

Kritische analyse van de lijst STOPP versie 2, criteria voor potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij ouderen: volledige versie

INLEIDING

In een vorig nummer van de Geneesmiddelenbrief ([nr. 3 van september 2014](#)) hebben we uitgebreid uitgelegd dat er verschillende lijsten met expliciete criteria bestaan van geneesmiddelen die ofwel best vermeden worden bij ouderen omwille van gebrek aan werkzaamheid of hoger risico van ongewenste effecten, ofwel geneesmiddelen die men juist niet mag vergeten voor te schrijven omwille van hun potentieel belang. Voor deze beide domeinen, de lijst STOPP versie 2 en de lijst START versie 2, is er in België veel aandacht. In de geneesmiddelenbrief van september 2014 stelden we reeds dat deze lijsten zijn samengesteld op basis van consensus door experts (Delphi-methode na opzoeking in de literatuur). Het blijft belangrijk de betrouwbaarheid en toepasbaarheid ervan te beoordelen in een kritische analyse volgens

een beter gevalideerde methodologie in evidence-based medicine (zie beschrijving in het Formularium Ouderen-zorg).

Wij publiceren hier onze analyse van de lijst *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* (STOPP) versie 2, criteria voor potentieel ongeschikte geneesmiddelen voor oudere patiënten.

De STOPP-criteria zijn ingedeeld volgens fysiologisch stelsel.

Wij hebben voor elk criterium de door de auteurs gegeven referenties geanalyseerd en vergeleken met onze referenties, afkomstig van onze continue update voor het Formularium Ouderen-zorg.

Voor elk criterium van de lijst vindt u:

- de beschrijving van het criterium (door ons vertaald) zoals geformuleerd door de auteurs, de door

de auteurs gegeven referenties;

- de commentaar van de redactie van Farmaka over dit item met, indien nodig, andere (meer recente) referenties;

- ten slotte wordt een beoordeling gegeven over het nut/de toepasbaarheid van het criterium zoals geformuleerd, over het niveau van bewijskracht, eventueel ook of het om de naleving van de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product, de wetenschappelijke bijsluiter) van het geneesmiddel gaat.

N.B.

1. De in België niet gecommercialiseerde geneesmiddelen (als specialiteit of als magistrale bereiding), werden uit de lijsten verwijderd.

2. Wij spreken van «hard bewijs» bij resultaten afkomstig van minstens één RCT of een meta-analyse van goede methodologische kwaliteit. Voor de ongewenste effecten vormen eensluitende studies over zeer aanzienlijke populaties eveneens een hard bewijs.

Het is potentieel **ongepast** de volgende geneesmiddelen bij ouderen van 65 jaar en ouder voor te schrijven en te gebruiken.

Sectie A: Indicatie van de geneesmiddelen

A1 Elk voorgeschreven geneesmiddel zonder op bewijs gebaseerde klinische indicatie.
Geen referenties (self-evident)

A2 Elk geneesmiddel dat langer dan de goed gedefinieerde aanbevolen behandelingsduur wordt voorgeschreven.
Geen referenties (self-evident)

A3 Elk dubbel voorschrift van geneesmiddelen uit eenzelfde geneesmiddelenklasse, bijvoorbeeld gelijktijdig 2 NSAID's, SSRI's, lisdiuretica, ACE-inhibitoren of anticoagulantia; men moet de optimalisatie van monotherapie met één geneesmiddelenklasse beoordelen alvorens een nieuw geneesmiddel te overwegen¹⁻³.

1. Olsson J, Bergman A, Carlsten A, Oké T, et al. Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. Clin Drug Investig 2010;30:289-300.

2. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, et al. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. Ann Pharmacother 2009;43:36-44.

3. Laurier C, Moride Y, Kennedy WA. Health survey data on potentially inappropriate geriatric drug use. Ann Pharmacother 2002;36:404-9.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De referenties zijn deze van enquêtes in Zweden, de Verenigde Staten, Quebec.

Het principe om de werkzaamheid van monotherapie te beoordelen alvorens naar polytherapie over te schakelen, kan als «goede medische praktijkvoering» worden bestempeld.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Laag niveau van bewijskracht.

Criterium overeenstemmend met goede praktijkvoering (sterke professionele consensus).

Sectie B: Cardiovasculair stelsel

B1 Digoxine bij hartfalen met normale systolische ventrikelfunctie: geen duidelijk bewijs van voordeel^{1,2}.

1. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.

2. Cheng JW, Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:233-49.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De omschrijving hartfalen met 'bewaarde' ejectiefractie verdient de voorkeur boven de term 'normale' ejectiefractie.

In tegenstelling tot de situatie van hartfalen met verminderde ejectiefractie, is er in deze indicatie (hartfalen met bewaarde ejectiefractie), voor geen enkel geneesmiddel een valide bewijs van werkzaamheid¹.

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. Domus Medica SSMG 2011.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium: geen bewijs van nut en geen aanbeveling steunend op voldoende bewijskracht (RCT's, meta-analyses) in de praktijkrichtlijnen.

B2 Verapamil of diltiazem bij hartfalen NYHA-klasse III of IV: risico op verergering van hartfalen^{1,2}.

1. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004;164:709-20.

2. Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43:171-96.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De Belgische praktijkrichtlijn over hartfalen¹ geeft een meer gedetailleerde lijst van gecontra-indiceerde geneesmiddelen bij hartfalen. Deze lijst is afkomstig van een oudere referentie². De richtlijn benadrukt onder meer het gevaar van niet-vaatselectieve calciumantagonisten (verapamil, diltiazem). Daarnaast wijst de richtlijn op een mogelijk risico met amlodipine³.

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. Domus Medica SSMG 2011.

2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. Clinical guideline 95, 2007.

3. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022-31.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium is terecht, zinvol (voldoende bewijs uit observationele studies en farmacologische kennis over ongewenste effecten) en nuttig. De lijst zou uitgebreid kunnen worden naar andere geneesmiddelen bij hartfalen.

B3 Bètablokker in combinatie met verapamil of diltiazem: risico op atrioventriculair blok^{1,2}.

1. Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. Angiology 1995; 46: 517-9.

2. Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, Ben-Ami H. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 556-9.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Deze interactie tussen beide geneesmiddelenklassen is goed beschreven in de SKP's van de verschillende betrokken geneesmiddelen en treedt niet alleen bij ouderen op.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium is terecht, zinvol (voldoende bewijs) en nuttig.

B4 Bètablokker bij bradycardie (< 50 slagen/min), atrioventriculair blok type II of volledig atrioventriculair blok: risico op volledig atrioventriculair blok, asystolie¹.

1. British National Formulary, No. 61, March 2011, p. 97.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Deze contra-indicatie is goed beschreven in de SKP's van de verschillende betrokken geneesmiddelen en treedt niet alleen bij ouderen op.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium op basis van farmacologische argumenten en geregistreerde contra-indicaties in de SKP's.

B5 Amiodaron als eerste keuze voor een antiaritmische behandeling bij supraventriculaire tachyarritmie: verhoogd risico op ongewenste effecten versus bètablokkers, digoxine, verapamil of diltiazem^{1,2}.

1. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166:719-28.

2. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009; 30:1245-53.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

In het onderdeel van het Formulier Ouderenzorg over voorkamerfibrillatie maken we een onderscheid tussen frequentiecontrole (rate control), waarvoor een bètablokker (metoprolol) wordt geselecteerd, en ritmecontrole (rhythm control), die de tussenkomst van een specialist vereist en waarvoor we dus geen geneesmiddel selecteren.

De ongewenste effecten van amiodaron zijn veel zorgwekkender dan die van andere therapeutische keuzes. Dronedaron moet eveneens worden afgewezen omwille van deze ongewenste effecten (onder andere verhoogde totale en cardiovasculaire mortaliteit¹). De vermelde geneesmiddelen (bètablokkers, digoxine, verapamil of diltiazem) zijn daarom niet noodzakelijk de eerste keuzes (zie precieze indicatie).

1. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607-13.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven.

B6 Lisdiureticum als eerstekeuzebehandeling van hypertensie: veiliger en werkzamer alternatieven beschikbaar^{1,2}.

1. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens* 2011; 13:639-43.

2. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40. Erratum in: *BMJ* 2004; 328:926.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

In de Belgische richtlijn over hypertensie¹ (De Cort Domus Medica 2009) wordt een thiazidediureticum (chloortalidon) als eerste keuze aanbevolen. Dit is ook de keuze in het Formulier Ouderenzorg.

Chloortalidon en thiazidediuretica verliezen hun diuretisch effect bij een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min (SKP). Lisdiuretica (bumetanide, furosemide, torasemide), met een meer uitgesproken maximaal natriuretisch effect, bewaren hun werkzaamheid in deze situatie.

1. De Cort T, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering : Hypertensie. Domus Medica SSMG 2009.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven.

- B7 Lisdiureticum voor een enkeloedeem zonder klinisch biochemisch of radiologisch bewijs van hartfalen, van leverinsufficiëntie, van nefrotisch syndroom of van nierinsufficiëntie: het hoger leggen van de onderste ledematen en/of het dragen van een steunverband is gewoonlijk meer geschikt^{1,2}.**

1. Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. J Am Med Dir Assoc 2013;14:437-42.

2. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. Expert Opin Drug Saf 2010;9:243-57.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Het gaat inderdaad om een niet te verdedigen gebruik van een diureticum buiten indicatie (off-label).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium: gebruik van een geneesmiddel buiten de indicatie vermeld in de SKP wordt afgeraden; goede medische praktijkvoering.

- B8 Thiazidediureticum bij significante hypokaliëmie ($K < 3,0 \text{ mmol/l}$, $< 3 \text{ mEq/l}$), hyponatriëmie ($Na < 130 \text{ mmol/l}$, $< 130 \text{ mEq/l}$) hypercalciëmie (gecorrigeerde calciëmie $> 2,65 \text{ mmol/l}$, $> 10,6 \text{ mg/dl}$) of bij voorgeschiedenis van jicht: hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en jicht kunnen verergeren door een thiazidediureticum^{1,2}.**

1. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens 2011;13:639-43.

2. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. J Clin Epidemiol 1997;50:953-9.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De SKP van chloortalidon vermeldt als contra-indicaties ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min}$), elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie) en symptomatische hyperuricemie (voorgeschiedenis van jicht of urinezuurstenen).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

- Terecht en zinvol criterium omdat het eraan herinnert geen geneesmiddel buiten geregistreerde indicatie in de SKP te gebruiken en met respect voor de contra-indicaties en voorzorgen vermeld in deze SKP; goede medische praktijkvoering.
- Voor jicht en hyperuricemie: een verhoging van het urinezuurgehalte in het bloed lokt niet noodzakelijk jichtaanvallen uit¹. Een verhoogd urinezuurgehalte kan als een relatieve contra-indicatie beschouwd worden. Wanneer een jichtaanval optreedt bij gebruik van een thiazidediureticum moet men een therapeutisch alternatief overwegen.

1. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am J Med 1987;82:421-6.

B9 Lisdiureticum voor de behandeling van hypertensie in geval van urinaire incontinentie: mogelijke verergering van de incontinentie¹⁻³.

1. Ekundayo OJ. The association between overactive bladder and diuretic use in the elderly. *Curr Urol Rep* 2009; 10:434-40.
2. Ekundayo OJ, Markland A, Lefante C, et al. Association of diuretic use and overactive bladder syndrome in older adults: a propensity score analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49:64-8.
3. Finkelstein MM. Medical conditions, medications, and urinary incontinence. Analysis of a population-based survey. *Can Fam Physician* 2002;48:96-101.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

In het hoofdstuk Urogenitaal systeem van het Formularium Ouderenzorg geven we een lange lijst met de geneesmiddelen die urinaire incontinentie kunnen uitlokken of verergeren, met verwijzing naar de Transparantiefiche van het BCFI over «De aanpak van urinaire incontinentie»¹. Lisdiuretica, die een snelle blaasvulling induceren, worden vermeld als bijzonder risicohoudend op dit vlak. Urinaire incontinentie is een factor die het valrisico bij ouderen in de hand werkt. Het gebruik van een (lis)diureticum kan dit risico nog verhogen².

1. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Aanpak van urine-incontinentie. Transparantiefiche 2011.
2. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs *J Am Geriatr Soc* 1999;47:40-50.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering.

B10 Centraalwerkende antihypertensiva (o.a. methyldopa, clonidine, moxonidine), behalve duidelijke intolerantie of gebrek aan werkzaamheid van andere klassen antihypertensiva: centraalwerkende antihypertensiva worden doorgaans minder goed verdragen door ouderen dan door jongere personen^{1,2}.

1. Potter JF. Hypertension. In: *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine & Gerontology*, 6th edition, Churchill Livingstone, 2003, p. 403.
2. Khindri S, Jackson S. Hypertension. In: *Prescribing for Elderly Patients*, S. Jackson, P. Jansen, A. Mangoni, eds., Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2009, pp. 97-8.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Het Formularium Ouderenzorg stelt dat centraalwerkende antihypertensiva (en alfablokkers) een zeer beperkte plaats hebben in de behandeling van hypertensie en selecteert geen enkel geneesmiddel.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven.

B11 ACE-inhibitoren of sartanen (alias angiotensinereceptorantagonisten) bij patiënten met hyperkaliëmie¹⁻³.

