

Stoppen met voorschrijven

1 INLEIDING

Dit is de eerste geneesmiddelenbrief over deprescribing. Het tweede deel verschijnt in januari 2015.

“Ce n’est pas un art de peu d’importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c’est un art d’une bien plus grand difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire. Philippe Pinel (1745-1826)”

2 DEPRESCRIBING: HET THEORETISCH KADER

De farmacodynamische en farmacokinetische veranderingen die optreden bij het ouder worden, de bijna systematische afwezigheid van (kwetsbare) ouderen in gecontroleerd klinisch onderzoek waardoor grote onzekerheid bestaat over reële werkzaamheid en veiligheid van veel geneesmiddelen die door ouderen worden gebruikt, de comorbiditeit en de daaraan verbonden polyfarmacie en tot slot het ongepast voorschrijfgedrag met verhoogde kans op ongewenste effecten:

dit zijn stuk voor stuk gegronde redenen om werk te maken van deprescribing bij een oudere populatie.

Deprescribing, een farmacotherapeutisch concept dat niet zo nieuw is¹ is het proces van afbouwen, stoppen, onderbreken of het onthouden van een medicamenteuze behandeling, met als doel polyfarmacie onder controle te houden en de klinische toestand te verbeteren².

Deprescribing is een belangrijke maar moeilijke opdracht voor elke klinicus die ouderen behandelt³. Hoewel er enige evidentie is over het veilig stopzetten van sommige behandelingen⁴ en dit een basis kan vormen van hoe hiermee in het algemeen dient te worden omgegaan, is het stopzetten van een behandeling een geïndividualiseerd proces waarbij rekening moet gehouden worden met de fysieke toestand, comorbiditeit, voorkeuren en levenswijze van betrokken patiënt.

Een evidente achteruitgang van de algemene toestand, het optreden van ongewenste effecten, verslechtering van nier-, lever- of hartfunctie, een

hospitalisatie kunnen aanleiding vormen om bepaalde behandelingen af te bouwen of stop te zetten⁵.

Problematisch blijft het voorspellen van de levensverwachting⁶. Nochtans is deze kennis een belangrijke voorwaarde om op rationele gronden en tegelijk ethisch verantwoorde wijze keuzes te maken bij het afbouwen van medicamenteuze behandelingen.

Richtlijnen met deprescribing als onderwerp bestaan niet, dit in tegenstelling tot de plethora aan richtlijnen over allerhande aandoeningen waarbij, in het beste geval steunend op bewijskracht die evidence based is, specifieke behandelingen worden voorgesteld. Deze richtlijnen zijn vaak ook niet toepasbaar bij ouderen die aan meerdere aandoeningen lijden^{7,8}. Er is ook groot gebrek aan evidentie over het stoppen met geneesmiddelen bij ouderen⁹.

Vooraf over het effect op klinische eindpunten (zoals bv. vallen of overlijden) door het stoppen van geneesmiddelen is weinig bekend. De geringe beschikbare evidentie wijst er op dat stoppen met psychotrope middelen

een gunstig heeft op het valrisico en cognitie¹⁰. Het is zaak om de voorkeuren en wensen van de patiënt (en zijn naastbestaanden) correct in te schatten en onder andere op die basis de medicatie te gaan aanpassen. Dit vereist een goede communicatie en wederzijds vertrouwen. Op basis van dit vertrouwen is de rol van de behandelende arts meestal doorslaggevend. Bij huisartsen lijkt weerstand te bestaan tegen het afbouwen van het geneesmiddelengebruik door hun oudere patiënten¹¹. Anderzijds blijkt uit onderzoek dat een oudere populatie een poging met stoppen van bepaalde geneesmiddelen niet ongenegen is, indien dit door hun behandelend arts wordt voorgesteld¹².

Zoals eerder vermeld zijn er tot op heden geen richtlijnen ontwikkeld die duidelijk omschrijven hoe er met deprescribing praktisch kan worden omgegaan. Hiertoe worden wel pogingen ondernomen (bv. Ontario Pharmacy Research Collaboration-project¹³. Ook de Cochrane Collaboration heeft plannen om richtlijnen over deprescribing uit te brengen). Een multidisciplinaire aanpak, met o.a. de tussenkomst van een klinisch farmacoloog, lijkt een veelbelovende benadering, die echter veel tijd en middelen vereist.

