



Polyfarmacie bij ouderen

JULI 2013

Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. Goyen Josée
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Lic. Muylle Birgit
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Apr. Wouters Sofie

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam
Dr. Veys Catherine

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

WZC-formularium: www.formularium.be
Geneesmiddelenbrief



Transparantiefiches BCFI



Inleiding

Context

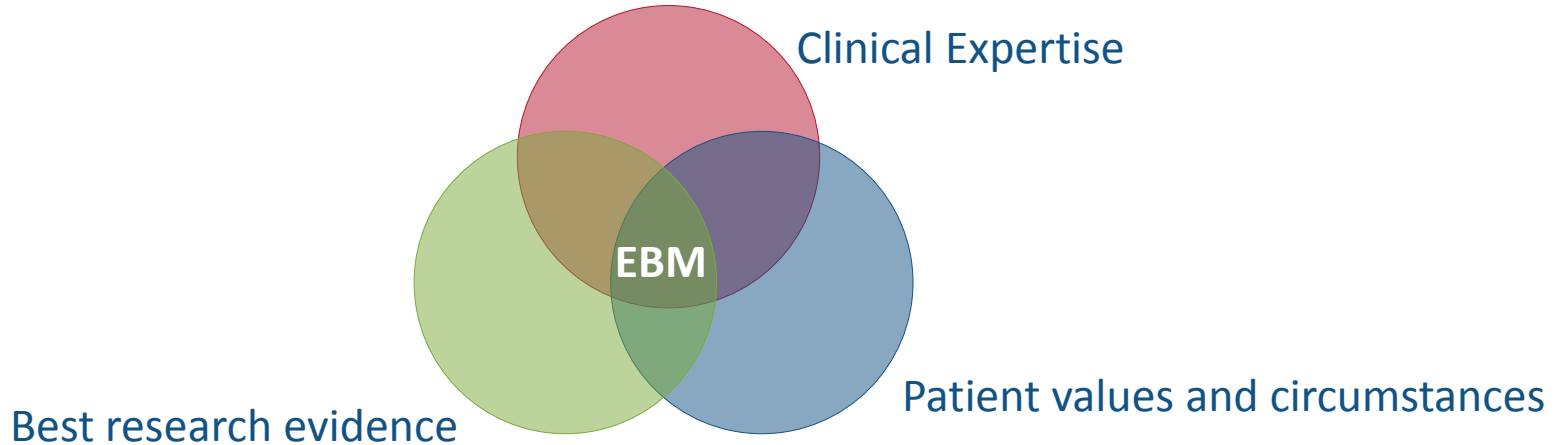
- Oudere bevolking, multimorbiditeit
- EBM richtlijnen
- Verschillende hulpmiddelen, geen consensus

Inhoud

- Schetsen van het probleem
- Hulpmiddelen bij de aanpak
- Enkele concrete voorbeelden

EBM

Evidence Based Medicine

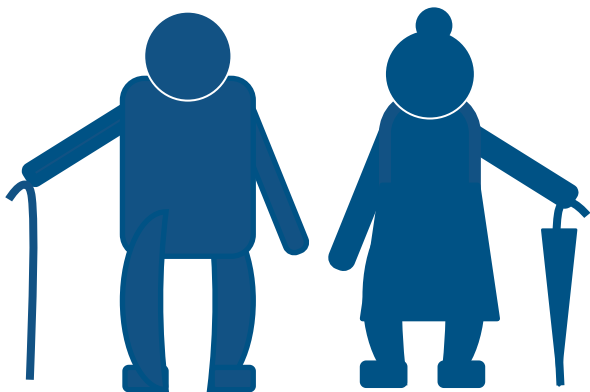


Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Belangrijkste bronnen

- Praktijkrichtlijnen
 - Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen (NL) (2012)
 - Polypharmacy Guidance (UK) (2012)
- WZC formularium + Geneesmiddelenbrieven
- Advies van Belgische experts

Polyfarmacie – Inhoudstafel



Polyfarmacie

Definitie

Problematiek

Aanpak

Wie?

Hoe?

Zinvol?

Stoppen chronisch geneesmiddel

Concrete voorbeelden

Benzodiazepines

Antidepressiva

Aspirine

Anticholinergica

Besluit

Polyfarmacie:

Het (chronisch) gebruik van meerdere (5 of meer) geneesmiddelen

WZC BELGIE

of

Toediening van meer geneesmiddelen dan klinisch geïndiceerd

APPROPRIATE –
INAPPROPRIATE
PRESCRIBING

Problematiek

Polyfarmacie geassocieerd met ↗ morbiditeit en mortaliteit

- ↗ vallen
- ↘ ADL-functies
- ↗ ziekenhuisopname
- ↗ mortaliteit
- Interacties en ongewenste effecten
Gastro-intestinale last, urine-incontinentie, ↘ cognitie, verwardheid, delier,...
 - Soms ten onrechte beschouwd als ‘normaal voor de leeftijd’
 - Kan leiden tot voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen

Opgelet voorschrijfcascade

(POLY)FARMACIE EN
VALLEN

POLYFARMACIE EN
ZIEKENHUISOPNAME

GENEESMIDDELEN EN
ZIEKENHUISOPNAME

ONGEWENSTE EFFECTEN

Systematische kritische evaluatie van het geneesmiddelengebruik

Wanneer?

- Minstens jaarlijks
- Bij sleutelmomenten vb. na ziekenhuisopname

Wie?

≥ 65 j, ≥ 5 chronische geneesmiddelen
en minimum 1 van de volgende risicofactoren:

- ↘ nierfunctie
- ↘ cognitie
- ↗ valrisico
- Signalen van ↘ therapietrouw
- Niet zelfstandig wonend

Aanpak

Hoe? Geen internationale consensus voor een specifieke methode

- **Gebruiksanalyse** → Wat neemt de patiënt? OTC? Wat is zijn/haar ervaring?
- **Medicatie-analyse** → (Impliciete en expliciete evaluatiemethodes)
 - Geneesmiddel stoppen?
 - Is er (nog) een indicatie voor het geneesmiddel?
 - Is het geneesmiddel (voldoende) werkzaam?
 - Contra-indicaties? Ongewenste effecten? Interacties?
 - Geneesmiddel aanpassen? Problemen met dosering en/of gebruik?
 - Geneesmiddel starten?
- **Behandelplan** → Wijzigingen vastleggen in nieuw behandelplan
- **Behandelgesprek** → Bespreek wijzigingen met patiënt

IMPLICIET
EXPLICIET

MAI

BEERS

START-STOPP

ONGEWENSTE
EFFECTEN

INTERACTIES



Comorbiditeit
Zorgdoelstellingen
Voorkeuren patiënt



Stoppen van een chronisch geneesmiddel

Hoe?

