

Polyfarmacie en aangepast voorschrijfgedrag

1 VERANTWOORDING EN ACHTERGROND

In februari 2011 verscheen een Geneesmiddelenbrief over 'Keuzes bij de medicamenteuze behandeling als deel van advance care planning in woon- en zorgcentra'¹. De aanleiding tot die brief was onder meer de groeiende belangstelling voor een 'bedachtzaam' geneesmiddelengebruik bij een oude, fragiele populatie. In de voorbijgaande jaren is hiervoor de aandacht niet verminderd, wel in tegendeel: in de medische literatuur verschijnen meer en meer artikelen waarin deze problematiek aan bod komt. De redactie van het WZC-Formularium en de daaraan verbonden Geneesmiddelenbrief ziet het als haar opdracht om hierin een duidelijk standpunt in te nemen en voorstellen te doen om aan ongewenst geneesmiddelengebruik een halt toe te roepen bij onze doelgroep bij uitstek: ouderen die verblijven in een woon- en zorgcentrum. We willen zoeken naar een manier om levensverwachting en -kwaliteit, de last die comorbiditeit met zich meebrengt,

de doelstellingen van de behandeling en de verwachtingen van de patiënten (en zorgverleners) te verzoenen met de voor- en nadelen van een medicamenteuze behandeling².

Ofschoon veel chronisch gebruikte geneesmiddelen een uitgesproken gunstig effect kunnen hebben op de levensverwachting en levenskwaliteit, is het niet zinvol dat, in tegenstelling tot wat vaak wordt beweerd, heel wat geneesmiddelen levenslang worden ingenomen. Ook blijkt dat het principe van 'treat-to-target' door middel van een 'agressieve' behandeling voor een oudere populatie bij aandoeningen zoals bv. diabetes en hypertensie eerder schadelijk dan gunstig is. De eventuele voordelen van een langdurige medicamenteuze behandeling dienen te worden bekeken in de klinische en sociale context van deze behandeling. D.w.z. dat bepaalde behandelingen prioriteit moeten krijgen en andere gewoon kunnen worden stopgezet, al dan niet gebruikmakend van een afbouwschema³. Onder andere op die wijze kan men komen tot een gepast voorschrijfgedrag of 'appropriate prescri-

bing'. Gepast voorschrijven houdt in dat de potentiële voordelen van een behandeling in een bepaalde constellatie groter zijn dan de potentiële nadelen. Dit moet de achtergrond zijn van elke farmacotherapeutische behandeling.

2 OUDEREN: EEN KWETSBARE GROEP GEBRUIKERS VAN VEEL GENEESMIDDELEN

Aangezien bij ouderen het risico op ongewenste effecten groter is⁴, is zorgvuldig voorschrijven voor deze populatie essentieel. Ouderen zijn ook de grootste gebruikers van geneesmiddelen en polyfarmacie komt frequent voor⁵. Ongepast voorschrijfgedrag of 'inappropriate prescribing' is dan ook bij de behandeling van veel ouderen een courant gegeven dat aanleiding geeft tot een belangrijke, vaak vermijdbare morbiditeit^{6,7} en mortaliteit⁸. Volgens een onderzoek waarbij geneesmiddelengebruik werd beoordeeld gebruik makend van de Beers-, STOPP- en START-criteria (zie lager)

krijgen 18% tot 50% van de ouderen in eerstelijnssetting ongepaste geneesmiddelen voorgeschreven (of noodzakelijke middelen niet voorgeschreven)⁹. Een Australische studie kon aantonen dat over een periode van 5 jaar 1 op 4 ouderen wordt gehospitaliseerd wegens aan geneesmiddelen gerelateerde problemen¹⁰. Ook blijkt dat 1 op de 3 personen die 5 of meer geneesmiddelen inneemt jaarlijks een aan geneesmiddelen gerelateerd ongewenst effect vertoont, waarvan ruim een kwart vermijdbaar zou zijn¹¹.

