie met een inhalatiecorticosteroid.*

7 OSTEO-ARTICULAIRE AANDOENINGEN

Een meta-analyse van dubbelblind placebo gecontroleerde onderzoeken kon bij de behandeling van artrose van de knie geen klinisch significante winst aantonen van **intra-articulair hyaluronzuur** versus placebo. Niet-geblindeerde onderzoeken toonden eerder wel winst aan⁴⁸. *Dit laatste laat vermoeden dat een placebo-effect verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de geclaimde effecten van hyaluronzuur.*

In een gerandomiseerd dubbelblind non-inferiority onderzoek werd het effect van een behandeling met de combinatie chondroïtine en glucosamine vergeleken met celecoxib bij pijnlijke artrose van de knie. De gecombineerde behandeling bleek non-inferieur t.o.v. celecoxib na 6 maanden behandeling⁴⁹. Deze door de fabrikant van het chondroïtine-glucosamine preparaat gesponsorde studie leert dat deze specifieke samenstelling (400mg chondroïtinesulfaat + 500mg glucosaminehydrochloride, drie maal daags toegediend) niet minder werkzaam is op pijn bij gonartrose dan celecoxib (200mg, één maal per dag). Er is geen vergelijking met placebo. Het is dus mogelijk dat noch het combinatiepreparaat noch celecoxib werkzaam zijn dan placebo. Een andere studie waarbij een vergelijkbaar preparaat van chondroïtine en/of glucosamine werd onderzocht bij de symptomatische behandeling van gonartrose kon geen verschil met placebo aantonen⁵⁰.

Een Cochrane review probeert een antwoord te geven op de vraag welke voordelen en nadelen aan het gebruik van **chondroïtine** bij de behandeling van artrose zijn verbonden. Gezocht werd naar studies met gerandomiseerd en gecontroleerd opzet en waarbij chondroïtine werd vergeleken met placebo of een andere orale behandeling. In studies korter dan 6 maand was er een daling van pijn (10 punten minder op een pijnschaal van 100) in vergelijking met placebo, wat als klinisch significant werd beschouwd. De kwaliteit van de studies was laag. Ook op een index, die pijn, functionaliteit en graad van beperking combineert, scoort chondroïtine (zowel statistisch als klinisch) significant beter dan placebo. Voor zover aangegeven ging chondroïtinegebruik niet gepaard met statistisch significant meer ongewenste effecten dan placebo⁵¹. Het besluit van dit literatuuronderzoek stemt niet overeen met dit van een eerder gepubliceerde netwerk

meta-analyse. De auteurs kwamen hierbij tot de conclusie dat chondroïtine niet actiever was dan placebo⁵². We merken op dat de kwaliteit van de aangehaalde evidentie in de Cochrane review meestal laag was en dat het verschil tussen chondroïtine en placebo niet werd gezien in alle sensitiviteitsanalyses. In het Formulier Ouderenzorg wordt chondroïtine niet gekozen. De resultaten van deze Cochrane review zullen hier geen verandering in brengen.

Het bewijs dat **allopurinol** jichtaanvallen kan voorkomen is zeer zwak. Dit blijkt uit een Cochrane review. Hierin werd de werkzaamheid van allopurinol voor de aanpak van chronisch jicht onderzocht, in vergelijking met placebo en (o.a.) febuxostat⁵³. Er is slechts één (klein en dertig dagen lopend) onderzoek dat allopurinol vergeleek met placebo inzake preventie van jichtaanvallen. Dit kon geen verschil in werkzaamheid aantonen. Wel doet allopurinol de urinezuurspiegel dalen. Er wordt gepleit voor het titreren van de dosering van allopurinol waarbij in het bijzonder rekening moet worden gehouden met de nierfunctie om de streefwaarde voor urinezuur te bereiken⁵⁴. Gezien de zeer beperkte evidentie en potentieel ernstige ongewenste effecten (bv. beenmergdepressie) is het aangeraden om dit middel spaarzaam aan te wenden zeker bij een oudere populatie. De redactie van het Formulier Ouderenzorg stelt voor om dit middel 'te overwegen' en niet meer te 'selecteren' bij de preventie van jicht.