- Reële inname nagaan
- Één geneesmiddel tegelijkertijd verminderen en stopzetten
- Progressief verminderen (tenzij bij ernstige ongewenste effecten)
- Oog hebben voor het optreden van
 - ontweningsverschijnselen
 - heroptreden van het initiële probleem

GENEESMIDDELEN
DIE PROBLEMEN
KUNNEN GEVEN BIJ
PLOTS STOPPEN

STUDIES STOPPEN
GENEESMIDDEL

Aanpak – Zinvol?

Weinig studies met harde eindpunten

Systematische kritische evaluatie van het geneesmiddelengebruik

- ↘ farmacotherapie gerelateerde problemen
- ↘ inappropriate prescribing
- ↘ ongewenste effecten
- Mogelijk ↘ ziekenhuisopnames

Stoppen van een chronisch geneesmiddel

- Stoppen psychotropica: ↘ vallen en ↗ cognitieve functie
- Stoppen antihypertensiva: normotensie behouden in 20-85% van de gevallen

STUDIES
SYSTEMATISCHE
EVALUATIE

APPROPRIATE
INAPPROPRIATE

STUDIES STOPPEN
GENEESMIDDEL

Voorbeelden

Benzodiazepines

Antidepressiva

Aspirine

Anticholinergica

Benzodiazepines

Geen chronisch gebruik

Slaapstoornissen:

- Ongunstige risico/batenverhouding
 - Werkzaamheid niet aangetoond bij chronisch gebruik
 - Gewenning, afhankelijkheid
 - ↗ valrisico, ↗ sedatie samen met andere sedativa, ...
- Afbouw
 - Is mogelijk in geval van chronisch gebruik bij ouderen
 - ↗ cognitieve en psychomotorische functies, ↘ vallen
- Efficiënte niet-medicamenteuze hulpmiddelen (CGT)

BENZODIAZEPINES

SLAAPCYCLUS

STUDIES AFBOUW IN
WZC

NIET-
MEDICAMENTEUZE
HULPMIDDELEN

CGT

STUDIES NIET-
MEDICAMENTEUS

Antidepressiva



Depressie: enkel bij ernstige majeure depressie

- Werkzaamheid klinisch relevant indien ernstige majeure depressie
- Ongewenste effecten en risico interacties
 - Centraal neurologische
 - Serotoninerge, anticholinerge

VEILIGHEID

Aanbevelingen

- Steeds psychotherapie voorstellen
- Behandel 9-12 maand na remissie
- Geleidelijk afbouwen (min 4 weken)
- Indien R/ SSRI, 1^e keuze: sertraline
- indien R/ TCA, 1^e keuze: nortriptyline

Aspirine

Niet aanbevolen in primaire preventie

In secundaire preventie: 75-100 mg/d voldoende

- Primaire preventie:
risico/batenverhouding onduidelijk
- Secundaire preventie:
lagere dosis even werkzaam als hogere dosis

Aanbevolen bij

- Secundaire preventie
- Primaire preventie indien type-2 diabetes en ≥ 1 andere CV risicofactor
- Chronische VKF: mogelijk alternatief indien contra-indicatie voor anticoagulantia

PRIMAIRE
PREVENTIE

PRIMAIRE
PREVENTIE DIABETES

CHA₂DS₂-VASC

Anticholinergica



Zoveel mogelijk te vermijden

- Centrale en perifere ongewenste effecten
- Ouderen
 - Gevoeliger aan centrale ongewenste effecten
 - Verergering van cognitieve achteruitgang
 - Hoger risico van interacties, vooral met andere middelen met anticholinerge werking

ANTICHOLINERGICA

VEILIGHEID

Indien nodig

- Dosis zo laag mogelijk (start met $\frac{1}{4}$ tot $\frac{1}{2}$ van de normale dosis)
- Traag opbouwen, wees waakzaam voor ongewenste effecten

Contra-indicatie: kwetsbare ouderen

Besluit ...

- **Polyfarmacie is geassocieerd met een verhoogde morbi-mortaliteit**
- **Systematische evaluatie van het geneesmiddelengebruik**
 - Risicopersonen
 - Verschillende hulpmiddelen ter beschikking (expliciet – impliciet)
 - Enkele richtlijnen te respecteren bij het stoppen van 1 of meerdere geneesmiddelen
- **Voorbeelden van te evalueren geneesmiddelen**
 - Benzodiazepines: geen chronisch gebruik
 - Antidepressiva - depressie: enkel bij ernstige majeure depressie
 - Aspirine: niet aanbevolen in primaire preventie
75-100mg voldoende in secundaire preventie
 - Anticholinergica: zoveel mogelijk vermijden





Annex

Annex – Inhoudstafel

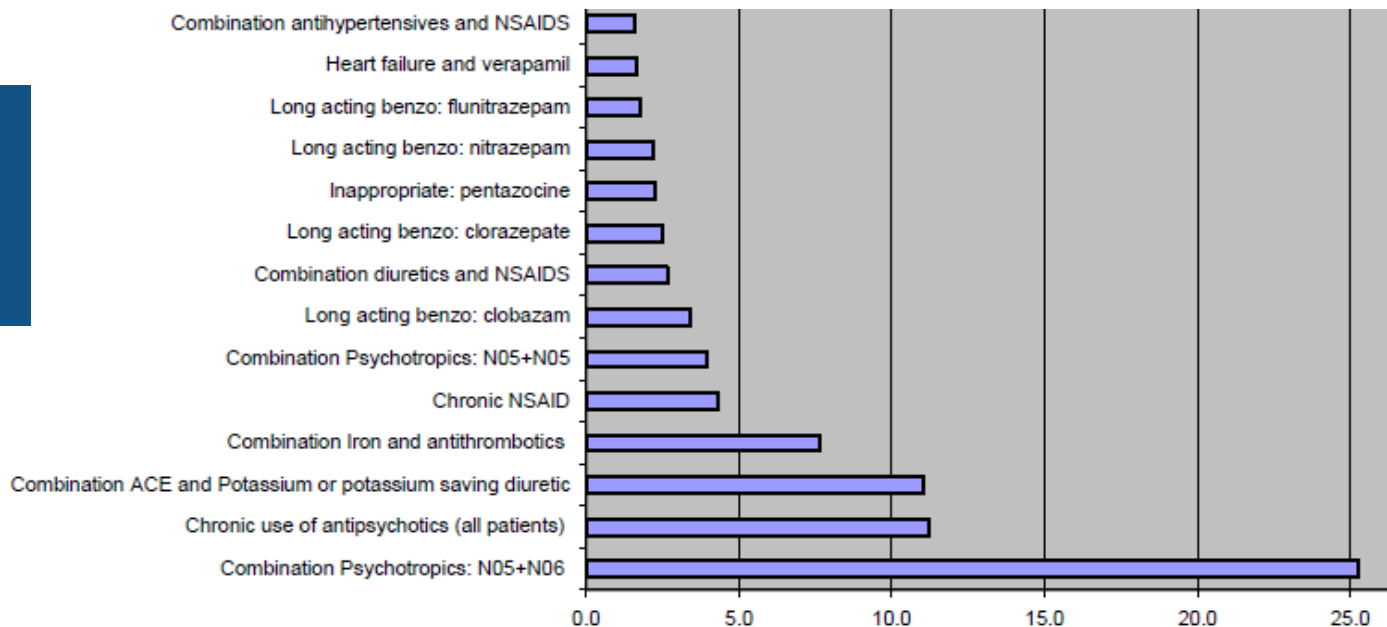
| | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------------------|
| (In)Appropriate | Aanpak | Benzodiazepines | ASA |
| Problematiek | Impliciet/expliciet | Nut – Risico's | Primaire preventie |
| Vallen | MAI | Afbouw - Studie | Diabetes |
| Ziekenhuisopname | Beers | Niet-medicamenteus | CHA ₂ DS ₂ -VASC |
| Veiligheid | START - STOPP | Slaapcyclus | Anticholinergica |
| Ong. effecten- Cascade | Evaluatie - Studies | CGT | Geneesmiddelen |
| Drug - disease | Stop- Studies | CGT - Studies | Veiligheid |
| Farmacodynamisch | Stop - Geneesmiddelen | Antidepressiva | |
| Farmacokinetisch | | Veiligheid | |
| QT | | | WZC België |