1. Izzo JL Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Clin Hypertens 2011; 13:667-75.
2. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1959-66.
3. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch Intern Med 1998;158:26-32.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Hyperkaliëmie wordt vermeld in de "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen" van de SPK van de ACE-inhibitoren en de sartanen. De kaliumplasmaconcentraties en de creatinineklaring moeten nauwgezet gevolgd worden, vooral bij patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min.

In het Formularium Ouderenzorg wordt aanbevolen om het kaliumgehalte te bepalen vóór en na het opstarten van de behandeling; vervolgens wordt monitoring van de kaliëmie en van de creatininemie om de 4 tot 6 maanden aanbevolen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op de naleving van de gebruiksvoorzorgen van het geneesmiddel.

B12 Aldosteronantagonisten (spironolacton, eplerenon) gelijktijdig met andere kaliumsparende geneesmiddelen (ACE-inhibitor, sartaan, amiloride, triamteren) zonder monitoring van de kaliëmie: risico op gevaarlijke hyperkaliëmie (> 6,0 mmol/l, > 6,0 mEq/l); regelmatige monitoring van de kaliëmie, meer bepaald om de 6 maanden¹⁻⁵.

1. Bauersachs J, Fraccarollo D. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. Minerva Cardioangiol 2003;51:155-64.
2. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalaemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. Postgrad Med J 2010;86:136-42.
3. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. BMJ 2003;327:147-9.
4. Marcy TR, Ripley TL. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. Am J Health Syst Pharm 2006; 63:49-58.
5. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, Francis GS. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. Mayo Clin Proc 2005; 80:1623-30.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Eplerenon, in België niet terugbetaald, wordt niet geselecteerd in het Formularium Ouderenzorg. Voor spironolacton, geselecteerd als 6^{de} stap¹ in de behandeling van matig tot ernstig hartfalen (NYHA III et IV), worden de contra-indicaties (hyperkaliëmie, hyponatriëmie, ernstige nierinsufficiëntie) vermeld in de SKP (en in het Formularium Ouderenzorg) evenals de ongewenste effecten en de (geneesmiddelen)interacties.

1. Van Royen P, Chevalier P, Dekeulenaer G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. Domus Medica SSMG 2011.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op de naleving van de gebruiksvoorzorgen van het geneesmiddel.

B13 Fosfodiësterase-type 5-remmers (sildenafil, tadalafil, vardenafil) bij ernstig hartfalen gekenmerkt door hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg), of bij behandeling met nitraten voor angor: risico op cardiovasculaire collaps^{1,2}.

1. British National Formulary, No. 61, March 2011, p. 516.

2. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1855-60.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Het nut van fosfodiësterase-type 5-remmers (sildenafil, tadalafil, vardenafil) wordt niet besproken in het Formularium Ouderenzorg.

De risico's opgenomen in dit criterium van STOPP worden vermeld in de SKP's van deze geneesmiddelen, die herinneren aan het cardiovasculaire risico verbonden aan een seksuele activiteit, het bloeddrukverlagende effect van nitraten versterkt door fosfodiësterase-type 5-remmers, de lagere werkzaamheid van deze geneesmiddelen bij ouderen en het gebrek aan gegevens bij sommige risicopopulaties (na een infarct of recent CVA, hypotensie).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op de naleving van de gebruiksvoorzorgen van het geneesmiddel.

Sectie C: Antiaggregantia/anticoagulantia

C1 Acetylsalicylzuur op lange termijn in een dosis > 160 mg per dag: verhoogd bloedingsrisico, geen bewijs van hogere werkzaamheid^{1,2}.

1. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? Am J Med 2006;119:198-202.
2. Fisher M, Knappertz V. The dose of aspirin for the prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Curr Med Res Opin 2006;22:1239-48.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- In het Formularium Ouderenzorg wordt acetylsalicylzuur in lage dosis (80 tot 100 mg/d) aanbevolen in geval van angor, na een niet-hemorragisch CVA of TIA en in geval van perifeer arterieel lijden. Men moet hieraan toevoegen: na een infarct¹ en na een acuut coronair syndroom in het algemeen², punten die in het Formularium Ouderenzorg niet besproken werden.
- Een dagelijkse dosis van 75 tot 100 mg acetylsalicylzuur is aanbevolen, deze dosis is even werkzaam als hogere doses en geeft minder risico op gastro-intestinale ongewenste effecten³.

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-2619.
2. Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014;35:2541-2619.
3. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233-43.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium (hard bewijs) maar te hoge drempel, die naar 100 mg teruggebracht moet worden.

C2 Aspirine bij voorgeschiedenis van peptisch ulcus zonder gelijktijdige toediening van een PPI: risico op recidief van peptisch ulcus¹⁻³.

1. Yeomans ND. Reducing the risk of gastroduodenal ulcers with a fixed combination of esomeprazole and low-dose acetyl salicylic acid. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:447-55.
2. Burness CB, Scott LJ. Acetylsalicylic acid/esomeprazole fixed-dose combination. Drugs Aging 2012;29:233-42.
3. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. Expert Opin Drug Saf 2011;10:45-54.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het lijkt ons moeilijk een duidelijk uitgesproken stelling in te nemen over dit punt, zoals hier geformuleerd.
- Er zijn momenteel onvoldoende argumenten om de systematische associatie van een maagbeschermer aan te bevelen bij gebruik van aspirine in lage dosis, behalve bij patiënten die eerder een maagbloeding hebben ontwikkeld bij een behandeling met laaggedoseerd acetylsalicylzuur. In deze situatie is de combinatie van aspirine en PPI superieur aan de vervanging van aspirine door clopidogrel om het recidiefrisico te voorkomen¹.
- Prodigy² beveelt in de aanbevelingen voor het voorschrijven van NSAID's aan om een PPI toe te voegen aan een lage dosis aspirine (alleen gebruikt of in combinatie met clopidogrel, ticagrelor of prasugrel), overeenstemmend met de aanbeveling voor de NSAID's, in de volgende formulering: bij personen met een hoog risico op ongewenste gastro-intestinale effecten (bijvoorbeeld bij voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding) kan bijkomende maagbescherming geïndiceerd zijn. In de Verenigde Staten wordt deze aanbeveling (die de voorkeur krijgt boven het overschakelen op clopidogrel) sinds 2008³ gegeven op basis van klinische studies. Deze aanbeveling werd in 2012 bevestigd⁴.
- Men moet ook wel rekening houden met de gekende risico's op ongewenste effecten bij het langdurige gebruik van PPI's (zie hoofdstuk Gastro-intestinaal stelsel van het Formularium Ouderenzorg).

1. HAS. Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation 7 janvier 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf

2. Prodigy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues : Last revised in January 2013.

3. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118(18):1894-909.

4. Eikelboom, J.W., Hirsh, J., Spencer, F.A. et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-base Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl), e89S-e119S.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Dit item is onderwerp van discussie in de huidige formulering. Een formulering «acetylsalicylzuur bij voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding zonder gelijktijdige toediening van een PPI: recidiefrisico» zou meer aanvaardbaar zijn. Nadere gegevens in functie van de dosis aspirine (en de behandelingsduur) zouden noodzakelijk zijn.

C3 Acetylsalicylzuur, clopidogrel, dipyridamol, vitamine K-antagonist, directe trombine-inhibitor (dabigatran) of factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) bij bestaand significant bloedingsrisico (niet-gecontroleerde ernstige hypertensie, hemorragische diathese, recente significante spontane bloedingen): hoog bloedingsrisico^{1,2}.

1. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med. 2011;124:111-4.

2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De vermelde referenties verantwoorden niet de formulering van dit item. De CHA₂DS₂-VASc-score is geen gevalideerde score om een bloedingsrisico in te schatten, in tegenstelling tot de HAS-BLED-score¹. De HAS-BLED-score werd opgesteld om het bloedingsrisico bij behandeling met een vitamine K-antagonist bij voorkamerfibrillatie te beoordelen en is niet bedoeld om bij een patiënt het mogelijke gebruik van een VKA uit te sluiten, maar wel om de mogelijke voorzorgsmaatregelen te bepalen.
- Een score van bloedingsrisico bij gebruik van acetylsalicylzuur ten opzichte van cardiovasculair risico, evenals het verwachte voordeel van toevoeging van een PPI aan acetylsalicylzuur, is beschikbaar op een site van de universiteit van Saragossa². De epidemiologische gegevens die geleid hebben tot de bepaling van deze score zijn niet op deze site beschikbaar, maar wel in een naslagpublicatie³. Wij merken op dat de auteurs voor het bloedingsrisico in het hogere gastro-intestinale stelsel 4 situaties met verschillend risico definiëren: geen voorgeschiedenis van ulcus, voorgeschiedenis van hogere gastro-intestinale pijn/dyspepsie, voorgeschiedenis van ongecompliceerd ulcus, voorgeschiedenis van gecompliceerd ulcus.
- Voor de directe trombine-inhibitoren (dabigatran) en de factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban, apixaban) willen wij erop wijzen dat er momenteel geen monitoring mogelijk is en dat er geen antidotum bestaat in geval van bloeding.
- Daarentegen vermelden de SKP's van de verschillende vermelde geneesmiddelen (onder meer) als contra-indicatie:
 - Acetylsalicylzuur: klinische situaties met bloedingsrisico, hemorragische diathese.
 - Clopidogrel: evolutief hemorragisch letsel zoals gastroduodenaal ulcus of intracraniele bloeding.
 - Dipyridamol: als enige contra-indicatie: overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de excipiëntia.
 - Warfarine: hemorragische diathese, niet-gecontroleerde hypertensie.
 - Apixaban, dabigatran en rivaroxaban: klinisch significante evolutieve bloeding.

1. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than the CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2013;62:2199-204.

2. <http://www.asariskcalculator.com>

3. Lanas A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator--a tool to aid clinicians in practice. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:738-48.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Dit item is onderwerp van discussie in de huidige formulering omwille van zijn vaagheid.

In geval van (klinisch significante evolutieve) bloeding zet een goede medische praktijkvoering ertoe aan om deze geneesmiddelen niet voor te schrijven.

In geval van risico moet de verhouding tussen verwachte voordelen en risico's worden afgewogen.

C4 Acetylsalicylzuur plus clopidogrel in de secundaire preventie na een CVA, behalve indien bij de patiënt een coronaire stent werd geplaatst, of de patiënt in de 12 vorige maanden een acuut coronair syndroom heeft vertoond of een hooggradige carotisstenose vertoont: geen bewijs van meerwaarde versus clopidogrel in monotherapie¹⁻⁵.

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.

2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-17.

3. Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009;103:1107-12.

4. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD005158.

5. Fares RR, Lansing LS, Gallati CA, Mousa SA. Antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in vascular diseases: clinical evidence for and against the combination. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:377-86.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De vraag is niet duidelijk gesteld: de echte vraag heeft betrekking op het nut om clopidogrel aan acetylsalicylzuur toe te voegen na een CVA, waarbij acetylsalicylzuur steeds een eerste keuze is.

- De MATCH-studie¹ liet zien dat de toevoeging van acetylsalicylzuur aan clopidogrel bij patiënten met hoog risico, die recent een ischemisch CVA of een TIA hadden doorgemaakt, het aantal majeure vasculaire events niet significant vermindert, maar wel het risico op een majeure of levensbedreigende bloeding verhoogt.
- In de CHARISMA-studie² (35,5% van de patiënten na een CVA/TIA), vermeld als referentie, werd geen winst vastgesteld voor de associatie ten opzichte van acetylsalicylzuur alleen, maar daarentegen een verhoogd bloedingsrisico met de associatie.
- Meerwaarde van deze associatie wordt enkel gezien bij patiënten die in de vorige 12 maanden een acuut coronair syndroom hebben vertoond, al dan niet met het plaatsen van een endoprothese³.
- Voor (hooggradige) carotisstenose geven de auteurs geen enkele precieze referentie. In twee studies^{4,5} leverde de combinatie van clopidogrel + acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur alleen slechts winst op de beeldvormingscriteria. De klinische relevantie van deze winst moet nog bewezen worden.

C5 Acetylsalicylzuur in combinatie met een vitamine K-antagonist, een directe trombine-inhibitor (dabigatran) of een factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) bij een patiënt met chronische voorkamerfibrillatie: geen meerwaarde voor de toevoeging van acetylsalicylzuur^{1,2}.

1. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-73.

2. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-86.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De toevoeging van een antiaggregans aan warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie levert volgens verschillende studies onvoldoende winst op, maar leidt daarentegen tot een hoger bloedingsrisico¹.
- Een meer recente cohortstudie² bevestigt een verhoogd bloedingsrisico wanneer een antiaggregans (acetylsalicylzuur of clopidogrel) gecombineerd wordt met een vitamine K-antagonist in een populatie patiënten die zowel voorkamerfibrillatie als stabiele coronaire ischemie vertonen.

1. Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.

2. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129 :1577-85.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium (hard bewijs). Dit item over acetylsalicylzuur is ook geldig voor clopidogrel in dezelfde combinaties.

C6 Antiaggregantia toegevoegd aan een vitamine K-antagonist, aan een directe trombine-inhibitor (dabigatran) of aan een factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) bij patiënten met een stabiele coronaire, cerebrovasculaire of perifeer arteriële aandoening: geen meerwaarde van bitherapie^{1,2}.

1. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.

2. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-36.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het Formularium Ouderenzorg bespreekt het gebruik van anticoagulantia in geval van *stabiele coronaire pathologie* niet. In de recente Europese richtlijnen wordt dit type behandeling niet vermeld¹.
- Bij patiënten *na een CVA maar zonder voorkamerfibrillatie* leveren de vitamine K-antagonisten geen winst op ten opzichte van acetylsalicylzuur voor de preventie van een

trombo-embolisch recidief; zij houden daarentegen een verhoogd risico op ernstige ongewenste effecten in^{2,3}. De nieuwe orale anticoagulantia (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) hebben momenteel geen plaats in de secundaire preventie van CVA⁴. Bij patiënten die een (al dan niet traumatische) intracranieële bloeding hebben doorgemaakt, verhoogt een behandeling met vitamine K-antagonisten het recidiefrisico⁵.

- In geval van *perifeer arterieel lijden* toont behandeling met heparine, LMWH of oraal anticoagulans geen winst voor claudicatio intermittens, maar wel een hoger risico op majeure bloeding, in het bijzonder met de orale anticoagulantia⁶.
- Het verhoogde (hemorragische) risico in geval van combinatie van één van deze anticoagulantia met een antiaggregans is daarentegen duidelijk bewezen.

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

2. Lip G, Kalra L. Stroke : secondary prevention. BMJ Clinical Evidence March 2010.

3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2011;42:227-76.

4. RIZIV. Consensusvergadering: Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Juryrapport, mei 2012.

5. Poli D, Antonicci E, Dentali F, Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. Neurology. 25;82:1020-6.

6. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD001999. DOI: 10.1002/14651858.CD001999.pub2.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Onvolledig criterium wat betreft het nut van een behandeling met een anticoagulans voor de beschreven stabiele aandoeningen.

Terecht en zinvol criterium voor het risico gerelateerd aan de combinatie van een antiaggregans met een anticoagulans.

C7 Ticlopidine in alle situaties: clopidogrel en prasugrel hebben een vergelijkbare werkzaamheid, met hardere bewijzen en minder ongewenste effecten^{1,2}.

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2011;42:227-76.

2. Porto I, Giubilato S, De Maria GL, Biasucci LM, Crea F. Platelet P2Y₁₂ receptor inhibition by thienopyridines: status and future. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:1317-32.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Ticlopidine heeft een ongunstige baten/risicoverhouding en wordt niet langer in het Formularium Ouderenzorg opgenomen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van verschillende therapeutische alternatieven.

C8 Vitamine K-antagonist, directe trombine-inhibitor (dabigatran) of factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) gedurende > 6 maanden voor een eerste diepe veneuze trombose zonder blijvende verantwoordelijke risicofactor (bijvoorbeeld trombofilie): geen enkel bewezen bijkomend voordeel^{1,2}.

1. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60.

2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2Suppl): e419S-94S.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Zoals vermeld in het Formularium Ouderenzorg ligt de behandelingsduur + secundaire preventie van DVT zonder vastgestelde uitlokkende factor niet vast.
- Een review van de Cochrane Collaboration¹ toont geen significant verschil tussen beide mogelijkheden van behandelingsduur (3 maanden of minstens 6 maanden) voor de mortaliteit (maar wel voor de incidentie van majeure bloedingen). De meeste praktijkrichtlijnen bevelen een behandelingsduur van 6 maanden aan².
- Voor de (acute) behandeling en de preventie (middellange en langdurige behandeling³) van recidieven van veneuze trombo-embolie is het riskant conclusies te trekken over het nut van de nieuwe orale anticoagulantie (NOAC's) voor (zeer) oude personen op grond van de momenteel gepubliceerde studies voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie. Deze studies gebeurden immers bij patiënten met een jongere gemiddelde leeftijd (54-57 jaar), die dus ook minder comorbiditeit vertoonden, en die globaal een geringer bloedingsrisico hebben vergeleken met de doorsnee populatie oudere patiënten.
- Wij selecteren geen enkel NOAC in deze indicatie in het Formularium Ouderenzorg.

1. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art.No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.

2. SIGN. Prevention and management of venous thromboembolism. Guideline 122, 2010.

3. RIZIV. Consensusvergadering: Preventie en behandeling van veneuze trombo-embolieën. Juryrapport, november 2013.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium (harde bewijzen).

C9 Vitamine K-antagonist, directe trombine-inhibitor (dabigatran) of factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) gedurende > 12 maanden voor een eerste longembolie zonder blijvende verantwoordelijke risicofactor (bijvoorbeeld trombofilie): geen enkel bewezen bijkomend voordeel¹.

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2Suppl): e419S-94S.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- In het Formularium Ouderenzorg wordt voor langdurige preventie van trombo-embolie geen enkel onderscheid gemaakt tussen longembolie en diepe veneuze trombose.
- Dit onderscheid wordt evenmin gemaakt in het juryrapport van de consensusvergadering van het RIZIV ¹over «Preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie».
- In de bewijsvoering van de in 2012 gepubliceerde richtlijnen in CHEST (zie referentie) wordt vermeld (pagina e473S) dat er één enkele studie werd uitgevoerd voor een langdurige behandeling met VKA na een longembolie. Alle patiënten kregen eerst 3 maanden een VKA. Bij een longembolie veroorzaakt door een tijdelijke factor bedroeg de verlenging van de behandeling 3 maanden versus stopzetting; bij een niet-uitgelokte longembolie bedroeg de verlenging 6 maanden. De verlenging was werkzaam ten opzichte van placebo, maar voortzetting langer dan 3 maanden kon de frequentie van de recidieven niet verminderen bij stopzetting van de behandeling².

1. RIZIV. Consensusvergadering: Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Juryrapport, november 2013.

2. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003;139:19-25.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Deels terecht en zinvol criterium. Voor de VKA's beschikken we niet over gegevens over meer dan 9 maanden behandeling in totaal.

Voor de NOAC's hebben we (in follow-up studies met 1/3 patiënten met een eerste longembolie) gegevens voor 3 tot 12 maanden en in één studie gegevens tot 16 maanden¹ voor dabigatran, de enige uitbreidingsstudie met een vergelijking ten opzichte van een actieve behandeling (warfarine).

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18.

C10 NSAID's in combinatie met een vitamine K-antagonist, een directe trombine-inhibitor (dabigatran) of factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban): risico op majeure gastro-intestinale bloeding^{1,2}.

1. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. QJM 2003;96:513-20.

2. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf 2005;4:157-69.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Deze interacties en dit risico zijn vermeld in de SKP's van de verschillende betrokken geneesmiddelen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium op basis van een goed gebruik van de geneesmiddelen (naleving van de SKP).

C11 NSAID's in combinatie met een antiaggregans zonder profylactische behandeling met een PPI: verhoogd risico op peptisch ulcus¹⁻³.

1. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.

2. Nardulli G, Lanas A. [Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants]. Gastroenterol Hepatol 2009; 32:36-43.

3. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly-risk factors and prevention strategies. Drugs Aging 2007;24:815-28.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Hoewel deze combinatie van een maagzuursecretieremmer met bitherapie NSAID/aspirine werkzaam is gebleken, moet men toch nadenken over de keuze tussen een PPI en een H2-antihistaminicum (ranitidine)¹
- evenals over de toe te dienen dosis van een PPI, over de (absolute?) noodzaak van een combinatie NSAID/aspirine voor de betrokken patiënt.

Voor de preventieve behandeling van een gastroduodenaal ulcus en gastroduodenale ulceratie te wijten aan NSAID's is het aanbevolen een PPI toe te dienen gedurende de volledige behandelingsduur bij risicopatiënten (onder meer ouderen > 65 jaar, patiënten met NSAID + acetylsalicylzuur²).

1. Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection, and benefit-risk. Pain Pract 2014;14:378-95.

2. RIZIV. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca. Juryrapport, november 2004.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item met onduidelijk nut: de vaststelling van een combinatie van een NSAID met acetylsalicylzuur is een eerste «red flag». Indien deze combinatie essentieel is voor de patiënt, is de toevoeging van een PPI aanbevolen.

Sectie D: Centraal zenuwstelsel en psychotrope geneesmiddelen

D1 Tricyclische antidepressiva (TCA's) in geval van dementie, geslotenhoekglaucoom, hartgeleidingsstoornis, prostatisme of voorgeschiedenis van urineretentie: risico op verergering van deze aandoeningen¹⁻⁵.

1. Tricyclic and related antidepressant drugs. British National Formulary, No. 61, BMJ Group & Pharmaceutical Press, March 2011, p. 233.
2. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. J R Soc Med 2000; 93:457-62.
3. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. Drug Saf 2008;31:373-88.
4. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. Drugs Aging 2009;26:997-1012.
5. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. Drug Saf 2003;26:749-67.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Dit risico wordt vermeld in de rubrieken “Contra-indicaties” of “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik” in de SKP's van de TCA's.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van verschillende therapeutische alternatieven.

D2 Opstarten van een antidepressieve behandeling met een tricyclisch antidepressivum als eerste keuze: hoger risico op ongewenste reacties met tricyclische antidepressiva dan met SSRI's of SNRI's^{1,2}.

1. Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000;403:26-34.
2. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25; (1):CD003491. DOI: 10.1002/14651858.CD003491.pub2.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Dit item volgt niet de, veel meer genuanceerde, conclusie van de in de referentie vermelde systematische review van de Cochrane Collaboration: “Our findings suggest that SSRIs and TCAs are of the same efficacy. However, we have found some evidence

suggesting that TCA related antidepressants and classical TCAs may have different side effect profiles and are associated with differing withdrawal rates when compared with SSRIs. The review suggests that classical TCAs are associated with a higher withdrawal rate due to side effect experience, although these results must be interpreted with caution due to the relatively small size of the review and the heterogeneity of the drugs and patient populations.”

- Het Formularium Ouderenzorg stelt: “Aangezien de verschillende antidepressiva even werkzaam zijn, is de keuze tussen een TCA of een SSRI afhankelijk van de mogelijke ongewenste effecten bij ouderen, hun comorbiditeit, geneesmiddeleninteracties en de prijs. De keuze tussen een TCA en een SSRI is niet eenvoudig; hun profiel qua ongewenste effecten is verschillend.”

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item is niet correct: de 2 (3) klassen antidepressiva kunnen gepaard gaan met verschillende ongewenste effecten, die soms zelfs verschillen binnen één klasse. De keuze van een antidepressivum moet op individuele basis gebeuren.

D3 Neuroleptica met matig of uitgesproken anticholinerg (alias antimuscarine) effect (clozapine, zuclopenthixol) bij voorgeschiedenis van prostatisme of urineretentie: verhoogd risico op urineretentie¹.

1. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. Drug Saf 2008;31:373-88.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Dit risico wordt vermeld in de SKP's van de betrokken geneesmiddelen.
Deze neuroleptica zijn geen behandeling van eerste keuze.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van verschillende therapeutische alternatieven.

D4 Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) in geval van huidige of vroegere hyponatriëmie ($\text{Na} < 130 \text{ mmol/l}$, $< 130 \text{ mEq/l}$): risico op verergering of optreden van hyponatriëmie.

1. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother 2006;40:1618-22.

2. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. Drugs Aging 2008;25:501-19.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Dit risico wordt vermeld in de SKP's (rubriek «Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik») van de betrokken geneesmiddelen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven, maar hier toegespitst op één enkel mogelijk ongewenst effect terwijl er voor deze geneesmiddelenklasse andere bestaan wanneer ze alleen of in combinatie met bijvoorbeeld NSAID's worden gebruikt.

- D5 Benzodiazepines gedurende ≥ 4 weken: geen indicatie voor een langere behandeling, risico op verlengde sedatie, verwardheid, evenwichtsstoornissen, valincidenten, verkeersongevallen; elke benzodiazepine zou geleidelijk afgebouwd moeten worden bij een gebruik gedurende meer dan 4 weken gezien het risico op ontwenningsyndroom bij plotse stopzetting¹⁻³.**

1. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3:485-93.
2. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
3. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- In het Formularium Ouderenzorg selecteren we geen enkel benzodiazepine in de indicatie *slapeloosheid*, omdat benzodiazepines de slaap op lange termijn niet verbeteren en, vooral bij ouderen, gepaard gaan met ongewenste effecten. Uitzonderlijk, en in een acute situatie, kan een middellangwerkende benzodiazepine (bv. lormetazepam) worden voorgeschreven op voorwaarde dat het gebruik in de tijd beperkt blijft (niet langer dan een week) en in de laagst mogelijke dosering gebeurt.
- Bij *angststoornissen* hebben benzodiazepines een snel anxiolytisch effect, maar hun geleidelijke afbouw is moeilijk en zij hebben mogelijk een ongunstig effect op de niet-medicamenteuze maatregelen¹. Hun werkzaamheid op lange termijn is beperkt. Benzodiazepines zijn geen eerstekeuzebehandeling in deze indicatie en hun toediening moet beperkt blijven tot acute situaties en kortstondig gebruik². De optimale behandelingsduur is niet bekend, maar gezien het risico op ongewenste effecten moet die zo kort mogelijk zijn, maximum één week¹.
- Bij gebruik van benzodiazepines gedurende meerdere weken is geleidelijke afbouw aan te bevelen, veeleer dan plotse stopzetting³.

1. BCFI. Aanpak van angststoornissen. Transparantiefiche juli 2008. www.bcfi.be
2. NICE. Generalised Anxiety disorder (with or without agoraphobia) in adults. NICE Clinical Guideline 113, 2011. www.nice.org.uk
3. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005194. DOI:10.1002/14651858.CD005194.pub2

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item moet herzien worden: een termijn van 4 weken voor elke behandelingsindicatie is niet aanvaardbaar.