Uit een onderzoek bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar is gebleken dat **epidurale corticosteroïd infiltraties** geen betekenisvolle winst geven bij de behandeling van lumbale spinale stenose. Na 3 weken was er een gunstiger resultaat bij de corticosteroïd groep op pijn en functioneren. Na 6 weken bleek het effect van een epidurale infiltratie met corticosteroïd + lidocaïne niet gro-

ter dan een infiltratie met enkel lidocaïne⁵⁵. Het lijkt aangewezen dit in overweging te nemen vooraleer patiënten aan deze behandeling bloot te stellen.

8 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Verhoogt het stoppen van **donepezil**-inname bij de ziekte van Alzheimer de kans op een opname in een zorginstelling? Dit schijnt het geval gedurende het eerste jaar van de behandeling, een secundair eindpunt van de DOMINO-AD trial. Anders gezegd: het verderzetten van een behandeling met donepezil zou gedurende het eerste jaar niet onderbroken mogen worden. Nadien was het effect niet meer duidelijk. Gebruik van memantine bleek helemaal geen effect te ressorteren⁵⁶. De resultaten van de oorspronkelijke DOMINO-AD studie werden gepubliceerd in 2012⁵⁷. Hierbij waren de primaire eindpunten de veranderingen in MMSE en van een schaal die de dagelijkse activiteit evalueerde (de 'BADLS'-test of Bristol Activities of Daily Living Scale). Daarnaast waren er nog drie secundaire eindpunten, maar hiertoe behoorde niet opname in een instelling. Van de twee primaire eindpunten was er alleen een statistische significante stijging van de MMSE, met betwijfelbare klinische consequenties. Er was geen effect op de levenskwaliteit⁵⁸. Opname in een zorginstelling is een secundair eindpunt dat niet besproken werd in de eerste publicatie. Dit doet een manipulatie van de studieresultaten vermoeden. Omwille hiervan en wegens belangrijke methodologische beperkingen (oa. hoge studie-uitval) wijzigt deze studie het besluit van het Formulier Ouderenzorg niet en blijven cholinesterase-inhibitoren niet-geselecteerd bij de ziekte van Alzheimer.

Uit gerandomiseerd onderzoek bleek dat hoog gedoseerd **citalopram** (tot 30 mg/dag) de agitatie bij personen

met dementie vermindert ten koste van ongewenste effecten zoals achteruitgang van de cognitie, QT-verlenging, koorts, diarree en anorexie. De graad van agitatie werd gemeten via de Neurobehavioral Rating Scale-Agitation (NBRS-A) schaal. De vooruitgang was 1 punt op een schaal van 18, dit bleek klinisch relevant. De auteurs berekenden een NNT van 8, met een NNH van 12⁵⁹. In dit 9 weken durende onderzoek kregen patiënten en verzorgenden psychosociale ondersteuning (educatief materiaal, 24-uur 'hotline', en geïndividualiseerde steunprogramma's). ³/₄ van de patiënten kregen 30 mg citalopram, een dosis die bij ouderen wordt afgeraden⁶⁰. *Citalopram lijkt, gezien zijn geringe werkzaamheid en potentieel gevaarlijke cardiale ongewenste effecten, geen goed alternatief voor een (atypisch) antipsychoticum bij de aanpak van agitatie bij demente ouderen. Ook het gebruik van antipsychotica wordt ontraden onder meer wegens de mogelijke ongewenste effecten op cardiovasculair vlak*⁶¹.

9 ONGEWENSTE EFFECTEN

Tramadolgebruik kan het risico op hospitalisatie wegens hyponatriëmie verhogen⁶². *Dit ongewenste effect kan worden toegevoegd aan de vele andere ongewenste effecten van tramadol.*

Rivaroxaban kan, vermoedelijk door een bloeding in het orgaan, een spontane miltruptuur veroorzaken. Dit kan een fataal aflopen. Tot september 2014 werden er via het systeem van farmacovigilantie van het European Medicines Agency (EMA) 23 voorvallen beschreven. Ter vergelijking: van 1966 tot 1991 werden 15 gevallen beschreven die konden worden in verband gebracht met anticoagulantia en trombolitica⁶³.

Ook leverstoornissen (met zowel cholestatische als cytolytische verschijnselen) werden bij herhaling in verband gebracht met de inname van rivaroxaban⁶⁴.