Geneesmiddelengebruik in Belgische WZC

Bednurse Criteria: Prevalence of patients scoring on individual items (N=1730)

Bednurse Criteria : Prevalence of patients scoring on individual items (N=1730)

83% van de bewoners
nemen
≥ 5 geneesmiddelen



Percentage of residents using the class of medication

N05 = benzodiazepines en antipsychotica
N06 = antidepressiva

Appropriate - Inappropriate

Kwaliteit van voorschrijven (bij ouderen)



- **Appropriate prescribing**
 - Duidelijke op evidentie gebaseerde indicatie
 - Door de meeste ouderen goed verdragen
 - Gunstige kosten-batenverhouding
 - Rekening houdend met de karakteristieken van de patiënt (voorkeuren, levensverwachting,...)
- **Inappropriate prescribing**
 - Risico's bij het gebruik groter dan de te verwachten voordelen
 - Even efficiënte maar veiliger alternatieven beschikbaar

Geneesmiddelen en vallen



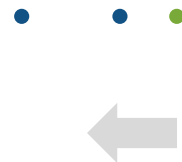
Valrisico

OR = 1,72 indien 3 – 4 geneesmiddelen (95%BI 1,09 – 2,71)

OR = 1,80 indien ≥ 5 geneesmiddelen (95%BI 1,02 – 3,19)

- x 2,4 tot 4,5 indien ≥ 2 psychotropica versus 1 psychotropicum
- x 2,37 indien ≥ 2 centraal werkende geneesmiddelen (o.a. benzodiazepines, andere sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica)

Polyfarmacie en ziekenhuisopname



Polyfarmacie geassocieerd met een hoger risico van ziekenhuisopname wegens ongewenst effect

- OR= 2,85 indien 5-8 geneesmiddelen (95%BI 1,03 - 7,85)
OR= 3,90 indien ≥ 9 geneesmiddelen (95%BI 1,43 - 10,61)

Aantal geneesmiddelen = onafhankelijke risicofactor voor ziekenhuisopname wegens ongewenst effect

Ziekenhuisopname door geneesmiddelen



Pirmohamed 2004

| Design | Populatie | N/n | Duur | Eindpunten | Resultaten |
|-------------|------------------------------------------------------------|-------|---------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obs. prosp. | > 16 jaar opgenomen in 2 ziekenhuizen Mediaan 76j UK | 18820 | 6 maand | Opname te wijten aan ongewenst effect | 6.5%, waarvan 72% vermijdbaar |
| | | | | Betrokken geneesmiddel | Diuretica 27% Lage dosis acetylsalicylzuur 18% NSAID's 12% Warfarine 10.5% Interacties 16.6% |

Leendertse 2006 – HARM

| Design | Populatie | N/n | Duur | Eindpunten | Resultaten |
|--------|------------------------------------------------------------|-------|---------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obs. | Volwassenen acuut opgenomen in 21 ziekenhuizen NL | 12793 | 40 evaluatie -dagen | Opname te wijten aan ongewenst effect | 6%, waarvan 46% vermijdbaar |
| | | | | Betrokken geneesmiddel bij vermijdbare opname | Geneesmiddelencombinatie 29.8% Anti-aggregantia 8.7% - anti-Vit K 6.3% NSAID's 5.1% |
| | | | | Reden vermijdbare opname | Gastro-intestinale bloeding 14.5% Cardiovasculair 10.5% Respiratoir 7.8% |

Ongewenste effecten...



... die kunnen leiden tot behandeling met een nieuw geneesmiddel

| Symptoom | Oorzakelijk geneesmiddel | Cascade |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Constipatie | Opioiden, anticholinergica , ijzer, calcium, antacida (aluminium), calciumantagonisten (vooral verapamil) | R/Laxativa |
| Ulcus en/of GI bloeding | NSAID, ASA, SSRI, duloxetine, venlafaxine, bisfosfonaten | R/PPI |
| Urine-incontinentie | Diuretica, sedativa, cholinesterase-inhibitoren | R/Anticholinergica |
| Cognitieve achteruitgang | Sedativa, anticholinergica | |
| Verwardheid, delier | Anticholinergica, antihistaminica, antiparkinson, antipsychotica, benzodiazepines, theofylline, digoxine, corticosteroiden, morfine-derivaten | |
| Vallen | Sedativa, geneesmiddelen die orthostatische hypotensie veroorzaken (antihypertensiva, diuretica, nitraten, opioïden, antiparkinson) | |
| Droge mond | Anticholinergica, benzodiazepines, PPI, morfine-derivaten | |

Interacties: drug - disease

→ verergering van de symptomen van de onderliggende aandoening

| Aandoening | Geneesmiddel | Gevolg |
|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------|
| Hartfalen | Glitazon Tricyclisch antidepressivum NSAID | ↗ hartfalen |
| Dementie | Anticholinergica | Delier |
| COPD | Opioïden | Ademhalingsdepressie |
| Nierinsufficiëntie | NSAID | ↗ nierinsufficiëntie |
| Prostatisme | Anticholinergica | Urineretentie |