Bij ouderen komen meerdere elementen samen: multimorbiditeit en daaraan verbonden polyfarmacie, verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten (door farmacodynamische wijzigingen en farmacokinetische veranderingen, o.a. door verminderde nier- en leverfunctie), het vóórkomen van vaak ernstiger aandoeningen en dit alles verbonden aan een korte levensverwachting. Niet minder belangrijk is de bijna systematische afwezigheid van ouderen in gerandomiseerd onderzoek¹², waardoor het zeer moeilijk is te oordelen over het reële nut van een (nieuw) geneesmiddel voor een oudere populatie. Het blijft verbazing wekken dat diegenen die de onderzochte geneesmiddelen het meest waarschijnlijk toegediend zullen krijgen systematisch uit onderzoek worden geweerd¹³. Ook uit de studies, waarbij specifiek een oudere populatie wordt onderzocht, worden meestal die personen gesloten die comorbiditeit vertonen. Een illustratie hiervan is de HYVET-studie bij 80-plussers¹⁴ waarbij personen met bv. een matige nierinsufficiëntie niet werden opgenomen. De prevalentiecijfers van matige nierinsufficiëntie bij 80-plussers lopen uiteen maar bedragen minstens 30%¹⁵. Het noodgedwongen extrapoleren van resultaten van onderzoek bij een jongere populatie, waarbij dus vaak ook personen met comorbiditeit worden geweerd, leidt tot moeilijk te verdedigen implicaties

op farmacotherapeutisch gebied voor een oudere, fragiele populatie. Rigoreus toepassen van praktijkrichtlijnen kan ongewild polyfarmacie tot gevolg hebben die de eventuele voordelen zoals die in de richtlijnen zijn vooropgesteld kan ongedaan maken.

3 KWALITEITSCRITERIA

Er worden pogingen gedaan om ongepast voorschrijven te vermijden. Dit kan bv. gebeuren door het beoordelen van de geschiktheid ('appropriateness') van elk geneesmiddel op basis van criteria (zoals in de Medication Appropriateness Index [MAI])¹⁶. Hierbij wordt onder meer indicatie, contra-indicatie, dosering en wijze van toediening onder de loep genomen, net als de kostprijs en de duur van de behandeling. Ook wordt er nagegaan of er geen sprake is van dubbele therapie. Hoe hoger de score, des te minder is het geneesmiddel geschikt. De ACOVE-criteria (Assessing care of the vulnerable elder)¹⁷ proberen dan weer de levenskwaliteit van fragiele oudere te peilen, waarbij ook medicatiegebruik één van de beoordeelde kwaliteitsindicatoren is.

Daarnaast zijn er zogenaamde expliciete criteria terug te vinden in de lijsten zoals voorgesteld door Beers en medewerkers¹⁸, in de STOPP-checklist en START-criteria¹⁹, de French panel consensus list²⁰, e.d.m.²¹ In 2011 kwamen onderzoekers tot een totaal van 14 verschillende lijsten met criteria²². Los van het gegeven dat er op de inhoud van elk van die criteria en lijsten kritiek mogelijk is en ook geuit wordt, is het merkwaardig dat er een gebrek aan uniformiteit is in de voorgestelde criteria, hoewel ze alle op nagenoeg dezelfde methode zijn tot stand gebracht. Ook is het tot op heden onduidelijk in welke mate het opvolgen en toepassen van deze criteria gunstig is voor de gezondheidstoestand (zowel in kwalitatieve als kwantitatieve zin) van de betrokken patiënten²³. Overigens

zijn de expliciete lijsten van geneesmiddelen geen van alle volledig toepasbaar in België, omdat verscheidene van de in die lijsten opgenomen middelen in België niet (meer) beschikbaar zijn²⁴. Dat mag echter geen reden zijn om ze in hun geheel overboord te gooien.

4 WAAROM GENEESMIDDELENINNAME STOPZETTEN?

In tegenstelling tot de afspraken gemaakt binnen het gegeven van advance care planning, is deprescribing of het stoppen met bepaalde geneesmiddelen een beslissing die te allen tijde kan genomen worden, los van eventueel eerder gemaakte afspraken. Het doel waarvoor geneesmiddelen worden gebruikt kan in de loop van de tijd veranderen of moet worden bijgesteld in functie van leeftijd, verwachte levensduur en veranderde levensomstandigheden²⁵.

Er is aangetoond dat het toedienen van bepaalde geneesmiddelen kan gestopt worden zonder dat dit significant effect heeft op de klinische uitkomst²⁶. In het bijzonder worden voor het afbouwen en stoppen van geneesmiddelen met een werkzaamheid op het centrale zenuwstelsel, zoals benzodiazepines, antidepressiva, antipsychotica allerhande initiatieven genomen en afbouwschema's voorgesteld²⁷.

De keuze welke geneesmiddelen het best worden voortgezet en welke mogen worden gestopt (of eventueel toegevoegd!) zou idealiter op harde evidentie moeten steunen, ware het niet dat de harde bewijskracht hiervoor grotendeels ontbreekt²⁸.