Welke middelen komen in aanmerking om gestopt te worden? Een aanzet daartoe wordt gegeven door Scott et al.¹⁴. Het lijkt logisch dat middelen die nauwelijks of niets bijdragen tot levenskwaliteit (met in acht name van de te verwachten levensduur) en middelen waaraan veel nadelen (ongewenste effecten, compliance problemen, interacties...) zijn verbonden als eerste in het vizier komen. Om deze laatste middelen in beeld te brengen beschikken we over het systeem van een impliciete review en dat van expliciete criteria¹⁵. Impliciete criteria houden rekening met individuele patiëntengegevens. Dit is niet het geval bij gebruikmaken van expliciete criteria.

Een impliciete review houdt in dat de behandelende arts de medicatie van een individuele patiënt beoordeelt op werkzaamheid, indicatie, dosis, en drug-drug en drug-disease interacties. Dit veronderstelt een degelijke kennis van de farmacotherapie voor oudere personen, waarbij de hulp van een klinisch farmacoloog van grote waarde kan zijn. Het is eveneens een tijdrovende bezigheid. De Medication Appropriateness Index (MAI) is geconcipeerd als een gestandaardiseerde impliciete review met de bedoeling om door standaardisering de betrouwbaarheid te verhogen¹⁶. Het gebruik van de MAI vereist eveneens een degelijke kennis van (geriatrie) farmacotherapie naast een goed klinisch oordeel.

Een voordeel is dat door de structuur (ja/nee vragen) in principe alle geneesmiddelen aan bod komen en er geen updating nodig is. Het grootste nadeel is het tijdrovend karakter.

Expliciete criteria zijn lijsten van geneesmiddelen die meestal bij ouderen moeten vermeden worden omwille van gebrek aan werkzaamheid of hoger risico op ongewenste effecten, op basis van consensus door experts samengesteld. Sommige van deze expliciete criteria bevatten ook stellingen over aangepaste zorg, zoals over het ondergebruik van geneesmiddelen waarvan wel voordeel kan verwacht worden of over het correct monitoren van sommige behandelingen. Er zijn verschillende van dergelijke lijsten met expliciete criteria ontwikkeld (Beers, START-STOPP, ACOVE, NORSEP, Franse richtlijnen, ...). Ze bieden alle het voordeel van relatief eenvoudig, objectief en vrij snel toepasbaar te zijn¹⁷. Om die redenen worden ze vaak gebruikt in studies over het ongepast gebruik van geneesmiddelen bij ouderen¹⁸.

Er zijn echter ook nadelen aan verbonden: de expliciete criteria moeten geregeld worden geüpdatet, ze bevatten slechte een beperkte reeks genees-

middelen, houden geen rekening met alle aspecten van de behandeling (bv. duur van de behandeling) en met de klinische context (bv. levensverwachting). Daarnaast zijn er soms belangrijke verschillen tussen de verschillende lijsten. Tot slot en niet in het minst: het is vaak problematisch om de besluiten uit de deze kwaliteitscriteria te extrapoleren naar voorschrijfgewoontes in andere landen.

Er kan kritiek geuit worden op het systeem van consensus door experts dat gehanteerd wordt bij het opstellen van expliciete criteria¹⁹. Dit systeem is ook op zijn minst gedeeltelijk verantwoordelijk voor de inhoudelijke verschillen tussen de diverse criteria. Dat deze verschillen niet gering zijn, blijkt uit Chinees onderzoek: afhankelijk van het gebruikte criterium kan het percentage onterecht voorgeschreven middelen variëren van 24 tot 73%²⁰. Van de meeste expliciete criteria is de betrouwbaarheid (gebaseerd op het toepassen ervan en weerslag op klinische eindpunten) niet getest. Nochtans lijkt dit een voorwaarde om deze criteria te gaan toepassen in concrete klinische omstandigheden²¹.