Niet-exhaustieve lijst

GENEESMIDDELEN ↗ QT

Farmacodynamische interacties

Werking op hetzelfde “systeem” (receptor, eindorgaan)
Gewenst of niet, synergistisch of antagonistisch

| Ongewenst effect | ... door combinatie van |
|------------------|---------------------------------------|
| Bloedingsrisico | Anticoagulantia |
| | Antiaggregantia |
| | NSAID |
| ↗ K ⁺ | ACE-I, sartanen, K-sparende diuretica |
| | NSAID |
| | Heparine |
| ↘ Nierfunctie | ACE-I, sartanen |
| | NSAID |

Niet-exhaustieve lijst

Farmacokinetische interacties



Inhibitoren

- De meeste **SSRI**
- **Antimycotische** azoles en terbinafine
- **Macroliden** (clarithro-, erythro-, telithromycine)
- **Antiarritmica** (amiodarone, propafenon)
- **Ca-antagonisten** (diltiazem, verapamil, nocardipine)
- **Pompelmoes, pomelo**

Niet-exhaustieve lijsten

Inductoren

- De meeste **anti-epileptica**
- **Tuberculostatica** (rifampicine, rifabutine)
- **Sint-Janskruid**

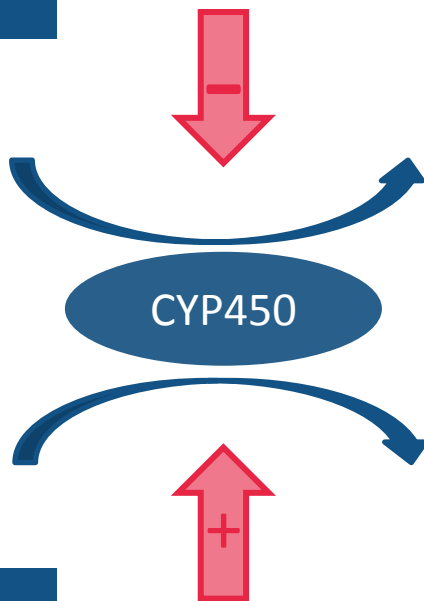
Concentratie geneesmiddel ↗

Middelen met nauwe therapeutische marge

- Amiodarone, flecaïnide
- Carbamazepine, valproaat
- Clozapine, levothyroxine
- Theophyline

Orale anticoagulantia
(uitz. dabigatran: P-glycoproteïne)

Concentratie geneesmiddel ↘



QT verlenging



Ritmestoornis meestal indien combinatie risicofactoren

- Medicamenteuze + niet-medicamenteuze risicofactoren
- Combinatie geneesmiddelen die QT verlengen
- QT-verlengend geneesmiddel + enzyminhibitor, bradycardie-inducerend middel (ivabradine, cholinesterase-inhibitoren, sotalol) of elektrolytstoornissen

Risicofactoren

65 jaar, vrouw, hartaandoening (hartfalen, ischemie, bradycardie, 2^e of 3^e graad AV block), electrolietstoornissen (hypokaliemie, hypomagnesemie), congenitale QT verlenging

| | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-arritmica | Vooraf disopyramide, quinidine, sotalol |
| Antiemetica | Domperidon (opgelet bij > 30 mg/j), ondansetron (vooral hoge doses IV) |
| Antipsychotica | Vooraf droperidol, pimozide, sertindol en haloperidol in hoge doses |
| Antidepressiva | Tricyclische antidepressiva (vooral indien overdosis), citalopram et escitalopram |
| Anti-infectieuze middelen | Erythromycine (vooral IV), azithromycine, clarithromycine, telithromycine, moxifloxacin (in mindere mate ook met levofloxacin en ofloxacin) |

Niet-exhaustieve lijst

Impliciete en expliciete hulpmiddelen

Complementair

Impliciet

MAI

- Gebaseerd op oordeel van de clinicus
- Lijst van open vragen
- Voordelen
 - Houdt rekening met eigenheid van de patiënt
- Nadelen
 - Goede toepassing hangt af van kennis van de voorschrijver

Expliciet

BEERS

STOPP – START

- Gebaseerd op strikte criteria
- Lijsten van geneesmiddelen, met advies rond voorschrijven bij bepaalde pathologieën
- Voordelen
 - Duidelijk advies
- Nadelen
 - Weinig flexibel
 - Houdt geen rekening met de patiënt (karakteristieken/voorkeuren)

MAI – Medication Appropriateness Index

Aanpak

- Is er een verantwoorde **indicatie** voor het geneesmiddel?
- Is het geneesmiddel **doeltreffend**, is de keuze correct?
- Is de **dosis** juist?
- Zijn de **toedieningsweg** en de **frequentie** correct?
- Zijn er klinisch significante geneesmiddelen**interacties**?
- Is er een **contra-indicatie** voor het geneesmiddel (vanwege comorbiditeit)?
- Zijn de toedieningsweg en de frequentie **praktisch** voor de patiënt?
- Is er een **dubbele therapie**?
- Is de behandelings**duur** correct?
- Is er een **kosteneffectiever** geneesmiddel beschikbaar?

Houdt geen rekening met

- Ongewenste effecten
- Therapietrouw
- Underprescribing

Beers

aanpak

| Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s) | Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Central Nervous System</i> | |
| <p>Benzodiazepines <i>Short- and intermediate-acting:</i></p> <ul style="list-style-type: none">■ Alprazolam■ Estazolam■ Lorazepam■ Oxazepam■ Temazepam■ Triazolam <p><i>Long-acting:</i></p> <ul style="list-style-type: none">■ Chlorazepate■ Chlordiazepoxide■ Chlordiazepoxide-amitriptyline■ Clidinium-chlordiazepoxide■ Clonazepam■ Diazepam■ Flurazepam■ Quazepam | <p>Avoid benzodiazepines (any type) for treatment of insomnia, agitation, or delirium.</p> <p>Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents. In general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle accidents in older adults.</p> <p>May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, periprocedural anesthesia, end-of-life care.</p> <p><i>QE = High; SR = Strong</i></p> |

- Houdt geen rekening met onderprescribing
- Niet noodzakelijk conform met Belgische richtlijnen/geneesmiddelen

START-STOPP

STOPP = Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions (≥ 65 ans)

Centraal zenuwstelsel en psychofarmaca

Langwerkende
benzodiazepinen
(chloordiazepoxide,
flurazepam, nitrazepam,
chlorazepinezuur, diazepam)

Bij gebruik > 1 maand

Verhoogd risico op verlengde sedatie,
verwardheid, balansverslechtering,
vallen

START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

Cardiovasculair

Orale anticoagulantia

Bij chronisch voorkamerfibrillatie

Acetylsalicylzuur

Bij chronisch voorkamerfibrillatie indien orale anticoagulantia
gecontra-indiceerd zijn

- Niet noodzakelijk conform met Belgische richtlijnen/geneesmiddelen
- Update voorzien 2013