Waarom het gebruik van een geneesmiddel stopzetten? Hiervoor kunnen, zeker voor een oudere populatie, verschillende redenen aangehaald worden: het optreden van storende ongewenste effecten bv. door langdurig gebruik van bepaalde middelen, de afwezigheid van een correcte indica-

tie of een verandering in de toestand waardoor de oorspronkelijke indicatie niet meer geldt of van ondergeschikt belang is, het opstarten van een meer geschikt middel of van een nieuw middel waardoor ontoelaatbare interacties kunnen optreden, slecht (bv. door gebrekkige compliance) of verkeerd gebruik van de geneesmiddelen, buitensporige kosten voor patiënt en/of gemeenschap bij gebruik van dure middelen met twijfelachtige winst voor gezondheid of levenskwaliteit. Daarnaast kunnen uit farmacovigilantiegegevens ongewenste effecten aan het licht komen die de balans voordeel/nadeel op een negatieve wijze blijken te beïnvloeden. Uiteraard moeten ook de afspraken die gemaakt werden in het kader van advance care planning nagekomen worden en kan ook dit met een afbouw van de medicamenteuze behandeling gepaard gaan.

5 WELKE GENEESMIDDELEN STOPZETTEN?

Voor het afbouwen en/of stoppen van geneesmiddelen moet dezelfde zorgvuldigheid in acht worden genomen als bij het opstarten ervan. Dit wil zeggen dat in eerste instantie moet worden nagegaan of en welke geneesmiddelen zouden kunnen of moeten gestopt worden. Vervolgens kan het betrokken middel worden vermindert of gestopt, in overleg met de patiënt en in afspraak met de verzorgenden. Tot slot is het op basis van de informatie die door de behandelend arts wordt gegeven onder meer de taak van de verzorgenden om attent te zijn voor verschijnselen die zouden kunnen wijzen op ontwenningssverschijnselen (bv. angstaanvallen bij stoppen van hypnotica) of op het heroptreden van de onderliggende aandoeningen (bv. tachycardie bij stoppen van een bètablokker) of eventueel het verschijnen van nieuwe symptomen of klachten (bv. nausea of zwakte bij stoppen van corticosteroiden).

Bij het beslissen welke geneesmiddelen voor stopzetten in aanmerking komen kan rekening worden gehouden met comorbiditeit en de daarbij horende polyfarmacie. De (farmacokinetische) eigenschappen van de bewuste geneesmiddelen en de problemen die hieruit kunnen voortvloeien voor een oudere populatie en tot slot de leeftijd (en bij uitbreiding een realistische levensverwachting) kunnen eveneens een beslissende rol spelen²⁹.

Het is niet altijd voor de hand liggend om het gebruik van bepaalde geneesmiddelen te stoppen. Toch zijn er geneesmiddelen waarmee probleemloos kan gestopt worden bv. omdat ze geen bewezen nut (meer) hebben bij langdurig gebruik en evenmin een klinisch probleem kunnen veroorzaken bij abrupt onderbreken (bv. stoppen met clopidogrel na kortstondig gebruik n.a.v. het plaatsen van een stent. In dit concreet geval is ook de terugbetaling slechts voor die korte periode toegestaan.).

Stoppen van de ene dag op de andere is eveneens perfect mogelijk voor geneesmiddelen waarbij effecten op lange termijn worden beoogd in het kader van preventie (statines, bisfosfonaten, ...). Bij die middelen is een beperkte levensverwachting een belangrijke factor die het besluit tot stopzetten kan beïnvloeden. In dit verband zijn de gegevens van een klein observationeel onderzoek bij patiënten die in een palliatieve eenheid werden gevolgd misschien indicatief en tegelijk schrijnend voor wat nog te vaak gebeurt: 1 week voor het overlijden kreeg één derde van de patiënten nog aspirine toegediend en ruim één vierde een statine³⁰.

Bij andere middelen treedt na min of meer langdurig gebruik gewenning op waardoor stopzetten een omslachtig en langdurig proces kan zijn. Het is daarom aangewezen om slechts na zorgvuldig overwegen dit soort geneesmiddelen op te starten en na zo kort mogelijke tijd stop te zetten. Het klassieke voorbeeld is het

gebruik van benzodiazepines. Ook voor antidepressiva kan stopzetten problematisch zijn. Ook hier worden ontwenningssverschijnselen beschreven, waardoor (traag) afbouwen aangewezen is³¹.