Het toepassen van hoger vermelde systemen, tools, criteria zou de taak van het deprescribing gemakkelijker kunnen maken, ware het niet dat geen enkele ervan als ideaal kan beschouwd worden (dit is: betrouwbaar, gemakkelijk in gebruik, actueel, rekening houdend met alle aspecten van het voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen, ...). Het combineren van verschillende kwaliteitscriteria lijkt zich op te dringen maar is in de praktijk moeilijk haalbaar door het tijdrovende karakter.

Veel geneesmiddelen die in de lijsten van expliciete criteria zijn opgenomen en bij ouderen best vermeden worden zijn middelen met een sedatief of anticholinergisch effect. Gezien de belangrijke klinische consequenties (vallen, verminderende cognitie,...)

bestaat een noodzaak om deze middelen expliciet in kaart te brengen. Hier toe werden twee tools ontwikkeld: de Drug Burden Index (DBI) die de individuele blootstelling aan anticholinerge middelen en sedativa meet²² en de Anticholinergic Risk Scale (ARS)²³ die specifiek de anticholinerge impact van geneesmiddelen in kaart brengt. De DBI houdt ook rekening met dosering maar geeft geen informatie over het al dan niet geschikt zijn van de geneesmiddelen. Wel is in enkele studies aangetoond dat een hoge DBI-score gepaard gaat met een slechte fysieke conditie en cognitie bij ouderen^{24,25}. Naast anticholinerge effecten en sedatie zijn andere belangrijke aandachtspunten de mogelijkheid van QT-verlenging en interactie met andere geneesmiddelen.

Een pragmatische aanpak die voor onze populatie (kwetsbare ouderen) haalbaar lijkt gaat uit van gegevens van Farmanet. Ons werden cijfers ter beschikking gesteld over het voorschrijven van (terugbetaalde) geneesmiddelen aan personen ondergebracht in leeftijdscategorieën van 75 tot 79 jaar, 80- 84 jaar, 85 tot 89 jaar en 90 jaar en ouder. Bij het overlopen van de verschillende geneesmiddelenklassen zullen deze cijfers verduidelijken waar de belangrijkste aandachtspunten liggen.

3 DEPRESCRIBING IN DE PRAKTIJK

Zoals voorgesteld door Le Couteur et al.²⁶ kan aan deprescribing worden gedacht wanneer er sprake is van polyfarmacie, ongewenste effecten, gebrek aan werkzaamheid, vallen en de aanwezigheid van terminaal lijden, dementie of frailty. Op die wijze wordt ook met de klinische context rekening gehouden.

3.1 Antidepressiva

Het gebruik van antidepressiva (SSRI's in het bijzonder, tricyclische en andere in mindere mate) is erg hoog bij (residentiële) ouderen. Uit de PHEBE-studie is gebleken dat aan 40% van de geïnstitutionaliseerde ouderen een antidepressivum wordt voorgeschreven. Ook al worden antidepressiva gebruikt voor andere redenen dan depressie (neuralgie, slaapproblemen) blijft dit toch een bijzonder hoog cijfer, in acht genomen het gegeven dat deze middelen alleen bij de ernstige vormen van majeure depressie doeltreffend zijn²⁷. Onderzoek²⁸ bij rusthuisbewoners toonde voor ernstige depressie een prevalentie van 14,4%. De vraag naar de juistheid van de oorspronkelijke indicatie (in principe: majeure depressie) is dus gerechtigd. 'Tweede generatie antidepressiva' zijn waarschijnlijk niet effectief bij behandeling van depressie bij dementerende ouderen²⁹.

SSRI's

De meest gebruikte middelen (Farmanetgegevens voor personen van 75 jaar en ouder) zijn escitalopram, citalopram, sertraline (de selectie van het Formularium), paroxetine. Fluoxetine wordt minder gebruikt. Over SSRI's in het algemeen wordt gewaarschuwd voor het optreden van hyponatriëmie en bloedingen (Beers, STOPP-START). *Fluoxetine* kan door het groot interactiepotentieel en lange eliminatiehalfwaardetijd als een ongeschikt middel beschouwd worden. Ook *paroxetine* heeft een groot interactiepotentieel. Voor *citalopram* en *escitalopram* is dit van veel minder belang, maar wordt gewaarschuwd voor QT-verlenging. *Sertraline* heeft dit nadeel niet³⁰. Afhankelijk van de bron worden aan *fluoxetine*, *paroxetine* en *citalopram* tevens min of meer beperkte anticholinerge eigenschappen toegeschreven³¹.