Polyfarmacie – Aanpak



NHG 2012

| Design | Populatie | Interventie | N/n | Eindpunten | Resultaten |
|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------------|
| SR (RCT's) | > 65 j > 5 <i>geneesmiddelen</i> | Geneesmiddelen evaluatie in de apotheek/huisartspraktijk. Apotheker steeds betrokken | 15/10454 | Farmacotherapie gerelateerde problemen | Daling |
| | | | | Ziekenhuisopname | Niet eenduidig |
| | | | | Levenskwaliteit | Geen effect |
| | | | | Mortaliteit | Geen effect |

Patterson 2012

| Design | Populatie | Interventie | Duur | Eindpunten | Resultaten |
|---------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| SR (RCT's) | > 65 j > 1 <i>chronische pathologie</i> | Interventies gericht op appropriate prescribing vs gebruikelijke zorg | N=10 | Ongewenste effecten | Daling |
| | | | | Ziekenhuisopname | Niet eenduidig |
| | | | | MAI score | Gemiddeld verschil -3.88 (IC95% -5.40 à -2.35) in het voordeel van de interventie |
| | | | | Inappropriate medication vlgs Beers | NS |

Stoppen van geneesmiddelen



Ostini 2011

| Design | Populatie | Interventie | N/n | Resultaten |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SR | | Stoppen van benzodiazepines, diuretica en andere antihypertensiva, antipsychotica bij dementie Diverse interventies | 15/10454 | Effectief: <ul style="list-style-type: none">- Patiënt actief betrokken- Schriftelijke herinneringen aan voorschrijvers- Voorlichtingsmateriaal voor patiënten- Direct consultcontact tussen patiënt en voorschrijver |

Iyer 2008

| Design | Populatie | Interventie | N/n | Eindpunten | Resultaten |
|----------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| SR (RCT's en obs) | > 65 j > 1 chronische pathologie | Stoppen van psychofarmaka | N=16 n=1184 | Cognitie Valincidenten | SS ↗ SS ↘ |
| | | Stoppen van antihypertensiva | N=9 n=7188 | Normotensie behouden Mortaliteit (5j) | 20% - 85% NS |
| | | Stoppen van diuretica | N=4 n=448 | Afbouwen gelukt | Meerderheid van de patiënten zonder hartfalen |

Stoppen van geneesmiddelen



Garfinkel 2010

| Design | Populatie | Interventie | N/n | Eindpunten | Resultaten |
|--------|---------------------------------|------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| RCT | <i>Thuiswonende ouderen</i> | Good Palliative – Geriatric Practice algoritme | n=70 | Aantal geneesmiddelen | Gemiddeld -4,4 geneesmiddelen/ouder |
| | | | | Herstart wegens heroptreden klachten/indicatie | 2% van de geneesmiddelen |
| | | | | Globale gezondheidsverbetering (zelfrapportage) | 88% meldt verbetering |
| | | | | Overlijden of ongewenste effecten | NS |

Stoppen van specifieke geneesmiddelen



Opgelet voor ontwenning of plots verergeren van de aandoening bij stoppen van

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovasculair | <ul style="list-style-type: none">• Middelen tegen angor (β-blokkers in het bijzonder)• Antihypertensiva (clonidine en methyldopa in het bijzonder)• Ace-inhibitoren en diuretica bij hartfalen |
| Hormonaal | <ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoïden aan hoge doses en na lang gebruik |
| Urogenitaal | <ul style="list-style-type: none">• Anticholinergica |
| Zenuwstelsel | <ul style="list-style-type: none">• Anticonvulsiva (gabapentine in het bijzonder)• Antidepressiva• Antiparkinsonmiddelen• Antipsychotica• Benzodiazepines• Cholinesterase-inhibitoren |

Benzodiazepines



Winst...

- Snelle werking
- ↗ totale slaapduur: 1/2u - 1u per nacht

... maar beperkt

- ↘ inslaapduur: 5 min (PSG) tot 15 min (zelfrapportering)
- niet meer werkzaam na 1 – 2 w
- Geen gegevens over het functioneren overdag

Risico's

- Korte termijn: residueel effect (hangover), hoofdpijn, duizeligheid, nausea, moeheid, ongevallen incl. vallen, paradoxale reacties bij ouderen
- Lange termijn: cognitie
- Interacties: alcohol en middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken
- Tolerantie – Afhankelijkheid – Ontwenning

Veranderingen slaappatroon:

- ↗ lichte slaap, ↘ REM-slaap en diepe slaap

Afbouw van benzodiazepines bij ouderen



Habraken 1997

| Design | Populatie | Interventie | n | Eindpunten | Resultaten | Design |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----|--------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RCT | <i>Gemiddeld 84 jaar WZC Belgium</i> | Geleidelijk vervangen benzo door placebo vs verderzetten benzo | 55 | Interventie 5 w | Slaapkwaliteit(AR) | Vergeleken met begin, \searrow slaapkwaliteit in de afbouwgroep tijdens afbouwen Verbetering na afbouwperiode |
| | | | | Follow-up 1 j | Dervingsverschijnselen(AR) | Niet significant |
| | | | | | Dagelijks functioneren na 6 m (verpleging) | Afbouw: 1 persoon op 3 verbetert Controle: 1 persoon op 3 gaat achteruit 2x meer achteruitgang in controlegroep |
| | | | | | Mentaal functioneren en dagelijkse activiteiten na 1 jaar (verpleging) | Beter in afbouwgroep* |
| Emotioneel en sociaal functioneren | Niet significant | | | | | |

AR = auto-rapport

Verpleging = observatie door verpleging

* In de afbouwgroep neemt 2/3 na 1 jaar nog placebo, 1/3 neemt hoofdzakelijk terug hypnoticum