Een belangrijke voorwaarde om tot het stopzetten van medicatie over te gaan is dat behandelend(e) arts(en) én de andere zorgverleners kunnen aanvaarden dat het stoppen van geneesmiddelen een gunstige maatregel kan zijn. Een andere voorwaarde is dat de patiënt hiervan wordt op de hoogte gebracht³². Dit getuigt van een oprechte bezorgdheid voor het welzijn van en optimale zorg voor deze patiënt. Recent onderzoek laat blijken dat de meeste patiënten die veel geneesmiddelen innemen helemaal niet weigerachtig staan tegenover een poging om hun geneesmiddelengebruik te reduceren³³.

6 EEN VOORSTEL OM TE WERK TE GAAN IN DE DAGELIJKE PRAKTIJK

Er is gewerkt aan een zoveel als mogelijk op evidentie gebaseerde methode om potentieel ongepaste geneesmiddelen te identificeren en er vervolgens ook mee te stoppen³⁴.

- 1 Gestart wordt met het *oplijsten van alle geneesmiddelen* die worden ingenomen. Dit is doorgaans geen probleem voor geïnstitutionaliseerde ouderen, maar soms problematisch bij thuiswonende ouderen die zelf hun geneesmiddelengebruik beheren. Immers sommige middelen (bv. OTC-producten, fytotherapeutische middelen) worden niet als geneesmiddelen aanzien. Een lijst onderverdeeld op basis van aandoening per fysiologisch systeem (bv. cardiovasculair, gastro-enterologisch, neurologisch enz.) werkt vaak zeer verhelderend. Hierdoor komt bv. soms dubbelgebruik van middelen aan het licht.

- 2 Verder worden die *patiënten met een hoger risico* geïdentificeerd: dit zijn de 75-plussers, gebruikers van meer dan 8 verschillende geneesmiddelen en gebruikers van wat men als ‘hoog-risico’ geneesmiddelen beschouwt (alle anti-coagulantia, digoxine, middelen die werken op het centrale zenuwstelsel zoals opioïden, antidepressiva, neuroleptica, benzodiazepines en aanverwante middelen, middelen met anticholinerge eigenschappen, NSAID's, hypoglykemiërende sulfamiden). Goed overleg met de verzorgenden, die vaak een beter zicht hebben op het dagelijks functioneren van de patiënt, zal mede bepalen in hoeverre de noodzaak tot het aanpassen of stoppen van specifieke medicamenteuze behandelingen aan de orde is.
- 3 Tevens probeert men een schatting te maken van de *levensverwachting*. Dit blijkt in de praktijk, zoals elke clinicus weet, een zeer moeilijke oefening. Zogenaamde ‘lifespan calculators’ zijn weinig betrouwbaar. Een uitzondering kan misschien gemaakt worden voor de frail elderly. Deze beantwoorden aan een klinisch beeld waarvan drie of meer van de volgende criteria aanwezig zijn: ongewild gewichtsverlies, zelf aangegeven uitputting, lage stapnelheid en geringe lichamelijke activiteit³⁵. Voor deze populatie, die een belangrijke deel uitmaakt van de bewoners van woon- en zorgcentra, is een hulpmiddel (SHARE-FIt) uitgewerkt die een voorspelling van de mortaliteit probeert te maken^{36,37}. De doelgroep zijn kwetsbare maar nog ambulante ouderen. De tool is vrij beschikbaar via het internet³⁸. Voor de dagelijkse praktijk is het nut naar ons oordeel eerder gering. De clinicus zal zich vooral moeten laten leiden door zijn/haar kennis en ervaring om een realistische schatting te maken van de levensverwachting. Nochtans is deze factor belangrijk en soms doorslaggevend bij de beslissing om het toedienen van één of ander geneesmiddel stop te zetten.
- 4 Sterk verbonden met een beperkte levensverwachting is het vastleggen van de *therapeutische doelstellingen*. Indien de levensverwachting korter is dan twee jaar (een arbitrair gekozen grens) lijkt behoud van functioneren en levenskwaliteit primordiaal. Hier is geen plaats meer voor behandelingen die een op langere termijn strikt preventief karakter hebben (statines, bisfosfonaten, aspirine, ...). Anders gezegd kunnen geneesmiddelen waarvan het effect zich pas begint af te tekenen na de nog te verwachten levensduur best worden stopgezet. Dit is geen eenvoudige oefening, want noch de te verwachten levensduur (zie hoger) noch de zin van een aanhoudende behandeling zijn eenvoudig te bepalen.
- 5 Het lijkt evident na te gaan of voor de lopende behandelingen *nog geldende indicaties* aanwezig zijn. Het naast elkaar leggen van de medicatielijst en de verschillende diagnoses is hiervoor een eenvoudig hulpmiddel. Ook is het geen overbodige moeite om bij die gelegenheid ook de juistheid van de oorspronkelijke diagnose te verifiëren. Zo blijkt uit cross-sectioneel onderzoek dat bv. voor de diagnoses hartfalen, ziekte van Parkinson of depressie bij ouderen vaak geen hard bewijs voor handen is, terwijl er toch een behandeling wordt voor gegeven^{39,40}.
- 6 Een volgende stap is het *afwegen van de mogelijke nadelen* ten opzichte van de te verwachten voordelen van elk individueel geneesmiddel. Het opmaken van een rangorde van de verschillende geneesmiddelen, gaande van ‘onmisbaar’ afdalend tot eventueel nuttige middelen kan zinvol zijn. Zo kunnen middelen waarvan een onmiddellijk gunstig effect kan worden verwacht (bv. analgetica) de rangorde aanvoeren. Ook de middelen die een levensbedreigende maar behandelbare oorzaak bestrijden (bv. antibiotica bij een pneumonie of bronchodilatoren bij een astmatische crisis) zullen hoog in de lijst terug te vinden zijn. Laag gequoteerd zijn dan weer die middelen met een groot potentieel aan ongewenste effecten zeker als er ook een evenwaardige niet-medicamenteuze therapie bestaat (voorbeeld: kinesitherapie i.p.v. NSAID's voor rugklachten).
- 7 Ook een ranglijst van middelen op basis van mogelijke nadelen kan richtinggevend werken. Hiervoor kunnen de hoger vernoemde criteria (Beers, STOPP enz.), met al hun inherente beperkingen (zie hoger), van pas komen. Hier kan men rekening houden met het geneesmiddel als dusdanig maar ook met de dosering en wijze van toediening (en de belasting die daarmee gepaard gaat), of ook met de mate waarin een omslachtige monitoring van een specifieke medicamenteuze behandeling een vereiste is. Ook de kostprijs kan een rol spelen. Met dit alles raken we van nabij het nut van een op toepasbare evidentie gebaseerd formularium.
- 8 Belangrijk is het in kaart brengen van geneesmiddelen die werden opgestart om de ongewenste effecten van een ander middel te bestrijden (de ‘voorschrijfcascade’), waarbij het onontbeerlijk karakter van het eerste middel in vraag kan gesteld worden.
- 9 Uiteindelijk kan op basis van al het voorgaande *beslist worden welke middelen voor stoppen in aanmer-*