D6 Ander antipsychoticum dan quetiapine of clozapine bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body dementie: risico op ernstige extrapiramidale verschijnselen^{1,2}.

1. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. Expert Opin Drug Saf 2006; 5:759-71.
2. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8:316-30.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De Canadese praktijkrichtlijn¹ van 2012 geeft de volgende aanbevelingen op grond van richtlijnen:
 - Typische antipsychotica (zoals fenothiazines en butyrofenonen) mogen niet gebruikt worden door patiënten met de ziekte van Parkinson, omdat ze de motorische kenmerken van de aandoening verergeren (NICE² richtlijn: advies van experts, formele consensus).
 - Clozapine kan worden gebruikt in de behandeling van psychotische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson, maar vereist de verplichte inschrijving op een monitoringprogramma. Het is algemeen bekend dat slechts weinig specialisten die patiënten met de ziekte van Parkinson verzorgen ervaring hebben met clozapine (NICE² richtlijn: vermoedelijk nuttig).
- Bij patiënten met de ziekte van Parkinson en psychose kan quetiapine overwogen worden (kan nuttig zijn volgens Miyasaki JM, et al³).

1. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al. Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson : Introduction. Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30.
2. NICE. Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. NICE Guideline cg25, 2006. www.nice.org.uk

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven. De bewijzen zijn zwak.

D7 Anticholinergica om de extrapiramidale ongewenste effecten van neuroleptische geneesmiddelen te behandelen: risico op anticholinerge toxiciteit^{1,2}.

1. Heinik J. Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia. Int Psychogeriatr 1998; 10:103-8.
2. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:27-9.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De anticholinergica die soms gebruikt worden om de extrapiramidale ongewenste effecten van de neuroleptica te behandelen zijn biperideen, procyclidine en trihexyfenidyl.
- De SKP van bijvoorbeeld clozapine vermeldt: “Gezien de mogelijke additieve effecten is voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met anticholinerge effecten.”
- Het tijdschrift Prescrire¹ heeft een Fiche (M1) gepubliceerd over “Syndrome atropinique en bref” met vermelding van de perifere en centrale effecten van atropine, en benadrukt dat oudere patiënten gevoeliger zijn voor de centrale ongewenste effecten van atropine dan andere patiënten.

1. Rédaction Prescrire. Guide des Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering over een oordeelkundig gebruik van de geneesmiddelen, rekening houdend met hun mogelijke ongewenste effecten, maar de bewijzen zijn zwak.

D8 Anticholinergica bij patiënten met delirium of dementie: risico op verergering van cognitief deficit^{1,2}.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het tijdschrift Prescrire¹ heeft een Fiche (M1) gepubliceerd over het «Syndrome atropinique en bref» met vermelding van de perifere en centrale effecten van atropine. De centrale effecten zijn: verwardheid, desoriëntatie, visuele hallucinaties, agitatie, prikkelbaarheid, delirium, geheugenstoornissen, agressiviteit. Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de centrale ongewenste effecten van de anticholinergica.
- Een prospectieve cohortstudie² bevestigt een verhoogd risico op optreden van dementie bij gebruik van anticholinerge geneesmiddelen, evenredig aan de anticholinerge lading.
- Andere auteurs wijzen nochtans op de onzekerheden omtrent een indeling van de anticholinerge lading van de verschillende geneesmiddelen, met aanzienlijke verschillen tussen de voorgestelde schalen³.

1. Rédaction Prescrire. Guide des Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015.

2. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. JAMA Intern Med. 2015;175:401-7.

3. Salahudeen MS, Duffell SB and Nishtala PS Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. BMC Geriatrics 2015;15 :31.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering over een oordeelkundig gebruik van de geneesmiddelen, rekening houdend met hun mogelijke ongewenste effecten, maar de bewijzen zijn zwak.

D9 Antipsychoticum bij patiënten met probleemgedrag en psychologische klachten bij dementie (BPSD), behalve als de symptomen ernstig zijn en andere niet-farmacologische behandelingen faalden: verhoogd risico op cerebrovasculair accident¹⁻³.

1. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010; 33:273-88.
2. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011; 26:10-28.
3. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. *Harvard Rev Psychiatr* 2010; 18:3 158-172.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Een verhoogd risico op optreden van een CVA bij gebruik van een antipsychoticum wordt vastgesteld als mogelijk ongewenst effect¹.
- Een verhoogd sterfterisico wordt eveneens gerapporteerd².
- Het Formularium Ouderenzorg vermeldt dat antipsychotica voorgeschreven kunnen worden wanneer een niet-farmacologische aanpak onvoldoende effect had en als het probleemgedrag een gevaar vormt voor de patiënt, zijn omgeving of verzorgers. De behandeling met een antipsychoticum moet in lage dosis worden opgestart en traag worden opgetitreerd. De werkzaamheid en de ongewenste effecten moeten na 3 tot 7 dagen herbeoordeeld worden. Na 3 maanden moet het nut van de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij het voorschrift van een antipsychoticum moet men rekening houden met de mogelijke ongewenste effecten. Een behandeling met antipsychotica moet in overleg met de patiënt (of zijn wettelijke vertegenwoordiger) worden opgestart, die ook ingelicht moet(en) worden over de mogelijke ongewenste effecten, onder meer een verhoogd mortaliteitsrisico.

1. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:420-9.
2. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia. Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438-45.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Onvolledig /niet-valide criterium in de huidige formulering «behalve als de symptomen ernstig zijn en andere niet-farmacologische behandelingen faalden». Er werd een verhoogd risico op CVA of overlijden vastgesteld en overleg hierover tussen de verzorgers en de omgeving van de patiënt is noodzakelijk.

D10 Neuroleptica gebruikt als hypnotica, behalve indien de slaapstoornis te wijten is aan een psychose of aan dementie: risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale ongewenste effecten, valincidenten¹⁻³.

1. British National Formulary, no. 61, March 2011, pp. 216 -227.
2. McEvoy RD, Nyfort-Hansen KS. Sleep disorders in the elderly: the pros and cons of prescribing. In: Prescribing for Elderly Patients, eds. S. Jackson, P. Jansen, A. Mangoni. Wiley-Blackwell 2009, pp. 45-52.
3. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004; 65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Antipsychotica worden noch in de Belgische richtlijn¹, noch in het Formularium Ouderenzorg opgenomen als mogelijke slaapinducerende behandelingen

1. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. 2006. www.domusmedica.be

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Onvolledig/niet-valide criterium in de huidige formulering «behalve indien de slaapstoornis te wijten is aan een psychose of aan dementie»; het gaat om een off-label gebruik.

D11 Acetylcholinesterase-inhibitoren bij voorgeschiedenis van persisterende bradycardie (< 60 slagen/min), atrioventriculair blok, herhaalde syncopes zonder vastgestelde oorzaak, of gelijktijdige behandeling met een geneesmiddel dat de hartfrequentie verlaagt zoals een bètablokker, digoxine, diltiazem, verapamil: risico op hartgeleidingsstoornis, syncope en letsels¹⁻⁴.

1. Salarbaks AM, Boomkamp-Snoeren CM, van Puijenbroek E, et al. [Cardiac effects of cholinesterase inhibitors: a reason for restraint?]. Tijdschr Gerontol Geriatr 2009;40:79-84.
2. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. Ann Pharmacother 2008;42:278-283.
3. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. Emerg Med J 2006;23:641-2.
4. Bordier P, Lanusse S, Garrigue S, et al. Causes of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. Drugs Aging 2005;22:687-694.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Acetylcholinesterase-inhibitoren zijn donepezil, galantamine en rivastigmine.

De SKP van donepezil vermeldt bijvoorbeeld in de rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik":

"Hart- en bloedvataandoeningen: Door hun farmacologische werking kunnen cholinesterase-inhibitoren vagotone effecten uitoefenen op het hartritme (bv. bradycardie). Het potentieel voor deze werking kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met het "sick sinus syndroom" of andere supraventriculaire geleidingsstoornissen, zoals sinoatriaal of

atrioventriculair blok. Er zijn meldingen geweest van syncope en epileptische insulten. Bij het onderzoek van dergelijke patiënten dient de mogelijkheid van hartblok of sinusgeleidingsstoornissen te worden overwogen.”

Geneesmiddelenbewaking heeft eveneens cardiovasculaire voorvallen aangetoond bij behandeling met cholinesterase-inhibitoren^{1,2}.

1. Rédaction Prescrire. Syncope sous anticholinestérases. Revue Prescrire 2011;31:434.

2. Rédaction Prescrire. Anticholinestésiques : troubles graves du rythme cardiaque. Revue Prescrire 2012;32:833.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering over een oordeelkundig gebruik van de geneesmiddelen, rekening houdend met hun mogelijke ongewenste effecten, maar de bewijzen zijn zwak.

D12 Fenothiazines als eerstekeuzebehandeling, aangezien er meer veilige en meer werkzame alternatieven bestaan: fenothiazines zijn sedatief, bezitten een significante anticholinerge toxiciteit bij ouderen; een uitzondering kan worden gemaakt voor prochloorperazine bij nausea/braken/duizeligheid, voor chloorpromazine voor de verlichting van persisterende hik en voor levomepromazine als anti-emeticum in de palliatieve zorg^{1,2}.

1. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. Harvard Review of Psychiatry 2010;18:158-72.

2. Love RC. The differential pharmacology of atypical antipsychotics: Impact on patients with comorbid conditions. Consult Pharm 2006; 21; Suppl. B:11-18.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Fenothiazines (levomepromazine, prothipendyl) worden voor geen enkele behandeling geselecteerd in het Formularium Ouderenzorg. Prochloorperazine en chloorpromazine zijn in België niet langer beschikbaar.

Levomepromazine bezit geen indicatie als anti-emeticum in de palliatieve zorg en wordt in deze indicatie niet geselecteerd in het Formularium Ouderenzorg (in tegenstelling tot metoclopramide en haloperidol).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Onvolledig/niet-valide item in de huidige formulering. De in België beschikbare fenothiazines zijn nooit een eerstekeuzebehandeling, zonder uitzondering.

D13 Levodopa of dopamine-agonist voor benigne essentiële tremor: geen enkel bewijs van werkzaamheid^{1,2}.

1. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update - treatment of essential tremor-report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011; 77:1752-5.

2. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol 2011; 10:148-61.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De hierboven vermelde praktijkrichtlijn van 2011 (Zesiewicz et al. 2011) toont dat er bewijzen van werkzaamheid bestaan voor propranolol en primidon met waarschijnlijke of mogelijke effectiviteit van andere (ook chirurgische) behandelingen, maar zonder bewijs van doeltreffendheid voor levodopa of een dopamineagonist.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium omwille van gebrek aan bewijs van werkzaamheid (zwak bewijs).

D14 Antihistaminicum van de eerste generatie: talrijke alternatieven van minder toxische antihistaminica^{1,2}.

1. Hansen J, Klimek L, Hörmann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly-safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005;22:289-96.
2. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:179-84.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De antihistaminica van de eerste generatie zijn: chloorfenamine, dexchlorfeniramine, difenhydramine, dimenhydraat, hydroxyzine, meclozine, promethazine.
- Het Formulierium Ouderenzorg vermeldt dat vele orale antihistaminica werkzaam zijn gebleken tegen de symptomen van seizoengebonden allergische rhinitis¹ en dat men moet kiezen voor een antihistaminicum met zo weinig mogelijk anticholinerg effect (en dus minder ongewenste effecten), dus geen antihistaminicum van de eerste generatie.
- Onder de antihistaminica met minder anticholinerg effect, afhankelijk van de kostprijs, is cetirizine onze eerste keuze. Loratadine is een geldig alternatief.

1. Sheikh A, Panesar SS, Salvilla S. Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clinical Evidence* 2009;11:509. Search Date April 2008. <http://clinicalevidence.bmj.com>

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering over een oordeelkundig gebruik van de geneesmiddelen, rekening houdend met hun mogelijke ongewenste effecten, maar de bewijzen zijn zwak.

Sectie E: Renaal stelsel

De volgende geneesmiddelen zijn potentieel ongeschikt bij ouderen met een acute of chronische nieraandoening en met een nierfunctie lager dan een specifiek niveau van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (raadpleeg hiervoor de SKP en richtlijnen van de plaatselijke formularia).

E1 Digoxine in een dosis voor langdurig gebruik > 125 µg/dag indien eGFR < 30 ml/min/1,73m²: risico op toxiciteit van digoxine wanneer digoxinemie niet bepaald wordt^{1,2}.

1. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:323-9.
2. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. Cardiol Clin 1999;17:17-34.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Bij hartfalen met verminderde ejectiefraction kan digoxine gebruikt worden ter aanvulling van de andere behandelingen en als laatste behandelingsoptie.
- Digoxine heeft een nauwe toxisch-therapeutische marge.
- De fiche van digoxine in het Formularium Ouderenzorg vermeldt belangrijke elementen van de SKP:
 - contra-indicatie: ernstige nierinsufficiëntie
 - de dosering moet worden bepaald uitgaande van het klinische effect en de therapeutische plasmaspiegel (tussen 0,5 µg/l en 0,8 µg/l)
 - start- en onderhoudsdosis voor personen met normale nierfunctie: 0,125 mg tot 0,250 mg per dag, zonder onderbrekingsdagen
 - bijsturing van de doses bij nierinsufficiëntie (25 tot 75% van de normale dosis/36u bij een creatinineklaring tussen 10-50 ml/min, 10 tot 25% van de normale dosis/48u bij een creatinineklaring < 10 ml/min).
- Het RIZIV consensusrapport¹ stelt dat men stopzetting of dosisverlaging van digoxine moet overwegen bij een GFR < 30 ml/min.