Insomnia ouderen– Niet-medicamenteuze hulp



Informereren van patiënt

Eerste 4 uur

Ouderen

- Minder uren
- Minder diep
- Frequenter ontwaken
- Vroeger ontwaken

Slaap = natuurlijk gevolg van ontspanning

Hypnotica

- Ongewenste effecten
- ↘ diepe slaap en REM-slaap

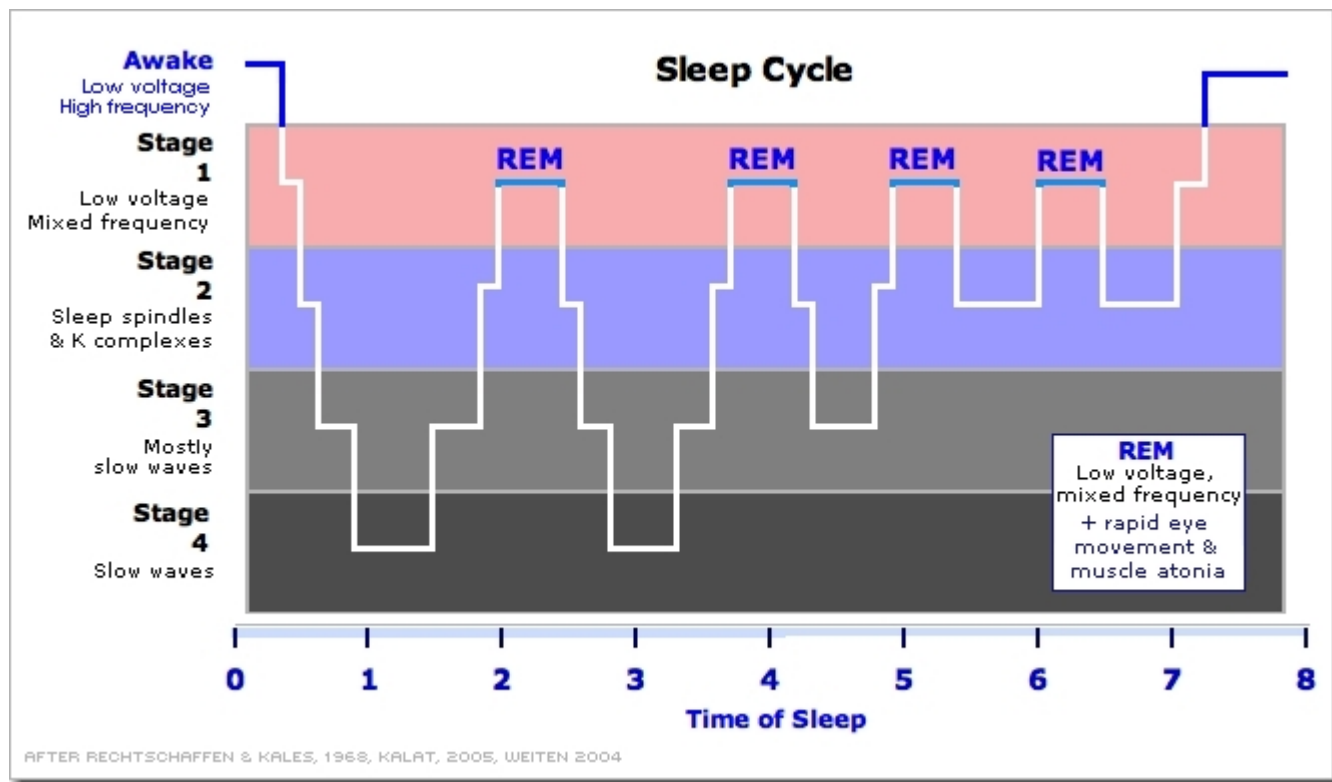
Slaaphygiëne

Steeds op hetzelfde tijdstip opstaan
Vermijden om lang wakker te liggen in bed
Het bed dient alleen om te slapen of te vrijen
Vermijden van dutjes overdag
↘ alcohol, cafeïne, hypnotica
Geen zware maaltijden vóór het slapengaan
Slaapkamer: temperatuur, verluchting, verduistering
Geen inspannende activiteiten enkele uren voor het slapengaan
Lichte beweging in de vooravond kan wel
Lichamelijke activiteit overdag is gewenst

Stimuluscontrole

Pas gaan slapen wanneer men zich slaperig voelt
Indien niet in slaap na 10-20 minuten
→ andere kamer
nuttige, ontspannende of vervelende activiteit (op voorhand aan denken)
Pas terug naar bed als men zich slaperig voelt
Indien nodig procedure herhalen
Volhouden gedurende 3 weken

Slaapcyclus



Insomnia - CGT



Werkzaamheid aangetoond

- Volwassenen en ouderen
- Combinatie van technieken, steeds educatieve en motivationele component
- Matige tot grote verbetering t.o.v. controlegroep
- Geen aanwijzingen dat bepaalde technieken beter werken dan andere
- Versus hypnotica: minstens evenveel effect, en effect beter behouden op langer termijn

Tijdelijk combineren met hypnotica? (RCT's)

- Kan op korte termijn werkzamer zijn dan monotherapie
- Op lange termijn kunnen hypnotica het effect van CGT verminderen

Insomnia ouderen– Niet-medicamenteuze hulp



| Interventie | Duur | Populatie | Eindpunt | Effect | N/n |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|
| MA CGT | Studies max 1 jaar | Ouderen gemiddeld 66 jaar | Inslaapduur | Niet-significant | 6/282 |
| | | | WASO (ZR en PSG) | SS tot 3 mnd (↘ 20-30 min) | |
| | | | Totale slaapduur | Tegenstrijdige bevindingen | |
| | | | Slaapefficiëntie | Gemiddeld scoreverschil: 2,8 Groter effect interventie | |
| MA Restrictie vs Controle of placebo niet-med | | Ouderen Gemiddeld ≥ 60 jaar | Meerdere criteria waarvan Inslaapduur, Totale duur, efficiëntie, WASO, ... | Matig tot groot | 3/254 |
| MA CGT (kort of lang, indiv of groep) vs Wachlijst of placebo nt-med of placebo med | | | | Groot | 7/316 |

MA = Meta-analyse; RCT = randomised controlled trial = Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

CGT = Cognitieve Gedragstherapie; Indiv = individueel

Slaapefficiëntie berekend met de slaapefficiëntie-index (SEI) = het aantal uren effectieve slaap wordt gedeeld door het aantal uren dat men in bed doorbrengt, en vermenigvuldigd met 100. Doorgaans voldoende slaapefficiëntie = een SEI van 80 tot 90

WASO = wake after sleep onset (totale tijd dat de patiënt wakker ligt tussen het moment dat hij in slaap is gevallen en de laatste keer wakker worden); ZR = zelfrapportering; PSG = polysomnografie

N = aantal gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT) voor een meta-analyse; n = totaal aantal patiënten voor deze RCT's

Insomnia ouderen– Niet-medicamenteuze hulp

| Interventie | Duur | Populatie | Eindpunt | Effect | n |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|----|
| RCT CGT kortdurend (2 sessies 45 min) vs Informatieoverdracht | 4 wk behandeling | Ouderen gemiddelde lft 70 jaar | Remissie | Statistisch significant 53% patiënten CGT vs 17% | 35 |
| RCT CGT (slaapmedicatie niet wijzigen tijdens interventie) vs Placebo biofeedback | | 50-85 jaar slapeloos ondanks chronisch gebruik slaapmedicatie | Inslaapduur | Matig 19 CGT vs 31 min | 47 |
| | | | WASO | Matig 26 CGT vs 38 min | |
| | | | Slaapefficiëntie | Groot 87% CGT vs 79% | |
| | | | Functioneren overdag | Niet significant | |

RCT = randomised controlled trial = Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