king komen. Deze beslissing komt er na overleg met de patiënt en/of zijn/haar vertegenwoordiger, omdat het motiveren van een mogelijke verandering in de behandeling tot een correcte arts-patiënt relatie hoort. Het is meer dan wenselijk om ook overleg te plegen met de direct betrokken verzorgenden. Hun hulp zal bij het opvolgen van het verder klinisch verloop zonder (of na aanpassing) van één of meerdere geneesmiddelen onmisbaar zijn.

We zijn van oordeel dat de hierboven vermelde stapsgewijze aanpak een realistische en niet al te tijdrovende manier kan zijn om ongeschikt medicatiegebruik in beeld te brengen en te bestrijden. We pleiten voor een systematisch en kritisch herevalueren van de medicamenteuze behandeling bij de oudere en broze populatie, zoals die in de Woon- en Zorgcentra⁴¹.

Het voorschrijfgedrag van veel huisartsen is sterk beïnvloed door adviezen vanuit de tweede lijn. Dan gaat het bv. niet alleen over het gebruik van merkgeneesmiddelen i.p.v. generische middelen, maar ook over het preferentieel gebruik van 'nieuwe' middelen waarover vaak nog onvoldoende

bewijskracht inzake werkzaamheid of veiligheid op langere termijn is verzameld. De huisarts wacht dan de soms ondankbare taak om hierover met de tweede lijn in discussie te gaan om op basis van gefundeerde argumenten en liefst in samenspraak met de patiënt en of zijn vertegenwoordiger tot een meer rationeel geneesmiddelengebruik te komen. Op basis van dezelfde wetenschappelijke evidentie streeft een arts uit de tweede lijn dezelfde doelen na (namelijk de levenskwaliteit en levensverwachting verbeteren) als de arts uit de eerste lijn, maar zal hiervoor andere middelen inzetten. De huisarts zal meer geneigd zijn, steunend op een grondige kennis van de toestand in de ruimere zin van de patiënt, zich in de plaats van zijn/haar patiënt te plaatsen en de haalbaarheid en zin van sommige onderzoeken en behandelingen vanuit die optiek te evalueren, ook weer met 'het beste' als doel voor zijn/haar patiënt. Daarom zal de eerstelijnsarts vaker zoeken naar een aanpak waarbij de wenselijkheid en praktische haalbaarheid van een bepaalde behandeling de voorkeur geniet boven het eventuele mogelijk louter theoretische voordeel. Het WZC-Formularium kan hierbij een richtinggevend instrument zijn.