1. RIZIV. Consensusvergadering: Rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport, november 2014. www.riziv.fgov.be

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Betwistbaar criterium voor een populatie waarin de nierfunctie kan fluctueren. Initiële bepaling van de digoxinemie lijkt noodzakelijk evenals een nieuwe bepaling bij mogelijke tekenen van overdosis of bijkomende situatie die de nierfunctie kan verstoren.

**E2 Directe trombine-inhibitor (bijvoorbeeld dabigatran) indien eGFR < 30 ml/min/1,73m²:
bloedingsrisico^{1,2}.**

1. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. J Clin Pharmacol 2012; 52(1 Suppl):119S-25S.
2. Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. Drugs Aging 2011; 28:177-93.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Het lijkt beter dabigatran, vooral bij een oudere populatie, niet te gebruiken: geringe en individueel sterk wisselende biologische beschikbaarheid, die sterk verhoogt bij opening van de capsules, geen courante dosis voor monitoring, geen antidotum, contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie en voorzichtigheid aanbevolen bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (SKP). Er worden geen nadere gegevens verstrekt over deze «aanbevolen voorzichtigheid» voor dit geneesmiddel waarvoor momenteel geen monitoring mogelijk is en geen in de praktijk bruikbaar antidotum bestaat.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Betwistbaar criterium omwille van zijn onvolledig karakter. Dabigatran heeft verschillende belangrijke nadelen, vooral bij patiënten bij wie de nierfunctie sterker kan fluctueren.

**E3 Factor Xa-inhibitor (rivaroxaban, apixaban) indien eGFR < 15 ml/min/1,73m²:
bloedingsrisico^{1,2}.**

1. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol 2010;70:703-12.
2. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J 2011;32:2387-94.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Bij gebrek aan argumenten wijzend op een significante meerwaarde, beschouwt het Formularium Ouderenzorg de directe factor Xa-inhibitoren niet als een alternatief voor de vitamine K-antagonisten in een oudere populatie, behalve in specifieke gevallen (bijvoorbeeld bij een sterk variabele INR ondanks strikte therapietrouw met een VKA). Onder de argumenten tegen hun preferentieel gebruik: geen courante bepaling voor monitoring, geen antidotum, contra-indicatie in geval van ernstige nierinsufficiëntie (SKP) met een graad van nierinsufficiëntie die (sneller) kan verergeren bij ouderen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium qua overeenstemming met de inhoud van de SKP, maar onvolledig voor zover er andere contra-indicaties of preferentiële keuzes voor deze geneesmiddelen bestaan.

E4 NSAID's indien eGFR < 50 ml/min/1,73m²: risico op verslechtering van de nierfunctie^{1,2}.

1. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf 2009;8:669-81.
2. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Pharm Res 2005;11:1795-804.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- SKP van een NSAID (diclofenac)
OUDEREN: "Er is geen enkele specifieke dosisaanpassing nodig, behalve bij aantasting van de nier- of leverfunctie. In dat geval moet de dosering op individuele basis gebeuren. Bij deze patiëntengroep is voorzichtigheid geboden bij het bepalen van de dosering."
- SPK van ibuprofen
«Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ibuprofen bij personen met hart-, lever- of nierinsufficiëntie, aangezien NSAID's de nierfunctie kunnen verslechteren. Het gebruik van de minimaal doeltreffende dosis en toezicht op de nierfunctie zijn noodzakelijk.»
De RIZIV-consensus¹ stelt dat een NSAID vermeden moet worden bij een GFR < 29ml/min/1,73m², en bij een GFR < 89ml/min/1,73m² enkel gebruikt mag worden als de verwachte voordelen groter zijn dan de verwachte risico's en bij afwezigheid van risicofactoren van acute nierinsufficiëntie (o.m. hoge leeftijd).

1. RIZIV. Consensusvergadering: Rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport, november 2014. www.riziv.fgov.be

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium voor zijn overeenstemming met de inhoud van de SKP van de NSAID's, de SKP legt geen drempelwaarde vast.

E5 Colchicine indien eGFR <10 ml/min/1,73m²: risico op toxiciteit van colchicine^{1,2}.

1. Hoskison KT, Wortmann RL. Management of gout in older adults: barriers to optimal control. Drugs Aging 2007;24:21-36.
2. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. J Am Geriatr Soc 2009;57:335-40. Erratum in: J Am Geriatr Soc 2009;7:2179.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het Formularium Ouderenzorg stelt dat colchicine slechts een tweede keuze is (na een NSAID) in geval van jichtaanval, gezien de mogelijke, soms ernstige, ongewenste effecten en de talrijke interacties van colchicine.
- Reeds bestaande of door een nefrotoxisch geneesmiddel geïnduceerde nierinsufficiëntie doet het risico op ongewenste effecten van colchicine toenemen.
- De toxisch-therapeutische marge van colchicine is nauw.
- Colchicine is gecontra-indiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Betwistbaar criterium voor zijn onvolledig karakter omdat de potentiële toxiciteit (ten opzichte van zeer zwak bewezen winst) van colchicine aanzienlijk is.

E6 Metformine indien eGFR <30 ml/min/1,73m²: risico op melkzuuracidose^{1,2}.

1. Germino FW. Non-insulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther 2011;33:1868-82.
2. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: Incidence, management and prevention. Drug Safety 2010;33:727-40.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Metformine is in alle Klinische richtlijnen en in het Formularium Ouderenzorg de eerste medicamenteuze keuze in de behandeling van diabetes.
- Het RIZIV consensusrapport¹ van november 2012 (Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg) stelt: «aangezien melkzuuracidose bijna altijd samen optreedt met het verschijnen of verslechteren van nierinsufficiëntie, is een nierfunctie met een creatinineklaring onder 30 ml/minuut een absolute contra-indicatie voor metformine. (GRAAD C, Sterke aanbeveling). Bij stabiele nierinsufficiëntie moet een dosisaanpassing gebeuren, maar hoeft niet noodzakelijk te worden gekozen voor een andere behandeling of stopzetting van de behandeling.»
- Het RIZIV consensusrapport² (Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie) stelt dat men een behandeling met metformine moet stopzetten bij een GFR < 30 ml/min.
- Een systematische review³ toont dat het risico op melkzuuracidose bij gebruik van metformine beperkt is, maar dat voorzichtigheid geboden blijft bij lichte tot matige nierinsufficiëntie.

1. RIZIV. Consensusvergadering: Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg. Juryrapport, november 2012. www.riziv.fgov.be
2. RIZIV. Consensusvergadering: Rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport, november 2014. www.riziv.fgov.be
3. 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.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium voor zijn overeenstemming met de inhoud van de SKP (zwak bewijs).

Section F: Gastro-intestinaal stelsel

F1 Metoclopramide in geval van parkinsonisme: risico op exacerbatie van de parkinsonsymptomen¹⁻³.

1. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. Lancet 1984; 2:1082-3.
2. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993;153:1469-75.
3. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement - a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:138-48.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Metoclopramide is een “verborgen” anti-emetisch neurolepticum. Het vertoont de ongewenste effecten van de meeste neuroleptica, o.m. slaperigheid en extrapyramidale effecten.
- De fiche van metoclopramide in het Formularium Ouderenzorg vermeldt als interacties van dit geneesmiddel (uitsluitend geselecteerd in het onderdeel Palliatieve zorg):
 - levodopa en dopamine-agonist: antagonistische werking
 - geneesmiddelen die extrapyramidale symptomen kunnen uitlokken (o.m. antipsychotica en verwante substanties, SSRI's): verhoogd risico op extrapyramidale ongewenste effecten.
- De ziekte van Parkinson is één van de vermelde contra-indicaties in de SKP van metoclopramide.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium voor zijn overeenstemming met de inhoud van de SKP (zwak bewijs).

F2 PPI in volledige dosis gedurende > 8 weken in geval van ongecompliceerd gastroduodenaal ulcus of erosieve peptische oesofagitis: indicatie voor dosisverlaging of van vroegere stopzetting^{1,2}.

1. British National Formulary vol. 61 (March, 2011), section 1.3.5. Proton pump inhibitors, pp 54-57.
2. NICE guideline 2000/022 (last updated 14 July 2008). www.nice.org.uk.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Deze beperking van 8 weken is ongepast voor sommige situaties vermeld in dit item en de formulering “dosisverlaging of vroegere stopzetting” is onduidelijk en een bron van verwarring.
- Meer precieze aanbevelingen zijn noodzakelijk met duidelijke vermelding van de behandelingsduur in elk geval^{1,2}.
- Ter opfrissing (doses gegeven voor omeprazol, onze eerste keuze):

- zuurbranden/reflux zonder bewijs van oesofagitis: 4 weken omeprazol 10-20 mg/d en dan stopzetting; eventueel te herhalen gedurende korte periodes indien recidief van klachten
- bewezen refluxoesofagitis (endoscopie): omeprazol 20-40 mg/d gedurende 4 tot 8 weken (dosis van 40mg/d bevestigd in de laatste klinische praktijkrichtlijn van NICE³ in geval van ernstige oesofagitis; na genezing: omeprazol 10-20 mg/d periodiek indien symptomen en dan stopzetting; continue behandeling met PPI wordt best vermeden
- gastroduodenaal ulcus (en gastroduodenale ulceratie) te wijten aan NSAID: omeprazol 20 mg/d als behandeling gedurende 4 tot 8 weken; als preventie (bv. risicopatiënt > 65 jaar): tijdens gebruik van NSAID
- gastroduodenaal ulcus en eradicatie van *Helicobacter pylori* (HP): omeprazol 20 mg/d 4 tot 8 weken voor een maagulcus, 4 weken voor een duodenumulcus; omeprazol 2 x 20 mg/d (+ antibiotica) gedurende 1 week voor de eradicatie van HP; omeprazol 10-20 mg/d op lange termijn ter preventie van een nieuw ulcus bij afwezigheid van HP of mislukte eradicatie.
- Voortzetting van een behandeling *met lagere dosis* langer dan 8 weken is dus enkel aanbevolen in de volgende situaties:
 - langdurig gebruik van NSAID's > 8 weken bij een risicopatiënt
 - preventie van een nieuw gastroduodenaal ulcus na een ulcus zonder HP of mislukte eradicatie van HP
 - syndroom van Zollinger-Ellison.

1. Rédaction Prescrire. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Rev Prescrire 2001;21:687-92.

2. RIZIV. Aanbevelingen van de commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen. <http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/protonpompinhibitoren-aanbevelingen.pdf>

3. NICE. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. NICE guidelines [CG184] September 2014. www.nice.org.uk

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Dit criterium moet opnieuw geformuleerd worden; onduidelijk omdat het in één item verschillende situaties probeert te bundelen (doses, duur, stopzetting).

F3 Geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken (anticholinerge geneesmiddelen, ijzer per os, opioïden, verapamil, antacida op basis van aluminium) bij patiënten met chronische constipatie indien medicamenteuze alternatieven beschikbaar zijn die geen constipatie veroorzaken: risico op verergering van constipatie¹⁻⁴.

1. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, et al. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Dig Dis Sci 2011; 56:7-18.

2. Müller-Lissner S. General geriatrics and gastroenterology: constipation and faecal incontinence. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 115-33.

3. Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. Am J Med 1995; 99:513-8.

4. Opie LH. Choosing the correct drug for the individual hypertensive patient. *Drugs* 1992;44 Suppl 1:147-55.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De bewoordingen “Geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken” zijn niet erg precies en een uitgebreide lijst kan onmogelijk opgesteld worden. De individuele gevoeligheid voor constipatie is variabel en ook de ernst van constipatie kan verschillen. Bij bepaalde personen kunnen sommige van de hierboven opgelijste geneesmiddelen diarree eerder dan constipatie uitlokken (ijzer bijvoorbeeld).
- De voorgestelde lijst geneesmiddelen is verre van volledig. De NHG-standaard over constipatie¹ geeft een langere lijst: anticholinergica (antihistaminica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson, spasmolytica, cyclizine, oxybutynine), serotonine-heropnameremmers, supplementen (o.m. calcium en ijzer), opioïden, calciumantagonisten, diuretica, NSAID's, antacida die aluminium bevatten.

1. Diemel JM, Van den Hurk AP, Muris JW et al. NHG-Standaard Obstipatie. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Te onduidelijk criterium, niet zinvol in de huidige formulering.

F4 Ijzer per os in doses (elementair ijzer) hoger dan 200 mg per dag (bijvoorbeeld, ferrofumaraat > 600 mg/dag, ferrosulfaat > 600 mg/dag, ferrogluconaat > 1800 mg/dag): geen enkel bewijs van een betere ijzeropname boven deze doses^{1,2}.

1. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.

2. British National Formulary vol. 61 (March, 2011), section 9.1.1.1. Iron deficiency anaemia, pp 576-7.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het organisme van een volwassene kan ongeveer 100 mg elementair ijzer per os per dag opnemen¹.
- Ferrogluconaat, onze eerste keuze in het Formularium Ouderenzorg, is beschikbaar in tabletten van 695 mg (80 mg elementair ijzer).
- De dosering in de SKP is één (bruis)tablet per dag. De SPKP vermeldt ook: “In geval van ernstige anemie kan de dosis verhoogd worden naar 2 of 3 ½ tabletten per dag, verspreid over twee of drie innames”: wij vinden dat deze vermelding niet gepast is.

1. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2015.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Niet-terecht criterium voor de grens van de voorgestelde dosis.

Sectie G: Respiratoir stelsel

G1 Theofylline in monotherapie voor COPD: meer veilige en meer werkzame alternatieven, risico op ongewenste effecten door nauwe therapeutische index^{1,2}.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.

2. Ramsdell J. Use of theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 1995; 107(5 Suppl):206S-209S.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Theofylline is al vele jaren geen aan te bevelen behandeling meer, behalve in enkele schaarse zeer gerichte indicaties: de laatste GOLD richtlijnen¹ vermelden de geringe werkzaamheid van theofylline, de talrijke ongewenste effecten en bevelen het gebruik ervan niet aan, behalve als andere chronische behandelingen niet toegankelijk of niet beschikbaar zijn.
- Het Formularium Ouderenzorg stelt dat het gebruik van theofylline overwogen moet worden bij patiënten met ernstig COPD, die symptomen blijven vertonen ondanks het gebruik van bronchodilatoren via inhalatie, of voor wie het gebruik van inhalatietoestellen te moeilijk is.

1. GOLD guidelines 2014. www.goldcopd.org

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven en voor zijn overeenstemming met de huidige aanbevelingen.

G2 Systemische corticosteroïden in plaats van inhalatiecorticosteroïden voor de onderhoudsbehandeling bij matig tot ernstig COPD: zinloze blootstelling aan ongewenste effecten op lange termijn van de systemische corticosteroïden en beschikbaarheid van doeltreffende inhalatietherapieën^{1,2}.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.

2. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101:371-7.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De GOLD richtlijnen 2014¹ vermelden dat monotherapie met orale corticosteroïden niet aanbevolen is bij COPD, noch monotherapie (zonder toegevoegde bronchodilatator) met een inhalatiecorticosteroïd. Zij wijzen er ook op dat langdurige inhalatiecorticotherapie het risico op pneumonie en fracturen verhoogt.
- De risico's verbonden aan inhalatiecorticotherapie bij COPD moeten eveneens benadrukt worden (zie lijst START item B2).
- Het Formularium Ouderenzorg stelt dat de plaats van systemische corticosteroïden in principe beperkt blijft tot acute exacerbaties van COPD.

1. GOLD guidelines 2014. www.goldcopd.org

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven en voor zijn overeenstemming met de huidige aanbevelingen.

G3 Anticholinerge bronchodilatoren (aclidinium, glycopyrronium, ipratropium, tiotropium, umecclidinium) bij antecedenten van geslotenhoekglaucoom (risico op verergering van glaucoom) of bij obstructie van de urinewegen (risico op urineretentie)^{1,2}.

1. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging* 2008;25:415-43.
2. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:575-84.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De SKP van deze geneesmiddelen vermeldt onder "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik": "gezien het anticholinerge effect is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van (bijvoorbeeld) tiotropiumbromide in geval van nauwehoekglaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie."

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium overeenstemmend met de SKP's van deze geneesmiddelen (zwak bewijs).

G4 Niet-selectieve bètablokker (oraal of topisch voor glaucoom) bij voorgeschiedenis van astma die behandeling vereiste: verhoogd risico op bronchospasme.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Voor dit item wordt geen enkele referentie gegeven.
- Niet cardioselectieve bètablokkers zijn volgens hun SKP gecontra-indiceerd "bij een voorgeschiedenis van bronchiaal astma of bronchospasmen".
- In de GINA richtlijnen van 2014¹, zijn cardioselectieve bètablokkers (voor acute coronaire incidenten) niet gecontra-indiceerd in geval van astma, maar de risico/batenverhouding moet worden afgewogen (panelconsensus).

- Een systematische review van de Cochrane Collaboration² stelt dat cardioselectieve bètablokkers geen ongewenste respiratoire effecten hebben bij een milde tot matige luchtwegaandoening of in geval van COPD.

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>

2. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium vatbaar voor verbetering door de precieze tekst van de SKP van dit type geneesmiddel over te nemen.

G5 Benzodiazepine bij acute of chronische respiratoire insufficiëntie ($pO_2 < 8,0$ kPa (60 mmHg) $\pm$ $pCO_2 > 6,5$ kPa (49 mmHg): risico op exacerbatie van respiratoire insufficiëntie^{1,2}.

1. Model DG, Berry DJ. Effects of chlordiazepoxide in respiratory failure due to chronic bronchitis. Lancet 1974;2:869-70.

2. Hak E, Bont J, Hoes AW, Verheij TJ. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. Fam Pract 2005; 22:375-80.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Enkele voorbeelden van SKP's.
 - In de SKP van diazepam staat ernstige respiratoire insufficiëntie in de lijst van de contra-indicaties.
 - In de SKP van bromazepam staan ernstige respiratoire insufficiëntie en chronische hypercapnie in de lijst van de contra-indicaties.
 - In de SKP van alprazolam zijn ernstige respiratoire insufficiëntie (en het slaapapneusyndroom) contra-indicaties.
- De drempel van $pO_2 < 60$ mmHg en/of $pCO_2 > 49$ mmHg vormt de algemeen aanvaarde drempel(s) voor chronische respiratoire insufficiëntie.
- Het verhoogde sterfterisico bij gebruik van benzodiazepines in geval van COPD lijkt dosisafhankelijk¹.

In de fiche van lorazepam, de enige geselecteerde benzodiazepine, herinnert het Formularium Ouderenzorg eraan dat dit geneesmiddel gecontra-indiceerd is bij ernstige respiratoire insufficiëntie.

1. Ekström Magnus P, Bornefalk-Hermansson Anna, Abernethy Amy P, Currow David C. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ 2014; 348:g445.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium ten opzichte van de SKP's van dit type geneesmiddel.

Sectie H: Musculoskeletaal stelsel

H1 Andere NSAID's dan de COX-2 selectieve NSAID's bij voorgeschiedenis van gastroduodenaal ulcus of gastro-intestinale bloeding, behalve bij gelijktijdige toediening van PPI of H₂-antihistaminicum: risico op ulcusrecidief¹⁻³.

1. Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, et al. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients. *Drugs Aging* 2008;25:197-208.
2. Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging* 2007;24:121-31.
3. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, elch V, Jolicoeur E, cGowan J, anas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De meerwaarde van COX-2 selectieve NSAID's ten opzichte van niet-selectieve NSAID's bij voorgeschiedenis van gastroduodenaal ulcus of gastro-intestinale bloeding moet sterk genuanceerd worden:

- Personen met een voorgeschiedenis van gastroduodenaal ulcus of van gastro-intestinale bloeding zijn risicopersonen voor een gastro-intestinaal letsel bij gebruik van een al dan niet selectief NSAID.
- Ter herinnering, het risico op een gastro-intestinale complicatie is overigens voor de helft kleiner met een COX-2 selectief NSAID dan met een niet-selectief NSAID.
- Een COX-2-selectief NSAID lijkt even werkzaam als de associatie van een niet-selectief NSAID + PPI voor de gastro-intestinale preventie, maar de associatie COX-2 selectief NSAID + PPI lijkt het meest efficiënt bij patiënten met hoog gastro-intestinaal risico (3de aangehaalde referentie).
- Worden als patiënten met gastro-intestinaal risico beschouwd¹: > 65 jaar, ernstige (overwegend cardiovasculaire) comorbiditeit, voorgeschiedenis van peptisch ulcus of gecompliceerd ulcus (bloeding, perforatie), gebruik van een NSAID + corticoïd, acetylsalicylzuur, ander antiaggregans of anticoagulans. Het gebruik van een SSRI kan aan deze lijst worden toegevoegd¹. Voor hoogrisicopatiënten (minstens 3 risicofactoren) vormt zelfs het gebruik van een specifiek COX-2 selectief NSAID of van een klassiek NSAID in associatie met een PPI nog steeds een zeer hoog residueel risico.
- Voor ouderen die ondanks alles langdurig met NSAID's behandeld moeten worden, is de combinatie met een protonpompinhibitor een verdedigbare keuze, ongeacht of het NSAID al dan niet selectief is^{2,3}.
- We merken op dat in de NICE praktijkrichtlijn over artrose⁴ de toevoeging van een PPI (low cost) aanbevolen wordt als combinatie bij elke behandeling met een (al dan niet selectief) NSAID omdat deze associatie als kosteneffectief wordt beschouwd.

Bij de keuze tussen een COX-2 selectief of niet-selectief NSAID onderstreept het Formularium Ouderenzorg dat men ook rekening moet houden met het bewezen verhoogde cardiovasculaire risico van de COX-2 selectieve NSAID's, vooral bij ouderen.

1. RIZIV. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca. Juryrapport, november 2004. www.riziv.fgov.be
2. PRODIGY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues. PRODIGY 2008
3. Anonymous. Reducing NSAID-induced gastrointestinal complications. Drug Ther Bull 2011;18-21.
4. NICE. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. February 2014

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium aan te passen volgens de graad van gastro-intestinaal risico. Bij een hoog gastro-intestinaal risico lijkt een COX-2-selectief NSAID zonder toevoeging van een PPI onvoldoende veilig.

H2 NSAID's in geval van ernstige hypertensie (risico op verergering van hypertensie) of in geval van ernstig hartfalen (risico op verergering van hartfalen)^{1,2}.

1. White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. Am J Med 2009;122(5 Suppl):S3-9.
2. Park KE, Qin Y, Bavry AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their effects in the elderly. Aging Health 2012;8:167-177.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Een systematische review concludeert dat geen enkel NSAID veilig is op het vlak van het cardiovasculaire risico voor het optreden van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculair overlijden. Naproxen lijkt de minst schadelijke behandeling voor deze toxiciteit^{1,2}.
- Hypertensie wordt niet opgenomen in de contra-indicaties in de SKP van naprosyne.
- Op Europees niveau worden dezelfde cardiovasculaire voorzorgsmaatregelen aanbevolen voor diclofenac en de COX-2 selectieve NSAID's³. Hun gebruik wordt niet aanbevolen bij hartfalen (of andere cardiovasculaire aandoening). Uiterste voorzichtigheid is geboden bij hun gebruik in aanwezigheid van bepaalde risicofactoren (hoge bloeddruk, hypercholesterolemie, diabetes, roken).

1. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086.
2. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med 2011;8:e1001098.
3. EMA. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. EMA/353084/2013.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item dient opnieuw geformuleerd te worden, door een onderscheid te maken tussen verschillende NSAID-klassen en niet-samengevoegde contra-indicaties.

H3 Langdurig gebruik van NSAID's (> 3 maanden) voor de symptomatische verlichting van artrosepijn zonder voorafgaande proefbehandeling met paracetamol: eenvoudige pijnstillers zijn te verkiezen en gewoonlijk even werkzaam om de pijn te verlichten¹⁻³.

1. Nikles CJ, Yelland M, Del Mar C, Wilkinson D. The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach. *Am J Ther* 2005;12:80-91.
2. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics* 2009;64:20-9.
3. Jawad AS. Analgesics and osteoarthritis: are treatment guidelines reflected in clinical practice? *Am J Ther* 2005;12:98-103.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Voorafgaande proefbehandeling met paracetamol in correcte doses en dosisintervallen wordt aanbevolen omwille van de veiligheid van paracetamol (ten opzichte van NSAID's bijvoorbeeld), veeleer dan op grond van bewijzen van relevante werkzaamheid in studies in de indicatie artrose¹.
- Als deze proefperiode onvoldoende resultaat oplevert, is de voortzetting van een behandeling met NSAID's langer dan 3 maanden noch aanbevolen, noch wenselijk. Een behandeling met een NSAID in de laagst mogelijke dosis en gedurende de kortst mogelijke periode blijft aanbevolen².
- Bij onvoldoende werkzaamheid van paracetamol kan men topische NSAID's en (zwakke) opioïden proberen².
- In het Formularium Ouderenzorg nemen we trap 2 van de WHO-schaal niet langer in overweging voor de behandeling van pijn bij ouderen.

1. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
2. NICE. Osteoarthritis : care and management. Guideline CG 177, 2014. www.nice.org.uk

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Niet-aanvaardbaar criterium in de huidige formulering, vooral voor een behandeling met NSAID's voor artrosepijn gedurende een periode van 3 maanden.

H4 Corticosteroïden op lange termijn (> 3 maanden) in monotherapie voor reumatoïde artritis: risico op corticosteroïdgerelateerde systemische ongewenste effecten¹⁻³.

1. Onishi S, Iwamoto M, Minota S. Management of elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 2010;33:1-7.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:28-46.
3. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:290-6.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- *Opmerking: Reumatoïde artritis is eerder een kwestie voor de tweede lijn dan wel voor de eerste lijn; om deze reden wordt deze aandoening in het Formularium Ouderenzorg niet besproken.*
- Corticosteroïden maken een snelle controle op de activiteit van reumatoïde artritis mogelijk, maar ze hebben een beperkt effect op de evolutie van de aandoening. Daarom moet men (klassieke of biologische) remissie-inducerende geneesmiddelen toevoegen aan de symptomatische behandeling (pijnstillers en NSAID's) en aan de corticosteroïden¹. Op basis van consensus van experts en rekening houdend met de literatuurgegevens lijkt een maximumperiode van 6 maanden voor de corticosteroïden overweegbaar² (geen hard bewijs).
- De corticosteroïdgerelateerde systemische ongewenste effecten bij langdurige behandeling staan duidelijk vast.

1. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2015.

2. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2014;81:287-97.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Slecht geformuleerd criterium aangezien monotherapie met corticosteroïden momenteel niet meer aanbevolen wordt en dergelijke behandeling gedurende maximum 6 maanden voortgezet mag worden in afwachting dat remissie-inducerende geneesmiddelen werkzaam zijn (op basis van consensus tussen experts).

H5 Corticosteroïden (andere dan periodieke intra-articulaire injecties voor mono-articulaire pijn) bij artrose: risico op corticosteroïdgerelateerde systemische ongewenste effecten^{1,2}.

1. British National Formulary volume 61, March 2011, pp 443-4.

2. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000;43:905-15.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Intra-articulaire injecties van corticosteroïden worden gebruikt bij artrosepijn om de duidelijk vaststaande ongewenste effecten van de systemische corticosteroïden te vermijden. Systemische corticosteroïden werden niet onderzocht voor de behandeling van artrose.

Meer recente updates van de in referentie H5 vermelde klinische praktijkrichtlijnen¹ bevelen het gebruik van een oraal of topisch NSAID of intra-articulaire injecties van corticosteroïden aan wanneer paracetamol niet werkzaam is.

Over de werkzaamheid van intra-articulaire injecties van corticosteroïden bij artrose bestaat weinig zekerheid, behalve op korte termijn (zie Hoofdstuk Osteoarticulaire aandoeningen in het Formularium Ouderenzorg).

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012;64:165-74.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium voor het niet gebruiken van systemische corticosteroïden in geval van artrose (off-label, oordeelkundig gebruik van geneesmiddel), maar de indirecte rechtvaardiging van intra-articulaire injecties is onaanvaardbaar.

H6 NSAID of colchicine op lange termijn (> 3 maanden) voor de chronische behandeling van jicht indien er geen contra-indicatie bestaat voor het gebruik van een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat): xanthine-oxidase-inhibitoren zijn een eerste keuze voor een profylactische behandeling bij jicht^{1,2}.

1. De Leonardis F, Govoni M, Colina M, Bruschi M, Trotta F. Elderly-onset gout: a review. Rheumatol Int 2007;28:1-6.

2. Hoskison KT, Wortmann RL. Management of gout in older adults: barriers to optimal control. Drugs Aging 2007;24:21-36.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Dit item is slecht geformuleerd.
- Colchicine werd lang als eerste keuze gebruikt om een jichtaanval te behandelen, ondanks het gebrek aan harde bewijzen over het nut ervan. Gezien de ongewenste effecten, overlijden inbegrepen¹, is een zo kort mogelijke behandeling (enkele dagen) aan te bevelen.
- "NSAID's zijn vermoedelijk de geneesmiddelen met de beste verhouding tussen pijnstillend effect en ongewenste effecten voor een jichtaanval²." "Bij recidiverende aanvallen of complicaties kan een behandeling met allopurinol nuttig zijn (in geval van intolerantie: magistrale bereiding op basis van probenecid); een NSAID, colchicine of een glucocorticoïd kan gelijktijdig worden toegediend in het begin van de behandeling... Over de optimale duur van de anti-inflammatoire profylaxe bestaat geen zekerheid²."
- De voorgestelde duur van 3 maanden lijkt moeilijk te verantwoorden voor beide geneesmiddelen in deze indicatie, gezien de risico's van deze geneesmiddelen bij ouderen.

1. Rédaction Prescrire. Colchicine : encore des morts. Rev Prescrire 2014;34:266.

2. BCFI. Transparantiefiche : aanpak van jicht. Juni 2010. www.bcfi.be

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Slecht geformuleerd criterium. Men moet een onderscheid maken tussen het nut van een xanthine-oxidase-inhibitor voor een profylactische behandeling in geval van jicht, met precieze indicaties, en het nut om in het begin van de behandeling een NSAID of colchicine toe te voegen.

H7 COX-2 selectief NSAID bij aanwezigheid van een cardiovasculaire aandoening: verhoogd risico op myocardinfarct en cerebrovasculair accident^{1,2}.

1. Pilotto A, Sancarlo D, Addante F, Scarcelli C, Franceschi M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Surg Oncol* 2010;19:167-72.

2. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370:2138-51.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Na het probleem met Vioxx® werd de verborgen informatie over de cardiovasculaire toxiciteit van de COX-2 selectieve NSAID's (COXIB's) openbaar gemaakt. De regelgevende instellingen hebben de noodzakelijke waarschuwingen geformuleerd, die ook in de SPK's werden opgenomen. Zo vermeldt de SPK van celecoxib nu als contra-indicaties, o.m. congestief hartfalen (NYHA II-IV), bewezen ischemische cardiopathie, perifeer arterieel lijden en/of cerebrovasculair accident, en hypertensie (verergering van hypertensie inbegrepen) als zeer frequent ongewenst effect.
- Al deze elementen beperken aanzienlijk de plaats voor een behandeling met een COXIB bij ouderen.
- Men neemt aan dat het cardiovasculaire risico van diclofenac vergelijkbaar is met dat van de COXIB's¹.
- Zie ook item H2 van deze lijst STOPP.

1. EMA. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. EMA/353084/2013.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium gevalideerd door de literatuuroverzichten en het advies van (onder meer) de EMA.

H8 NSAID gelijktijdig met een corticosteroïd zonder profylactische PPI: verhoogd risico op peptisch ulcus¹⁻³.

1. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:157-69.

2. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007;24:815-28.

3. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994;12:210-22.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Worden als patiënten met gastro-intestinaal risico beschouwd¹: > 65 jaar, ernstige (overwegend cardiovasculaire) comorbiditeit, voorgeschiedenis van peptisch ulcus of gecompliceerd ulcus (bloeding, perforatie), gebruik van een NSAID + corticoïd, acetylsalicylzuur, ander antiaggregans of anticoagulans. Het gebruik van een SSRI kan aan deze lijst worden toegevoegd¹. Voor hoogrisicopatiënten (minstens 3 risicofactoren) vormt zelfs het gebruik van een specifiek COX-2 selectief NSAID of van een klassiek NSAID in associatie met een PPI nog steeds een zeer hoog residueel risico.

- Voor ouderen die ondanks alles langdurig met NSAID's behandeld moeten worden, is de combinatie met een protonpompinhibitor een verdedigbare oplossing^{2,3}, ongeacht of het NSAID al dan niet selectief is.

1. RIZIV. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca. Juryrapport, november 2004. www.riziv.fgov.be

2. PRODIGY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues. PRODIGY 2008.

3. Anonymous. Reducing NSAID-induced gastrointestinal complications. Drug Ther Bull 2011;18-21.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium gevalideerd door professionele consensus.

H9 Bisfosfonaat per os bij patiënten met een recent antecedent of bij aanwezigheid van een hogere gastro-intestinale aandoening (dysfagie, oesofagitis, gastritis, duodenitis of peptisch ulcus of hogere gastro-intestinale bloeding): risico op herval/exacerbatie van oesofagitis, oesofagusulcus, oesofagusstenose¹⁻³.

1. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. Bone 2011;49:103-10.

2. Civitelli R, Napoli N, Armamento-Villareal R. Use of intravenous bisphosphonates in osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2007; 5:8-13.

3. Gaudio A, Morabito N. Pharmacological management of severe postmenopausal osteoporosis. Drugs Aging 2005; 22:405-17.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het risico op een slokdarmprobleem bij verkeerde inname van een bisfosfonaat tablet staat duidelijk vast en is opgenomen in de SKP van deze geneesmiddelen.
- In de SKP van alendronaat bijvoorbeeld: mag alleen met plat water genomen worden, strikt nuchter en minstens een half uur vóór de eerste maaltijd, elke andere drank of elk ander geneesmiddel. Er wordt een reeks «Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik» opgesomd om de passage naar de maag te vergemakkelijken en dus mogelijke irritaties/ongewenste effecten, plaatselijk of ter hoogte van de slokdarm, te beperken.
- De contra-indicaties vermelden eveneens: slokdarmstoornissen en andere factoren die de lediging van de slokdarm vertragen zoals vernauwing of achalasie; onvermogen om rechtop te staan of te zitten gedurende minstens een half uur.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item gevalideerd ten opzichte van de SKP's van dit type geneesmiddel.

Sectie I: Urogenitaal stelsel

I1 Anticholinerg geneesmiddel bij dementie of chronisch cognitief deficit (risico op verergering van verwardheid, agitatie) of nauwehoekglaucoom (risico op plotse verergering van glaucoom) of chronisch prostatisme (risico op urineretentie)^{1,2}.

1. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011;12:351-7.

2. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195-201.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Anticholinergica gebruikt bij problemen van blaasinstabiliteit en/of incontinentie zijn: darifenacine, fesoterodine, oxybutynine, propiverine, solifenacine, tolterodine.
- Hun ongewenste effecten kunnen belangrijk zijn bij ouderen: droge mond, verergering van glaucoom, cognitieve stoornissen¹. Zij verhogen bij ouderen het risico op cognitieve achteruitgang en mortaliteit². Het aanzienlijke risico op cognitieve stoornissen is de voornaamste reden om het voorschrift van deze geneesmiddelenklasse bij kwetsbare ouderen te vermijden³.
- Gezien de weinig gunstige baten/risicoverhouding voor deze geneesmiddelen selecteren wij geen enkel geneesmiddel in het Formularium Ouderenzorg.

1. Ancelin ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.

2. Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477-83.

3. Medicine safety update. Anticholinergics and cognitive impairment. *Australian Prescriber* 2013;36:94.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium gevalideerd door de observationele studies met dit type geneesmiddel.

I2 Selectieve alfa-1-blokker bij symptomatische orthostatische hypotensie of mictiegebonden syncope: risico om herhaalde syncopes te veroorzaken^{1,2}.

1. Lowe FC. Role of the newer alpha, -adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms. *Clin Ther* 2004;26:1701-13.

2. British National Formulary vol. 61, March 2011: p 506.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Selectieve alfa-1-blokkers zijn geïndiceerd voor de symptomatische behandeling (lagere urinewegaandoeningen - LUTS, lower urinary tract symptoms) van benigne prostaathypertrofie (alfuzosine, silodosine, tamsulosine, terazosine) of om hypertensie

- te behandelen (prazosine, terazosine). Al deze geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie of syncope (evenals hartfalen).
- Gezien de wisselende evolutie van LUTS bij benigne prostaathypertrofie is de plaats van deze geneesmiddelen beperkt.
 - Wij selecteren geen enkel geneesmiddel in het Formularium Ouderenzorg.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Terecht en zinvol criterium gevalideerd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen, maar hartfalen moet aan de lijst worden toegevoegd.

Sectie J: Endocrien stelsel

J1 Langwerkend hypoglykemiërend sulfamide (glibenclamide, chloorpropamide, glimepiride) bij type 2-diabetes: risico op langdurige hypoglykemie^{1,2}.

1. Graal MB, Wolffenbuttel BH. The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:471-81.
2. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55:563-84.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden zoals glibenclamide worden bij ouderen afgeraden¹.
- In het Formularium Ouderenzorg selecteren wij, na metformine als eerste keuze, gliquidon als hypoglykemiërend sulfamide. Gliquidon heeft een korte halfwaardetijd (1,5 uur) en wordt voor 95% door de lever gemetaboliseerd, wat bijzonder interessant is bij personen met een aangetaste nierfunctie (voor de eliminatie van geneesmiddelen via de nier).
- Chloorpropamide is in België niet meer op de markt. Gliclazide, vooral in de vorm met verlengde afgifte, zou in deze lijst opgenomen moeten worden.

1. Smits P. Orale bloed glucose verlagende geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:103-10.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium overeenstemmend met goede medische praktijkvoering, steunend op een vergelijkende evaluatie van de verwachte voordelen/risico's van de verschillende therapeutische alternatieven.

J2 Thiazolidinediones (pioglitazon) bij hartfalen: risico op verergering van hartfalen^{1,2}.

1. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. *Clin Ther* 2011;33:1868-82.
2. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het risico op hartfalen bij gebruik van pioglitazon is slechts één van de talrijke ongewenste effecten van dit geneesmiddel (fracturen bij de vrouw, gewichtstoename, blaaskanker, diabetisch macula-edeem, enz. zie de SKP).
- In het Formularium Ouderenzorg oordelen we dat een gunstige voordelen/risicoverhouding niet duidelijk aangetoond is en dat men dit geneesmiddel dus best niet gebruikt.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Veel te beperkend criterium over de kenmerken van dit geneesmiddel die het gebruik ervan potentieel ongeschikt maken (dus niet alleen bij hartfalen).

J3 Bètablokker in geval van diabetes mellitus met frequente episoden van hypoglykemie: risico van het maskeren van de symptomen van hypoglykemie^{1,2}.

1. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004;21:511-30.

2. British National Formulary vol. 61, March 2011: p 98.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het risico dat een bètablokker de symptomen van hypoglykemie maskeert, staat duidelijk vast en wordt vermeld in de SKP van deze geneesmiddelen.
- Het risico lijkt lager met selectieve bètablokkers en met tabletten met verlengde afgifte (zie SKP van metoprolol).
- De keuze van een bètablokker moet op individuele basis gebeuren rekening houdend met de verwachte winst/risicoverhouding en de mogelijke therapeutische alternatieven.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Onvoldoende precies criterium: het risico heeft eerder betrekking op de niet-cardioselectieve bètablokkers en het risico versus verwachte winst kan individueel sterk verschillen.