In het kader van de screening voor coloncarcinoom, maar ook daarbuiten, is **coloscopie** een veel uitgevoerde medische handeling. Deze procedure is niet zonder risico. Er worden 7 tot 9 ernstige ongewenste effecten vermeld op 1000 endoscopieën. Het gaat hier om perforaties, ernstige bloedingen (dit laatste in het bijzonder bij polypectomie). Er is sprake van 1 overlijden op 10.000 coloscopieën. Ook zijn er verwikkelingen ten gevolge van de anesthesie beschreven. Het risico op verwikkelingen neemt toe met stijgende leeftijd⁶⁵.

Verschillende **hypoglykemiërende middelen** (DPP-4-inhibitoren of glipitines, de incretinemimetica exenatide, liraglutide) kunnen de intestinale motiliteit vertragen. Dit kan aanleiding geven tot obstructie. Men moet hieraan denken in geval van braken, uitgesproken gastro-oesofagale reflux en belangrijk ongewild gewichtsverlies bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken⁶⁶.

Bij ouderen die **atypische neuroleptica** (risperidon, quetiapine, olanzapine) innemen bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie. Dit risico is vooral aanwezig gedurende de eerste 90 dagen van inname. Dit blijkt uit een groot prospectief cohortonderzoek bij oudere personen (gemiddeld 80 jaar). Het relatieve risico = 1,7 (95% BI: 1,6 – 1,9), het absolute risico stijgt met 0,38% t.o.v. een vergelijkbare groep die geen atypische neuroleptica kreeg toegediend^{67,68}. *Een bijkomend argument dat aanmaant tot voorzichtigheid met deze geneesmiddelen.*

Venlafaxine heeft een serotoninerge en noradreninerge activiteit. Dit laatste effect laat veronderstellen dat er ongewenste effecten op cardiovasculair gebied kunnen optreden. Dat is ook het geval: dosisgebonden stijging van de bloeddruk en verlenging van het QT-interval zijn mogelijk⁶⁹. Een meta-analyse toonde een hogere kans op onderbreken van een behandeling met venlafaxine

in vergelijking met een behandeling met een SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)⁷⁰. Van citalopram (en zijn S-enantiomeer escitalopram) is dosisgerelateerde QT-verlenging en risico op torsades de pointes beschreven⁷¹. Venlafaxine, escitalopram en citalopram blijken in vergelijking met andere serotoninerge antidepressiva en SSRI's het meeste risico in te houden op ongewenste effecten⁷². *Een netwerk meta-analyse onderzocht de werkzaamheid van antidepressiva versus placebo in de eerste lijn en zocht naar verschillen in werkzaamheid en tolerantie tussen de verschillende klassen van geneesmiddelen. Zowel voor tricyclische antidepressiva (TCA's) als SSRI's werd een vergelijkbare geringe werkzaamheid t.o.v. placebo aangetoond. Ook voor de andere antidepressiva is werkzaamheid aangetoond maar gebrek aan beschikbare evidentie maakt het moeilijk om hen een plaats te geven in de eerstelijnsbehandeling van depressies*⁷³. Er zijn verschillende **geneesmiddelen** die aanleiding kunnen geven tot het optreden van **psychische stoornissen**, waaronder hoofdpijn, vertigo, convulsies, verwardheid, hallucinaties, agitatie, manisch gedrag maar ook (poging tot) suïcide. Dit is beschreven bij gebruik van fluorochinolonen vooral bij een voorgeschiedenis van depressie, bij metronidazol en efavirenz (een antiviraal middel)^{74,75}. *Het is goed om hier alert voor te zijn bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis en eventueel de patiënt en zijn omgeving hierover in te lichten.*

Omwille van zijn anticholinerge eigenschappen kan **olanzapine** acuut gesloten hoek glaucoom uitlokken. Bij patiënten die hiervoor een verhoogd risico lopen (bv. bij uitgesproken hypermetropie of gevorderd cataract) is, indien er nood is aan een neurolepticum, haloperidol te verkiezen⁷⁶.