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website:

www.formularium.be

ERRATUM

*In de Nederlandstalige versie van onze vorige geneesmiddelenbrief over NOA's is een vervelende fout geslopen. Er stond: "indien deze patiënten goed geregeld zijn met warfarine, is er momenteel een reden om naar een NOA over te schakelen". Dit moest natuurlijk "indien deze patiënten goed geregeld zijn met warfarine, is er momenteel **geen** reden om naar een NOA over te schakelen". Onze excuses voor de verwarring.*

KORT NIEUWS

STOPPEN MET ANTIPSYCHOTICA

Patiënten met dementie hebben vaak gedragsproblemen (agitatie, agressie, hallucinaties, angst, apathie, depressie, illusies, roepen,...). Deze gedragingen kunnen een extra belasting zijn voor de verzorgers. Dikwijls worden antipsychotica aangewend om deze problemen te bestrijden. En eenmaal de patiënten antipsychotica toegediend krijgen, worden deze doorgegeven uit vrees dat bij stoppen de gedragsproblemen terug zouden komen of terug verergeren.

Een Cochrane review¹ onderzocht of het mogelijk is om antipsychotica, voorgeschreven bij gedragsproblemen bij dementie, kunnen gestopt worden, zonder dat hierdoor problemen ontstaan. De auteurs vonden 9 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trials (7 bij geïnstitutionaliseerde patiënten, 1 bij ambulante patiënten en 1 bij zowel geïnstitutionaliseerde als ambulante patiënten).

De primaire uitkomstmaten waren het succesvol stoppen met antipsychotica (d.w.z. in de studie blijven zonder verder antipsychoticagebruik) en het optreden van neuropsychiatrische symptomen. In 8 van de 9 trials was er geen significant verschil in de primaire uitkomstmaten. In een trial² bij patiënten die succesvol gereageerd hadden op risperidon was er een verhoogde kans op het terugkomen van de gedragsproblemen. Dat is een toename van de 'neuropsychiatric inventory' score, (een gevalideerde vragenlijst), met meer dan 30% (HR = 1,94; 95% CI 1,09 – 3,45 op 4 maanden; p = 0,004).

Omdat er verschillende uitkomstmaten werden gebruikt in de geselecteerde studies, konden de resultaten van slechts 2 studies gepoold worden.

Er was geen significant verschil tussen de groep waarbij gestopt werd met antipsychotica en de groep die deze middelen verder gebruikte.

In een trial³ was er een niet-significante toename in mortaliteit bij de patiënten die antipsychotica bleven gebruiken op 12 maanden. Deze toename werd wel significant 3 jaar na de randomisatie, maar er is onzekerheid omtrent antipsychotica gebruik in de follow-up periode.

Men kon geen verbetering aantonen op de cognitie of de psychomotorische toestand.

Deze review toont aan dat een poging tot stoppen met antipsychotica bij deze populatie te verantwoorden is.

- 1 Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
- 2 Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507.
- 3 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8:151-7.

MOET MEN ZORGVERLENERS VACCINEREN TEGEN INFLUENZA TER BESCHERMING VAN DE BEWONERS?

Het nut van het vaccineren van zorgverleners in woon- en zorgcentra tegen influenza om de bewoners beter te beschermen tegen deze infectie en de complicaties ervan, staat nog steeds ter discussie en wordt nog onderzocht. Op basis van studies met een hoog risico op bias, kwam een Cochrane review¹ in 2010 tot de conclusie dat het vaccineren van het verzorgend personeel in woon- en zorgcentra de incidentie van griepachtige symptomen en de mortaliteit van de bewoners vermindert, op voorwaarde dat ook de bewoners het vaccin kregen. Op basis van dergelijke evidentie lijkt de vaccinatie kosteneffectief².

Een literatuuronderzoek uit 2011 toonde aan dat we over te weinig gegevens beschikken om te kunnen besluiten of de incidentie van bevestigde influenza onder de verzorgenden lager is of niet³.