CGT = Cognitieve Gedragstherapie

Slaapefficiëntie berekend met de slaapefficiëntie-index (SEI) = het aantal uren effectieve slaap wordt gedeeld door het aantal uren dat men in bed doorbrengt, en vermenigvuldigd met 100. Doorgaans voldoende slaapefficiëntie = een SEI van 80 tot 90

WASO = wake after sleep onset (totale tijd dat de patiënt wakker ligt tussen het moment dat hij in slaap is gevallen en de laatste keer wakker worden); ZR =

zelfrapportering; PSG = polysomnografie

n = totaal aantal patiënten

Insomnia ouderen– Niet-medicamenteuze hulp



Buyse 2011

| Design | Populatie | Interventie | n | Duur | Eindpunten | Resultaten |
|--------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| RCT | <i>Gemiddeld 72 j</i> | Korte gedragsinterventie (↘ tijd in bed , zelfde u opstaan, in bed enkel indien moe, in bed blijven enkel indien slapen) vs informatie over slaap | 82 | 3w behandeling, evaluatie na 4 w | Subjectief : slaapkwaliteit, inslaapduur, WASO, slaap efficiëntie | SS beter met gedragstherapie |
| | | | | | Pittsburgh Sleep Quality Index | SS beter met gedragstherapie |
| | | | | | Parameters volgens PSG | NS |

Morgan 2012

| Design | Populatie | Interventie | n | Duur | Eindpunten | Resultaten |
|--------|----------------|-------------------------------|-----|------|--------------------------------|------------------------------|
| RCT | <i>55-87 j</i> | CGT self-help vs slaaphygiene | 193 | | Pittsburgh Sleep Quality Index | SS beter met GT matig effect |

WASO = wake after sleep onset (totale tijd dat de patiënt wakker ligt tussen het moment dat hij in slaap is gevallen en de laatste keer wakker worden)

Antidepressiva – Veiligheid



| | Tricyclische antidepressiva | SSRI |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ongewenste effecten | Suiciderisico Ongewenste neuropsychiatrische effecten, o.a. sedatie Daling van de convulsiedrempel Dervingsverschijnselen bij stoppen | |
| | Anticholinerge (en serotoninerge) Ritmestoornissen, QT verlenging Orthostatische hypotensie (Seksuele problemen) (Hyponatremie) | Serotoninerge (en anticholinerge) Seksuele problemen Gastro-intestinale: ook gastro-intestinale bloedingen Centraal neurologische: o.a. extrapiramidale effecten Hyponatremie QT verlenging (es)citalopram – (andere SSRI?) |
| Contra-indicaties | Gesloten hoek glaucoom Ritmestoornissen, infarct | |
| Interacties | Geneesmiddelen met anticholinerge effecten Bepaalde tricyclische zijn substraat van P450 <div style="border: 1px solid grey; background-color: #e0e0e0; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">ANTICHOLINERGICA</div> | Geneesmiddelen met serotoninerge effecten (dextromethorfan, tramadol, triptanen, MAO-I,...) NSAID, ASA, antitrombotica Diuretica, antipsychotica Sommige SSRI inhiberen P450 • Fluoxetine, fluvoxamine: ↗ effect Vit K antag. • Andere SSRI: vermoedelijk ↗ effect Vit K antag. |

ASA – Werkzaamheid – Primaire preventie



Chevalier 2012 (Sheshasai 2012)

| Design | Population | Intervention | N/n | Duration | Endpoints | Results |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| MA of RCTs | <i>Mean age 57 Without previous coronary ischemia or stroke</i> | ASA vs pla | 9/102621 | Mean 6 y | Coronary events (prim) | NS |
| | | | | | Serious bleeding (prim) | OR=1.31 (95%CI 1.14-1.50) NNH=73/6y |
| | | | | | Non-fatal MI (sec) | OR=0.80 (95%CI 0.67-0.96) NNT= 162/6y NS in studies after 2000* |
| | | | | | Global mortality (sec) | OR=0.94 (95%IC 0,88-1,00) NS |
| | | | | | Fatal MI (sec) | NS |
| | | | | | Stroke (sec) | NS |
| | | | | | CV events (sec) | NS |
| | | | | | All bleedings (sec) | OR=1.7 (95%CI 1.17-2.46) |

*Betere controle van andere CV risicofactoren (hypolipidemiërende middelen, antihypertensiva, rookstop, hygiëno-diëtische maatregelen)
OR=0,98 (IC à 95% de 0,84 à 1,14).

ASA – Werkzaamheid – Diabetes



Trialists collaboration 2002

| Design | Population | Intervention | n | Duration | Endpoints | Results |
|------------|--------------------------------------|----------------|------|----------|-----------------|---------|
| MA of RCTs | <i>High risk, including diabetes</i> | ASA vs control | 4961 | | Vascular events | NS |

De Berardis 2009

| Design | Population | Intervention | n | Duration | Endpoints | Results |
|------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------|----------|--------------------------|-------------------------------|
| MA of RCTs | <i>Diabetes, No pre-existing cardiovascular disease</i> | ASA vs placebo or no treatment | 9584 | | Major cv events | RR=0.90(95%CI0.81-1.00) NS |
| | | | | | Cardiovascular mortality | RR=0.94(95%CI0.72-1.23) NS |
| | | | | | All cause mortality | RR= 0.93 (95%CI 0.82-1.05) NS |

CHA₂DS₂-VASC



Evalueert het risico van CVA of systemisch embol bij een patiënt met VKF

| Risicofactor | | Punten |
|---------------------------------|-----------------------------------------|--------|
| Congestive heart failure | Hartfalen | 1 |
| Hypertension | Hypertensie | 1 |
| Age | 65-74 | 1 |
| | ≥ 75 | 2 |
| Diabetes | Anamnese diabetes | 1 |
| Stroke | Voorgeschied CVA, TIA, perifere embolie | 2 |
| Vasculopathy | Vaatlijden | 1 |
| Sex | Vrouw | 1 |

| Score | Risico | Therapie |
|-------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 0 | laag | Geen therapie bij voorkeur, of aspirine |
| 1 | matig | Vit K antag (INR 2.0 - 3.0) bij voorkeur, of aspirine (voorkeur patiënt) |
| ≥2 | Matig of hoog | Vit K antag. (INR 2.0 - 3.0) |

Anticholinergica



| | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spijvertering | Butylhyoscine, ranitidine, cimetidine, loperamide |
| Urinair | Behandeling van urge incontinentie |
| Respiratoir | Ipratropium, tiotropium |
| Neuro | Behandeling van ziekte van Parkinson Antidepressiva: vooral TCA, sommige SSRI (paroxetine) en MAO-I, mirtazapine, trazodon Antipsychotica: vooral fenothiazines (prothipendyl, levomepromazine), clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, risperidon, quetiapine Anti-epileptica: carbamazepine, oxcarbazepine |
| Musculair | Baclofen, tizanidine |
| CV | Disopyramide |
| Pijn | Nefopam |
| Allergie | Antihistaminica: vooral promethazine, difenhydramine, chloorfenamine, cetirizine, loratadine, meclozine, hydroxyzine, clorpromazine |