Urinaire incontinentie kan worden uitgelokt door het gebruik van geneesmiddelen. Verschillende mechanismen kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn. Zo kan er een invloed worden uitgeoefend op het autonome zenuwstelsel met relaxatie van de sfincter. Andere middelen kunnen contractie van de detrusor uitlokken naast relaxatie van de blaassfincter. Nog andere geneesmiddelen hebben een invloed op de mentale toestand van de patiënt met verwardheid en/of slaperigheid voor gevolg, naast een verlaging van de musculaire tonus. Tot slot zijn er ook middelen die het urinevolume verhogen. Het gaat vooral om middelen die ook bij een oudere populatie worden gebruikt: sedativa, neuroleptica, antidepressiva, cholinesterase-inhibitoren, diuretica, alfablokkers (voor de behandeling van hypertensie of prostaat-hypertrofie), hormonale substitutie-therapie⁷⁷. *Dit is nogmaals een reden om middelen met betwijfelbaar nut, wat het geval is bij diverse van voormelde middelen, te vermijden bij een oudere populatie.*

Dabigatran geeft een globaal hoger risico op majeure bloedingen dan warfarine. Gastro-intestinale bloedingen zijn frequenter bij dabigatran-gebruik, het risico op intracranieële bloedingen is hoger bij warfarine^{78,79}. Een grote retrospectieve cohortstudie (waarbij ook gegevens over rivaroxaban waren opgenomen) lijkt de gegevens tegen te spreken en vermeld een niet-significant verhoogd gastro-intestinaal bloedingsrisico, (bloedingsrisico dabigatran versus warfarine: Hazard Ratio (HR): 1,21; 95% BI: 0,96 – 1,53 en rivaroxaban versus warfarine: HR: 0,98; 95% BI: 0,36 – 2,69). Door de grote betrouwbaarheidsintervallen konden de auteurs niet uitsluiten dat er toch een verhoogd gastro-intestinaal bloedingsrisico was⁸⁰. Ook een andere grote retrospectieve cohortstudie waarin gegevens over warfarine, dabigatran en rivaroxaban waren opgenomen, kon geen verschil in gastro-intestinaal bloedingsrisico vaststellen

tussen dabigatran en warfarine enerzijds en rivaroxaban en warfarine anderzijds. Het risico bij gebruik van dabigatran en rivaroxaban nam wel toe met de leeftijd (vanaf 65 jaar) en werd significant groter bij 75-plussers⁸¹. *Zoals steeds moeten gegevens uit observationeel onderzoek met de nodige reserve worden geïnterpreteerd. Toch is een waarschuwing op zijn plaats voor gebruik van dabigatran en rivaroxaban bij 75-plussers.* Uit eerder onderzoek zou blijken dat gebruik van **sulfonylurea** geassocieerd is met een verhoogde mortaliteit en cardiovasculair risico (t.o.v. gebruik van metformine)⁸². Een systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse toonde aan dat het mortaliteitsrisico door gebruik van sulfonylurea afhankelijk is van het gebruikte middel. Het relatieve risico versus glibenclamide: 0,65 (95% BI: 0,53-0,79) voor gliclazide; 0,83 (0,68-1,00) voor glimepiride; 0,98 voor glipizide (0,80-1,19)⁸³. *Over het voor het Formularium Ouderenzorg geselecteerde gliquidon zijn in dit onderzoek geen gegevens terug te vinden.*

Een afdeling van de EMA (European Medicines Agency) is het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Op basis van gegevens uit meta-analyses en uit epidemiologisch onderzoek komt het PRAC tot het besluit dat er een kleine toename is van cardiovasculaire voorvallen bij personen die **ibuprofen** innemen aan een dosis van 2400 mg/dag of meer. Dat verhoogde risico is vergelijkbaar met dat wat gezien wordt bij gebruik van diclofenac en COX-2 inhibitoren. Bij gebruikers van doses tot 1200 mg/dag werd geen verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen vastgesteld. Ook onderzocht het PRAC het effect van ibuprofen (aan elke dosis) op laag gedoseerd aspirine, gebruikt in het kader van cardiovasculaire preventie. Experimentele gegevens tonen dat ibuprofen interfereert met het plaatjes anti-aggregerend effect van laag gedoseerde aspirine, maar het is

onduidelijk of langdurig gebruik van ibuprofen een klinisch relevant effect op de werkzaamheid van aspirine geeft. Hiervoor ontbreken gegevens. Het PRAC stelt dat occasioneel gebruik van ibuprofen de voordelen van laag gedoseerd aspirine niet ongunstig beïnvloedt⁸⁴.