De auteurs van de recent (2013) geupdate Cochrane review⁴ vonden slechts 3 RCT's (5869 deelnemers) met voor hen bruikbare gegevens. Deze 3 studies onderzochten dezelfde populatie (personen van minstens 60 jaar en langdurig geïnstitutionaliseerd), met gelijkaardige interventies en uitkomstmaten. Informatie over het al dan niet respecteren van de blinding ontbrak in deze studies, de rapportering van de resultaten is vaak onvolledig en andere risico's van bias zijn aanwezig. Zo werd bv. slechts 2/3 van het personeel gevaccineerd in de vaccin-groep en de helft van het personeel in de groep die geen vaccin kreeg (performance bias). De meta-analyse leverde geen bewijs voor het nut van vaccinatie van het personeel

voor het aantal bewezen influenza-gevallen of voor de preventie van de complicaties (lage luchtweginfecties, hospitalisaties, overlijden) bij bewoners. De publicaties bevatten geen informatie over andere co-interventies zoals het systematisch wassen van de handen, het dragen van gezichts-maskers, de vroegtijdige opsporing van bewezen influenzagevallen, quarantaine, uitstellen van nieuwe opnames, toedienen van antivirale middelen, verwijdering van verzorgers met influenza of griepachtige symptomen. Het absentisme op het werk van deze gevaccineerde verzorgers werd niet onderzocht.

Dit nieuwe literatuuronderzoek toont aan dat er een gebrek is aan onderzoek van goede methodologische kwaliteit, ondanks de frequentie van het probleem.

Personen werkzaam in de gezondheidssector die in rechtstreeks contact komen met personen uit groep 1 (waaronder alle 65-plussers en alle personen die in een instelling opgenomen zijn) behoren tot één van de groepen waarvoor de Hoge Gezondheidsraad een influenzavaccinatie aanbeveelt. Bij gebrek aan studies beschikken wij niet over evidentie voor het nut van deze vaccinatie ter bescherming van WZC-bewoners, noch voor het nut om het te associëren met andere preventieve of therapeutische maatregelen.

- 1 Thomas RE, Jefferson T, Lasser son TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub3
- 2 Anonymous. Seasonal flu vaccination for healthcare workers? *Drug Ther Bull* 2010;48:122-5.
- 3 Ng AN, Lai CK. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *J Hosp Inf* 2011;79:279-86.

- 4 Thomas RE, Jefferson T, Lasser son TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD005187. DOI:10.1002/14651858.CD005187.pub4.

CLOPIDOGREL TOEVOEGEN AAN ASPIRINE NA MINEUR CVA OF TIA?

Zoals vermeld staat in het WZC-Formularium zijn t.o.v. placebo anti-aggregantia, waaronder acetylsalicylzuur¹, werkzaam in de preventie van ernstige vasculaire gebeurtenissen na een CVA². Een behandeling met acetylsalicylzuur voorkomt per jaar ongeveer 10 recidieven, 3 myocardinfarcten en 6 overlijdens per 1000 patiënten³.

De combinatie clopidogrel + acetylsalicylzuur is tot op heden niet aangewezen in de secundaire preventie na een CVA^{4,5}. Er is geen bijkomend gunstig effect op het optreden van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, maar wel een verhoogd risico van belangrijke bloedingen⁶⁻⁹.

Een nieuwe RCT¹⁰ onderzocht het nut van deze combinatie na een acuut mineur CVA of na een TIA bij 5170 patiënten (gemiddelde leeftijd van 62 jaar). De behandeling werd gestart binnen de 24 uur na het incident. Alle patiënten kregen 75 tot 300 mg 'open label' aspirine op dag 1. Eén groep kreeg de combinatiebehandeling gedurende 21 dagen (300mg clopidogrel op dag 1 en nadien 75 mg per dag + 75 mg/d aspirine van dag 2 tot dag 21) en vervolgens alleen clopidogrel tot dag 90. In de andere groep kregen de patiënten 75 mg aspirine van dag 2 tot dag 90. Voor het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, het optreden van CVA binnen de 90 dagen, bleek de combinatie werkzamer dan aspirine alleen: HR van 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,81, $p < 0,001$. Op vlak van

veiligheid was er noch een verschil voor de matige of ernstige bloedingen (0,3% in beide groepen) noch voor hemorragisch CVA (0,3% in beide groepen).

Analyse van het optreden van CVA binnen de 90 dagen toonde dat het verschil gezien werd in de eerste dagen en vervolgens in een strikt parallelle wijze evolueerde. De exact toegediende dosis aspirine op dag 1 wordt niet beschreven. Op basis van de verkregen gegevens kan een effect gerelateerd aan een verschil in ladingsdosis aspirine niet worden uitgesloten. Het is ook mogelijk dat de ladingsdosis clopidogrel werkzaam is en niet de combinatie clopidogrel + aspirine [21 van de 90 dagen!].