J4 Oestrogeen in geval van voorgeschiedenis van borstkanker of veneuze trombo-embolie: verhoogd recidiefrisico^{1,2}.

1. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009;115:936-45. Erratum in: *Cancer* 2009;115:1587.

2. Diergaarde B, Potter JD, Jupe ER, et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1751-9.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Voorgeschiedenis van borstkanker of van veneuze trombo-embolie is een contra-indicatie vermeld in de SKP's van de oestrogenen.
- De plaats van een oestrogeenbehandeling bij oudere vrouwen is erg beperkt. In Formularium Ouderenzorg behouden we als indicaties enkel urogenitale atrofie en recidiverende urinaire infecties bij postmenopauzale vrouwen, voor een uitsluitend plaatselijke behandeling met estriol. Voorgeschiedenis van borstkanker of veneuze trombo-embolie is ook een contra-indicatie voor de lokale toedieningsvormen van estriol (SKP).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Item gevalideerd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen.

J5 Oraal oestrogeen zonder progestageen bij patiëntes zonder hysterectomie: risico van endometriumcarcinoom¹⁻³.

1. Dick SE, DeWitt DE, Anawalt BD. Postmenopausal hormone replacement therapy and major clinical outcomes: a focus on cardiovascular disease, osteoporosis, dementia, and breast and endometrial neoplasia. *Am J Manag Care* 2002;8:95-104.
2. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
3. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Het Formularium Ouderenzorg vermeldt dat Hormonale Substitutie therapie (HST) het risico op endometriumhyperplasie verhoogt, een aandoening die de ontwikkeling van endometriumcarcinoom in de hand werkt. De toevoeging van een progestageen aan het oestrogeen vermindert dit risico van hyperplasie zonder het echter volledig uit te sluiten.
- De plaats van een behandeling met oestrogenen bij oudere vrouwen is erg beperkt. In het Formularium Ouderenzorg behouden we als indicaties enkel urogenitale atrofie en recidiverende urinaire infecties bij postmenopauzale vrouwen, voor een uitsluitend plaatselijke behandeling met estriol.
- HST is niet geïndiceerd als primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, dementie of de achteruitgang van de cognitieve vermogens bij postmenopauzale vrouwen. HST is werkzaam in de preventie van osteoporosegerelateerde fracturen na de menopauze, maar deze therapeutische keuze is enkel verantwoord bij vrouwen met een hoog risico voor wie geen andere behandeling mogelijk is¹.

1. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Correct criterium voor zijn bevestiging voor postmenopauzale vrouwen zonder hysterectomie, maar dat het nut van deze behandeling niet in vraag stelt.

J6 Androgenen bij afwezigheid van primair of secundair hypogonadisme: risico op toxiciteit van de androgenen, geen enkel bewezen voordeel buiten de indicatie hypogonadisme^{1,2}.

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Task Force Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-59.

2. Kazi M, Geraci SA, Koch CA. Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men. Am J Med 2007;120:835-40.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De SKP van de geneesmiddelen op basis van mesterolone en testosteron stellen duidelijk dat ze enkel geïndiceerd zijn in geval van bevestigd hypogonadisme bij de man (op basis van klinische verschijnselen en biologische onderzoeken) en dat prostaatkanker één van de ongewenste effecten is van deze geneesmiddelen. De contra-indicaties, interacties (vitamine K-antagonisten), bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn (zeer) talrijk.
- De SKP van nandrolon vermeldt als indicatie een negatieve stikstofbalans, maar deze indicatie is betwistbaar¹.

1. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2015.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Valide item (behalve nandrolon) door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen.

Sectie K: Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het valrisico bij ouderen verhogen

K1 Benzodiazepines: sedatie, kunnen een vermindering van de bewustzijnstoestand, evenwichtsstoornissen uitlokken^{1,2}.

1. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. Drugs Aging 2012;29:359-76.

2. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009; 169:1952-60. Erratum in: Arch Intern Med 2010;170:477.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

Benzodiazepines hebben meerdere ongewenste effecten die risicofactoren voor valincidenten kunnen vormen: slaperigheid, verwardheid, concentratie- en geheugenstoornissen, verergering van cognitieve stoornissen of van dementie, paradoxale reacties, spierzwakte, ataxie (SKP van lorazepam).

Hypnotica (benzodiazepines zoals Z-drugs(zolpidem, zopiclon, zaleplon) – zie hieronder item K4) en sedativa behoren tot de geneesmiddelenklassen die in het dagelijkse leven valincidenten bij ouderen in de hand werken¹.

1. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatrics 2014;14:40.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen en door meerdere observationele studies.

K2 Neuroleptica: risico op dyspraxie bij het stappen, op parkinsonisme^{1,2}.

1. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. Drugs Aging 2012;29:15-30.

2. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009;169:1952-60. Erratum in: Arch Intern Med 2010;170:477.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De ziekte van Parkinson is een contra-indicatie voor het gebruik van de meeste neuroleptica (zie item D6). De extrapiramidale effecten van deze geneesmiddelen zijn in hun SKP goed beschreven. Clozapine zou gebruikt kunnen worden¹.
- In deze categorie geneesmiddelen mag men de "verborgen" neuroleptica (zoals metoclopramide) niet vergeten.
- Neuroleptica behoren tot de geneesmiddelenklassen die in het dagelijkse leven valincidenten bij ouderen in de hand werken².
- De ziekte van Parkinson is op zich een risicofactor voor valincidenten.

1. Rédaction Prescrire. Quel neuroleptique chez les parkinsoniens? Revue Prescrire 2001;21:567-8.

2. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls : a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatrics 2014;14:40.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen en door vaststellingen in de praktijk.

K3 Vaatverwijdende geneesmiddelen (alfa-1-blokkers, calciumantagonisten, nitraten met verlengde werking, ACE-inhibitoren, sartanen) bij persisterende orthostatische hypotensie (herhaalde sterke dalingen van de systolische bloeddruk ≥ 20 mm Hg): risico op syncope, valincident^{1,2}.

1. Aronow WS. Treating hypertension in older adults: safety considerations. Drug Saf 2009;32:111-8.

2. Verhaeverbeke I, Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. Drug Saf 1997;17:105-18.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

De lijst van de geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken of verergeren is lang; het gaat om bloeddrukverlagende geneesmiddelen (thiazidediuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen, alfablokkers), maar ook om een ongewenst effect van andere geneesmiddelen (imipramine antidepressiva, levodopa en dopamine-agonisten, bepaalde neuroleptica en nog veel andere geneesmiddelen¹.

1. Rédaction Prescrire. Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider - 2015. Fiche E2h Hypotension artérielle médicamenteuse en bref.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen, maar de lijst is onvolledig.

K4 Z-hypnotica (zopiclon, zolpidem, zaleplon): risico op langdurige sedatie overdag, ataxie^{1,2}.

1. Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. Sleep Med Rev 2010;14:259-67.

2. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, et al. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. Br J Clin Pharmacol 2010;69:535-42.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Hypnotica (benzodiazepines zoals Z-drugs (zolpidem, zopiclon, zaleplon) - zie hierboven item K1) en sedativa behoren tot de geneesmiddelenklassen die valincidenten in de hand werken bij ouderen¹.
- Voor zolpidem zou het valrisico met heupfractuur vergelijkbaar zijn met dat vastgesteld met de benzodiazepines².

1. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatrics 2014;14:40.

2. Finkle WD, Der JS, Greenland S et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. J Am Geriatr Soc 2011;59:1883-90.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen en door vaststellingen in de praktijk.

Sectie L: Analgetica

L1 Krachtige opioïden per os of transdermaal (morphine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine, diamorfine, methadon, tramadol, pethidine, pentazocine) als eerstelijnsbehandeling voor milde (tot matige) pijn: niet-naleving van de WHO-pijnschaal met zijn trappen^{1,2}.

1. World Health Organization (WHO). Cancer pain relief. With a guide to opioid availability, 2nd ed. Geneva 1996: WHO. ISBN 92-4-154482-1.

2. Scoping Document for WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses, Geneva 2012, GRC-08-04-0052A, p 9. www.who.int accessed Dec 28, 2012.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De trappen voor medicamenteuze behandeling van pijn, voorgesteld door de WHO, werden opgesteld voor de palliatieve zorg, maar ze kunnen bij uitbreiding ook gebruikt worden voor alle vormen van (niet-neuropathische) pijn.
- Paracetamol blijft de eerstelijnsbehandeling, vooral bij ouderen bij wie de NSAID's potentieel veel meer ongewenste effecten hebben.
- In België worden tramadol, pentazocine en tilidine beschouwd als zwakke opioïden evenals de combinatie van codeïne met paracetamol. Wij selecteren geen enkele van deze zwakke opioïden in het Formularium Ouderenzorg.
- In het Formularium Ouderenzorg nemen we niet langer trap 2 van de WHO-pijnschaal in aanmerking, geen enkel mild opioïd wordt in onze selectiecriteria opgenomen.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

In de praktijk moeilijk bruikbaar criterium: verwarring tussen krachtige en zwakke opioïden; bij een gerichte evaluatie zijn de behandelingsantecedenten niet altijd beschikbaar. Een item over het gebruik van transdermale systemen uitsluitend na stabilisatie van de pijn zou meer geschikt zijn.

L2 Regelmatig gebruik van opioïden (in tegenstelling tot gebruik volgens behoefte, pro re nata - PRN) zonder gelijktijdig gebruik van een laxermiddel: risico op ernstige obstipatie^{1,2}.

1. Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly. Clin Geriatr Med 1996;12:489-500.

2. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004;112:372-80.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Buiten de indicatie postoperatieve pijn, lijkt de plaats van het gebruik van opioïden volgens behoefte bij ouderen ons nauwelijks gedocumenteerd, vooral in geval van acute pijn en bij ouderen, behalve bepaalde indicaties in de urgentiegeneeskunde (acute buikpijn, galkoliek, myocardinfarct, nierkoliek, acuut longoedeem) (zie Formularium Ouderenzorg Urgentietrouse).

- Preventieve behandeling van obstipatie bij regelmatig gebruik van morfine wordt in alle praktijkrichtlijnen en in het Formularium Ouderenzorg aanbevolen (dieet- en levensstijlmaatregelen en sorbitol).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de praktijkrichtlijnen over deze geneesmiddelen.

L3 Langwerkende opioïden zonder kortwerkende opioïden voor (spontane) paroxismale pijnopstoten: risico op persistentie van de pijn¹⁻⁴.

1. Johnson AG, Seideman P, Day RO. Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Recognition, management and avoidance. *Drug Saf* 1993;8:99-127.
2. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007;24:815-28.
3. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:157-69.
4. Peura DA. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med* 2004; 117 Suppl 5A: 63S-71S.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- De gegeven referenties hebben geen betrekking op het voorgestelde item.
- Het Formularium Ouderenzorg vermeldt: Bij een pijnlijke paroxismale opstoot (meer bepaald snel beginnende, tijdelijke exacerbatie van pijn, met matige tot ernstige intensiteit, op een achtergrond van pijn gecontroleerd door opioïden) kan een bijkomende dosis van direct werkende morfine worden toegediend¹⁻³.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. November 2008. www.sign.ac.uk
2. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
3. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijnen Palliatieve Zorg. In: de Graeff A, van Bommel JM, van Deijck RH et al. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Vereniging van Integrale Kankercentra, 2010. Version la plus récente sur <http://www.pallialine.nl>).

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de praktijkrichtlijnen van deze geneesmiddelen.

Sectie N: Anticholinerge eigenschappen van geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van twee of meerdere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijvoorbeeld antispasmodica voor de blaas, antispasmodica voor de darmen, tricyclische antidepressiva, antihistaminica van de eerste generatie): risico op verhoogde anticholinerge toxiciteit¹⁻³.

1. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48.
2. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:751-65.
3. Karimi S, Dharia SP, Flora DS, Slattum PW. Anticholinergic burden: clinical implications for seniors and strategies for clinicians. *Consult Pharm* 2012;27:564-82.

COMMENTAAR VAN FARMAKA

- Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen verhogen het risico op cognitieve achteruitgang en dementie bij ouderen boven de 65 jaar bij langdurig gebruik¹ en met een cumulatief effect van deze geneesmiddelen².
- De ongewenste effecten van deze anticholinerge geneesmiddelen zijn additief met als meest ernstige klinische gevolgen: urineretentie, paralytische ileus, acute aanval van geslotenhoekglaucoom, pseudodementie met verwardheid, desoriëntatie, geheugen- en gedragsstoornissen³.
- Lijsten van geneesmiddelen met therapeutisch atropine-effect en geneesmiddelen met een ongewenst atropine-effect zijn beschikbaar³.
- De graad van het anticholinerge effect van een geneesmiddel wordt soms op erg uiteenlopende manier gerapporteerd⁴.
- De SKP's van deze geneesmiddelen vermelden het risico verbonden aan elk van hen en de farmacologische interacties, maar het is aan de practicus om het verband te leggen tussen de verschillende geneesmiddelen met deze eigenschappen.

1. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
2. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.
3. Rédaction Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. Le syndrome atropinique en bref.
4. Salahudeen MS, Duffell SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015;15:31.

BEOORDELING VAN HET CRITERIUM

Criterium bevestigd door de naleving van de SKP's van deze geneesmiddelen. Enkel een overzicht van de globale medicamenteuze behandeling van een patiënt maakt het mogelijk dit risico te beoordelen.