Bij ouderen brengt het gebruik van **thiazidediuretica** risico op metabole ongewenste effecten mee. Dit blijkt uit een prospectief observationeel onderzoek bij personen van 65 jaar en ouder. Er kunnen stoornissen in de elektrolytenhuishouding optreden, naast daling van de GFR. Het gaat om hyponatriëmie, hypokaliëmie en een daling van de GFR met 25%. Over een follow-up duur van 9 maanden kwam bij 14,3% van de thiazidegebruikers versus 6,0% van de niet-gebruikers een ongewenst effect voor een significant verschil. Voor ernstige ongewenste effecten was de verhouding 1,6% versus 0,8%, eveneens een significant verschil. Niet de leeftijd maar wel het aantal comorbiditeiten verhoogde het risico: 3 maal meer risico op een ongewenst effect bij 5 comorbiditeiten versus 1 comorbiditeit (nl. hypertensie)⁸⁵. *Deze gegevens wijzen op het belang van een betere opvolging bij oudere patiënten die een thiazidediuretica starten of reeds nemen.*

Gelijktijdig gebruik van **sulfonylurea en verschillende courant gebruikte antibiotica** verhoogt het risico op ernstige hypoglykemie bij een oudere populatie. Dit blijkt uit de resultaten van een retrospectief cohortonderzoek bij personen (ouder dan 65 jaar) die naast een sulfonylureum tevens clarithromycine, levofloxacin, cotrimoxazol, metronidazol, ciprofloxacine gebruikten. Van deze middelen is bekend dat ze een interactie met sulfonylurea kunnen hebben of hypoglykemie kunnen uitlokken⁸⁶. De in het onderzoek betrokken sulfonylurea waren glipizide en (het in België niet beschikbare) glyburide. Vergeleken werd met personen die naast deze sulfonylurea ook antibiotica gebruik-

ten waarvan geen interactie bekend is (amoxicilline, cefalosporine, azithromycine, ...)⁸⁷. *Bij nood aan een antibioticum bij oudere personen die ook sulfonyleurea innemen wordt best gekozen voor een middel waarmee geen interacties gekend zijn.*

10 VARIA

Bij personen met hartstilstand als gevolg van ventrikelfibrillatie leiden **langere onderbrekingen van de compressie van de borstkas tijdens CPR** (cardiopulmonary resuscitation) tot een lagere overleving. Men adviseert om de compressie niet te onderbreken tenzij tijdens elektrische defibrillatie en ook dan deze pauze zo kort mogelijk te houden⁸⁸.

Zowel **warfarine** als **sulfonyleurea** worden gemetaboliseerd via CYP2C9. Het is dus mogelijk dat warfarine het hypoglykemiërend effect van sulfonyleurea vergroot. Retrospectief cohortonderzoek bij personen van minstens 65 jaar onderzocht of gebruik van warfarine geassocieerd was met voorvallen van ernstige hypoglykemie. Er bleek een 22% verhoogd risico op bezoek aan spoedopname of hospitalisatie wegens hypoglykemie⁸⁹. *Uit observationeel onderzoek kan niet met zekerheid de causaliteit van een verband worden aangetoond. Het kan enkel aanzetten tot waakzaamheid bij het combineren van warfarine met sulfonyleurea.*

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®
<i>Allopurinol</i>	Zyloric® en diverse generische middelen
<i>Amitriptyline</i>	Redomex®
<i>Bisoprolol</i>	Emconcor®, Isoten® en diverse generische middelen
<i>Celecoxib</i>	Celebrex® en diverse generische middelen
<i>Ciprofloxacin</i>	Ciproxine® en diverse generische middelen
<i>Citalopram</i>	Cipramil® en diverse generische middelen
<i>Clarithromycine</i>	Biclar®, Heliclar®, Maclar®, Monoclarium® en diverse generische middelen
<i>Clopidogrel</i>	Plavix® en diverse generische middelen
<i>Co-trimoxazol</i>	Bactrim®
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa®
<i>Denosumab</i>	Prolia®, Xgeva®
<i>Digoxine</i>	Lanoxin®
<i>Donepezil</i>	Aricept® en diverse generische middelen
<i>Duloxetine</i>	Yentreve®, Cymbalta® en diverse generische middelen
<i>Efavirenz</i>	Stocrin® en diverse generische middelen
<i>Escitalopram</i>	Sipralexa® en diverse generische middelen
<i>Exenatide</i>	Bydureon®, Byetta®
<i>Febuxostat</i>	Adenuric®
<i>Fluoxetine</i>	Prozac®, Fluoxone®, Fontex® en diverse generische middelen
<i>Fluvoxamine</i>	Floxyfral® en diverse generische middelen
<i>Glibenclamide</i>	Daonil®, Euglucon®
<i>Gliclazide</i>	Uni Diamicon®, Uni Gliclazide® en diverse generische middelen
<i>Glimepiride</i>	Amaryl® en diverse generische middelen
<i>Glipizide</i>	Glibenese®, Minidiab®
<i>Glycopyrronium</i>	Seebri® (monocomponent), Ultibro® (vaste associatie met LABA)
<i>Levofloxacin</i>	Tavanic® en diverse generische middelen
<i>Liraglutide</i>	Victoza®
<i>Memantine</i>	Ebixa® en diverse generische middelen
<i>Metformine</i>	Glucophage®, Metformax® en diverse generische middelen
<i>Metronidazol</i>	Flagyl®
<i>Olanzapine</i>	Zyprexa® en diverse generische middelen
<i>Paroxetine</i>	Seroxat® en diverse generische middelen
<i>Quetiapine</i>	Seroquel® en diverse generische middelen
<i>Risperidon</i>	Risperdal® en diverse generische middelen
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®
<i>Sertraline</i>	Serlain® en diverse generische middelen
<i>Spirolacton</i>	Aldactone® en diverse generische middelen
<i>Tiotropium</i>	Spiriva®
<i>Tramadol</i>	Contramal®, Dolzam® en diverse generische middelen
<i>Umeclidinium</i>	Incruse® (monocomponent), Anoro® (vaste associatie met LABA)
<i>Venlafaxine</i>	Efexor® en diverse generische middelen