Anticholinergica – Veiligheid



| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrale ongewenste effecten | Duizeligheid en hoofdpijn; slapeloosheid; verwardheid, desorientatie, visuele hallucinaties, delier Geheugenproblemen; agitatie, irritabiliteit, agressiviteit |
| Perifere ongewenste effecten | Droge ogen, mydriase, visusstoornissen door accommodatiestoornissen, soms gesloten-hoek glaucoom Droge mond, dyspepsie, misselijkheid, constipatie Mictieproblemen, urineretentie; \searrow transpiratie Voorbijgaande bradycardie gevolgd door tachycardie, hartfalen |
| Risicopatiënten | Ouderen: gevoeliger aan centrale effecten Patiënten gevoelig aan urineretentie (prostaathypertrofie, ...) Problemen met intestinale transit Nauwe iridocorneale hoek Cardiale geleidingsstoornissen |
| Contra-indicaties | Gesloten hoek glaucoom Gastro-oesofagale-reflux, pylorusstenose, ernstige colitis ulcerosa, intestinale atonie |
| Interacties | Additief anticholinerg effect bij associaties |

ANTICHOLINERGICA



Referenties

- AGS (2012). American Geriatrics Society. American Geriatrics society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults 2012. *JAGS*, DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
- Anthierens S. (2010). *BMC Family Practice* 2010, 11:65
- Barker MJ. Et al. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* 2004;18:37-48
- Barry P.J. et al. (2007). START (screening tool to alert doctors to the right treatment)-an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing* 2007;36:632-638.
- BCFI (2006). Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere: enkele commentaren. *Folia Pharmacotherapeutica*, Februari 2006, 33, pp.15-16.
- BCFI (2011). Aanpak van urine-incontinentie. *Transparantiefiche* 2011
- BCFI (2013). Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium www.bcfi.be
- Boland B. et al. (2007). Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* september 2007; 36(7)

- Buscemi N. et al. (2005). Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. *AHRQ Publication* No. 05-E021-2. June 2005
- Buysse DJ. Et al. (2011). Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95
- Campbell CL et al. (2007). Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24
- Chevalier P. (2012). Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012; 11(3): 28-29. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=2167>
- CKS (2009). Clinical Knowledge Summaries. Incontinence – urinary, in women. Update June 2009. www.cks.nhs.uk
- Dalleur O. et al (2012) Updated Beers Criteria: Greater applicability to Europe? *JAGS* 2012 0:1-2.
- De Vries et al (2006). *Farmacotherapie op Maat*, 2006
- Declercq T. et al. (2006). *Recommandation de Bonne Pratique. Insomnie: Recommandation en première ligne de soins*. SSMG 2006
- Fournier J. et al. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, pp.47-53.

- Garfinkel D. et al. (2010). Feasibility study of a systematic approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. *Arch Intern Med* 2010, vol 170 (NO.18), oct 11, p 1648-1654.
- Germain A. et al. (2006). Effects of a brief behavioral treatment for latelife insomnia: preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 4:403-6.
- Glass J. et al. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
- Graziano O. et al. (2002). Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *JAGS* 50:1962–1968, 2002
- Habraken H. et al. (1997). Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *EJCP* 1997;51:355-8.
- Hajjar ER et al. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;5(4): 345–51.
- Heyrman J. et al. (2008). Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu*, 37, pp.284-317.
- Holbrook A.M. et al. (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-233

- Kales A et al. (1991). Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:468-76.
- Kripke DF et al. (1990). Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;4:28S-43S.
- Lagro-Janssen AL et al. (2006). NHG-Standaard Incontinentie voor urine (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:501-10.
- Leendertse AJ. Et al (2006). Hospital Admissions Related tot Medication (HARM), Een prospectief, multitcenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. *Eindrapport November 2006. Universiteit Utrecht* .
- Lyer S. et al (2008). Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
- McCurry S. et al. (2007). Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;1:18-27.
- Minerva (2009). Aspirine voor alle patiënten met diabetes? *Minerva* 2009; 8(1): 8-9.
<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=1618>

- Mitler MM et al. (1984). Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam and placebo: a long-term simultaneous nighttime and daytime study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1984;4:2-13.
- Montgomery P. et al. (2003). Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161.
- Morgan K. et al. (2012). Self-Help Treatment for Insomnia Symptoms Associated with Chronic Conditions in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAGS*, 2012. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04175.x
- Morin C. et al (2004). Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
- NHG (2012). Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.
- NHS (2012). Polypharmacy Guidance. October 2012.
- Ostini R et al (2011). How is medication prescribing ceased? A systematic review. *Med Care* 2011;49:24-36.

- Partonen T et al. (2003). Cognitive behavioural interventions improve some sleep outcomes in older adults. *Evid Based Ment Health* 2002;5:118. Comment on: Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161.
- Patterson SM et al (2012). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub2.
- Perk J. et al. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701
- Pirmohamed M. et al (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004, vol 329, july, 15-19.
- Prescrire (2010). Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- Rancourt C. et al. (2004). Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics* , 4:9.
- Roehrs T. et al. (1992). Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. *Psychopharmacology* 1992;108:67-71

- Schneider-Helmert D. et al. (1988). Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:706-11.
- Sivertsen B. et al. (2006). Cognitive behavioral therapy vs. zopiclone for treatment of chronic primary insomnia. *JAMA* 2006;295:2851-8.
- Soeffing J. et al. (2008). Psychological treatment of insomnia in hypnoticdependent older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
- SPF (2006). Manuel d'aide aux médecins généralistes: anxiété, stress, troubles du sommeil 2006. Campagne Fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines 2005.
http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@mentalcare/documents/ie2divers/5864391_fr.pdf
- Spinewine A.(2007). Prescribing in elderly people 1. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 370:173-84.
- Steinman M. (2010). Managing Medications in Clinically Complex Elders. *JAMA* , 304 (14): 1592-1601.

- Sturtewagen JP (2012). Uit deze prospectieve studie blijkt dat de STOPP-criteria, in tegenstelling tot de Beers-criteria, geschikt zijn om geneesmiddelen met potentieel ongewenste effecten bij bejaarden op te sporen? *Minerva online, 03-28*.
- Vander Stichele RH. et al (2006). Geneesmiddelengebruik in de Belgische rusthuizen en rust- en verzorgingstehuizen. *KCE reports vol. 47A*.
- WZC Formularium (2013). *Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen, vzw Farmaka asbl, Gent*
- Zachary A. (2012). Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *JAGS 60:34-41, 2012*



farmaka

onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie
centre indépendant d'information sur les médicaments