Opvallend is de gemiddelde leeftijd (62 jaar) van de patiënten in deze studie die dus een lager bloedingsrisico hebben dan een oudere populatie. Het bloedingsrisico met de combinatie werd enkel onderzocht na 21 dagen.

De opzet van deze studie laat niet toe om een uitspraak te doen over de relatieve waarde (met name de werkzaamheid in de preventie van recidieven en veiligheid) van een combinatie van aspirine (75 mg/d) en clopidogrel (75 mg/d) versus aspirine alleen in de weken die volgen op een CVA of een TIA.

- 1 Alhusban A, Fagan SC. Secondary prevention of stroke in elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:143-52.
- 2 Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *BMJ Clinical Evidence* 2010;03:207. Search Date February 2009. <http://clinicalevidence.bmj.com>
- 3 Rédaction Prescrire. Prévention cardiovasculaire après un accident vasculaire cérébral ischémique. Idées-Forces tirées de la revue Prescrire jusqu'au n°341 (mars 2012). <http://www.prescrire.org>
- 4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment,

- investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. *SIGN* Publication 108, December 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.
- 5 Adams RJ, Albers G, Alberts MJ et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.
 - 6 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
 - 7 Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4:73-5. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=984>.
 - 8 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 - 9 Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5:76-9. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=1126>.
 - 10 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al for the CHANCE investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013 ;369 :11-19.

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: R. Mersch

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

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

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

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

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

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

Website: www.formularium.be

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



1. Anonymous. Keuzes bij de medicamenteuze behandeling als deel van advance care planning in woon- en zorgcentra. *Geneesmiddelenbrief* februari 2011. www.farmaka.be
2. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
3. Alexander GC, Sayla MA, Holmes HM et al. Prioritizing and stopping prescription medicines. *MAJ* 2006;174:1083-4.
4. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:121-6.
5. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
6. Leendertse AJ. Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport november 2006. Universiteit Utrecht.
7. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
8. Lau DT, Kasper JD, Potter De et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.
9. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936-47.
10. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalization in Australia: an opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care* 2012;24:239-49.
11. Hanlon JT, Schmader KE, Koronowski MJ et al. Averse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-8.
12. McMurdo M. Clinical research must include more older people. *BMJ* 2013;346:f3899/ Van Spall HG, Toren A, Kiss A et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals. *JAMA* 2007;297:1233-40.
13. McMurdo M. Clinical research must include more older people. *BMJ* 2013;346:f3899.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-89.
15. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies: systematic review. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117#B23>.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
17. Wenger NS, Shekelle PG and The ACOVE investigators. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE Project overview. *Ann Intern Med* 2001;135:642-6.
18. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicite criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
19. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
20. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725-31.
21. Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the Beers criteria: a comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother* 2010;44:1968-75.
22. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä S-L et al; Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1521-30.
23. Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:947-57.
24. Dalleur O, Boland B, Spinewine A. 2012 Updated Beers criteria: greater applicability in Europe? *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2188-9.
25. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-8.

26. Iyer S, Naganathan V, MacLachlan AJ et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
27. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003;169:1015-20.
28. Alexander GC, Sayla MA, Holmes HM et al. Prioritizing and stopping prescription medicines. *CMAJ* 2006;174:1083-4.
29. Bain KT, Holmes HM, Beers M et al. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication- us process. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1946-52.
30. McLean S, Sheehy-Skeffington B, O'Leary N et al. Pharmacological management of co-morbid conditions at the end of life: is less more? *Ir J Med Sci* DOI 10.1007/s11845-012-0841-6.
31. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs* 2007;67:1657-63.
32. Ostini R, Desley H, Jackson C et al. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. *J Man Care Pharm* 2012;18:68-72.
33. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I et al. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding Polypharmacy and willingness to deprescribe. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1508-14.
34. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
35. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
36. Romero-Ortuno R. The Frailty Instrument for primary care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe predicts mortality similarly to a frailty index based on comprehensive geriatric assessment. doi: 10.1111/j.1447 - 0594.2012.00948.x.
37. Romero-Ortuno R, Kenny RA. The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing* 2012;41:684-9.
38. <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57/additional>
39. Owen A, Cox S. Diagnosis of heart failure in elderly patients in primary care. *Eur J Heart Fail* 2001;3:79-81.
40. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999 ;28:99-102.
41. <http://medischcontact.artsennet.nl/nieuws-26/archief-6/tijdschriftartikel/124003/stapeling-medicijnen-bij-ouderen-aangepakt.htm>