Hoofredactie: G. Vandermeiren

Eindredactie: N. Reusens

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; fax 09 265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 18, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

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

Website: www.formularium.be

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

Referenties Geneesmiddelenbrief mei 2015

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33, Aug 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035.
2. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=overbruggen>.
3. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68, Sep 18. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
4. Xue H, Lu Z, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub2.
5. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Jr., et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691-700, May 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0289.
6. Anonymous. Discontinuing statins in palliative-care patients. *Drug Ther Bull* 2015;53:64.
7. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=deprescribing>.
8. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=advance+care>.
9. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015, May 4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143.
10. Anonymous. Digoxin linked to increased mortality risk? *Drug Ther Bull* 2015;53:76.
11. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451.
12. Anonymous. Another review of digoxin and mortality risk. *Drug Ther Bull* 2015;53:123-4. DOI: 10.1002/14651858.cd011448.
13. Bogaert M. Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie of hartfalen? *Minerva online* 2015, December 17.
14. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-20, Dec 17. DOI: 10.1001/jama.2014.15690.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73, Feb. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
16. Anonymous. Reassessing treatments for neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2015;53:40.
17. BCFI. Aanpak van neuropatische pijn. *Transparantiefiche* 2014.
18. Rédaction Prescrire. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Dodéine, dihydrocodéine, tramadol: pas moins de risques qu'avec la morphine. *La Revue Prescrire* 2015;35:831-8.
19. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183. DOI: 10.1136/bmj.h4183.
20. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580. DOI: 10.1136/bmj.h4580.
21. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010640. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2.
22. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8, Jun 27. DOI: 10.1056/NEJMoa012877.
23. Zuern CS, Geisler T, Lutinsky N, et al. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010;125:e51-4, Feb. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.016.

24. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17, Nov 11. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
25. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000248. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248.
26. Gass ML, Maki PM, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause* 2015;22:685-6, Jul. DOI: 10.1097/GME.0000000000000491.
27. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002;288:321-33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
28. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *Jama* 2002;288:49. DOI: 10.1001/jama.288.1.49.
29. Beral V, Collaborators MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Neurol* 2003;362:419-27.
30. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-20, Apr 7. DOI: 10.1001/jama.291.13.1610.
31. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. 2016.
32. Rédaction Prescrire. Déno-sumab (Prolia) et osteoporose masculine: à écarter chez les hommes comme chez les femmes. *La Revue Prescrire* 2015;35:806.
33. Bischoff-Ferrari HA, Meyer O. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: is this all we need to know? *Ann Intern Med* 2014;161:755-6, Nov 18. DOI: 10.7326/M14-1942.
34. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
35. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport 2014, November 27.
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
37. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
38. Anonymous. Modest effect of tight glycaemic control for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2015;53:86. DOI: 10.1002/14651858.
39. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.
40. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016.
41. Snoeck-Stroband JB, Schermer TR, Van Schayck CP. NHG-Standaard COPD Huisarts en Wetenschap 2015;58:198-211.
42. MHRA. Tiotropium delivered via Respimat compared with Handihaler: no significant difference in mortality in TIOSPIR trial Drug Safety Update 2015, February 12.
43. Anonymous. MHRA advice on tiotropium. *Drug Ther Bull* 2015;53:51.
44. Wong EHC, Porter JD, Edwards MR, et al. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:657-70. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70107-9.
45. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.

46. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94, Oct 2. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
47. Mclvor RA, Tunks M, Todd DC. COPD. *BMJ Clin Evid* (online) 2011.
48. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:2047-60. DOI: 10.2106/JBJS.N.00743
49. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37-44, Jan. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
50. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74:851-8, May. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
51. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
52. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c4675-c. DOI: 10.1136/bmj.c4675.
53. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006077. DOI: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
54. Anonymous. Limited evidence that allopurinol prevents gout attacks. *Drug Ther Bull* 2015;53:4-5.
55. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A Randomized Trial of Epidural Glucocorticoid Injections for Spinal Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2014;371:11-21, Jul 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1313265.
56. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *The Lancet Neurology* 2015;14:1171-81. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00258-6.
57. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903, Mar 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.
58. Rédaction Prescrire. Anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer : que penser de l'essai dit Domino ? *La Revue Prescrire* 2014;366.
59. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
60. Nederland Z. *Farmacotherapeutisch Kompas*. 2016, March 31.
61. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43, Oct 19. DOI: 10.1001/jama.294.15.1934.
62. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, et al. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med* 2015;128:418-25 e5, Apr. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.046.
63. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban: ruptures spléniques spontanées. *Revue Prescrire* 2015;35:105.
64. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban: atteintes hépatiques. *La Revue Prescrire* 2015;35:432.
65. Redaction Prescrire. Coloscopies de dépistage: ne pas négliger les risques. *Revue Prescrire* 2015;35:453.
66. Rédaction Prescrire. Gliptines, exénatide, liraglutide: "obstructions intestinales". *La Revue Prescrire* 2015;35:665.
67. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
68. Rédaction Prescrire. Neuroleptiques dits atypiques chez des patients âgés: insuffisances rénales aiguës. *La Revue Prescrire* 2015;35:430.
69. Rédaction Prescrire. Venlafaxine et risque cardiaque. *Revue Prescrire* 2005;25:105.
70. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;123:247-65. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01599.x.

71. MHRA. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation. Drug Safety Update 2011, December 12.
72. Rédaction Prescrire. Venlafaxine: plus dangereuse que la plupart des antidépresseurs dits sélectifs. *La Revue Prescrire* 2015;35:906-10.
73. Linde K, Sigterman K, Kriston L, et al. Effectiveness of Psychological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:56-68, Jan. DOI: 10.1370/afm.1719.
74. Rédaction Prescrire. Fluoroquinolones et suicides. *Revue Prescrire* 2015;35:828.
75. Rédaction Prescrire. Métronidazole: troubles psychotiques ajoutés dans les RCP et les notices. *Revue Prescrire* 2015;35:15.
76. Rédaction Prescrire. Olanzapine: glaucomes. *Revue Prescrire* 2015;35:665.
77. Rédaction Prescrire. Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2015;35:271-4.
78. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2014, Nov 3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5398.
79. Anonymous. Bleeding risk with dabigatran compared with warfarin. *Drug Ther Bull* 2015;53:1.
80. Chang H, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585. DOI: doi: 10.1136/bmj.h1585.
81. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857. DOI: 10.1136/bmj.h1857.
82. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8, Aug. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr077.
83. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:43-51. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70213-x.
84. EMA. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. EMA/217862/2015 2015.
85. Makam AN, John Boscardin W, Miao Y, et al. Risk of Thiazide-Induced Metabolic Adverse Events in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2014, May 13. DOI: 10.1111/jgs.12839.
86. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:214-22, Aug. DOI: 10.1038/clpt.2010.74.
87. Parekh TM, Raji M, Lin YL, et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med* 2014;174:1605-12, Oct 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3293.
88. Brouwer TF, Walker RG, Chapman FW, et al. Association Between Chest Compression Interruptions and Clinical Outcomes of Ventricular Fibrillation Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation* 2015;132:1030-7, Sep 15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014016.
89. Romley JA, Gong C, Jena AB, et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015;351:h6223. DOI: 10.1136/bmj.h6223.