Tricyclische antidepressiva

Amitriptyline, *dosulepine* en in mindere mate *nortriptyline* zijn de meest gebruikte tricyclische antidepressiva. Farmanetgegevens leren dat vorig jaar aan ongeveer 25.500 personen ouder dan 75 jaar ongeveer 2.000.000 DDD amitriptyline werden voorgeschreven (DDD voor amitriptyline: 75 mg³²) In het Formularium worden *amitriptyline* (voor de behandeling van neuropathische pijn) en *nortriptyline* (voor de behandeling van majeure depressie) geselecteerd. *Amitriptyline* heeft zeer uitgesproken anticholinerge eigenschappen³¹, naast sederende effecten, risico op orthostatische hypotensie en negatief effect op cognitie en wordt als ongeschikt beschouwd door Beers, STOPP-START en NORGEP-criteria. Het product heeft een lang halfwaardetijd. Nadere analyse van de Farmanetgegevens toont aan dat de gebruikte dosering voor *amitriptyline* bij een oudere populatie lager ligt dan de DDD die wordt voorgesteld bij de behandeling van majeure depressie³³. Dit kan er op wijzen dat het middel meestal niet voor deze indicatie (depressie) wordt voorgeschreven³⁴. *Dosulepine* heeft een profiel dat sterke gelijkenissen vertoont met dat van *amitriptyline*. Ook het halfwaardetijd is lang³⁵.

Nortriptyline heeft een wat gunstiger profiel maar wordt toch nog beschouwd als een product met een hoog anticholinerg karakter. Ok hier is de halfwaardetijd lang. Tricyclische antidepressiva houden eveneens een potentieel risico van QT-verlenging in³⁶.

Andere antidepressiva

Trazodon wordt afgaande op Farmanetgegevens nog bijzonder veel voorgeschreven voor een oudere populatie. Insomnia is hiervoor vaak de (off-label) indicatie, zonder dat hiervoor bewijs van werkzaamheid is aangetoond³⁷. Het middel heeft een gering anticholinerg effect. Het is een substraat van CYP3A4 met de mogelijkheid van medicamenteuze interac-

ties³⁸. Duizeligheid, slaperigheid, orthostatische hypotensie en verhoogd valrisico komen voor bij het gebruik van dit middel³⁵. We adviseren om dit middel niet te gebruiken bij een oudere populatie.

Mirtazapine wordt eveneens frequent gebruikt bij ouderen, niettegenstaande een zeer geringe evidentie voor werkzaamheid³⁹ ook bij depressie bij demente ouderen⁴⁰.

Het heeft een gering anticholinerg effect. Sedatie en slaperigheid komen frequent voor. Het middel heeft een zeer lange halfwaardetijd (20 tot 40 uur). Er is een zeer gering risico van optreden van agranulocytose.

Bij gebruik van *venlafaxine* (een nor-adrenaline- en serotonine-heropnameremmer), eveneens bijzonder veel gebruikt bij ouderen, is verlenging van de QT-tijd mogelijk. Medicamenteuze interacties kunnen optreden. Tevens dient bij verminderde nierfunctie, zeker indien de eGFR < 30 ml/min, de dosis aangepast te worden. Hypertensie kan uitgelokt worden door het gebruik van venlafaxine⁴¹.

Bij het stoppen van antidepressiva is het over het algemeen raadzaam de dosis langzaam af te bouwen. De kans op onttrekkingsverschijnselen is groter naarmate het middel langer wordt ingenomen of een kortere halfwaardetijd heeft. Naast het opnieuw optreden van tekenen van depressie kunnen als onttrekkingsverschijnselen voor antidepressiva in het algemeen angst, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, insomnia, verhoogde prikkelbaarheid, spierpijnen (onder andere spiertrekkingen of schokken) en malaise voorkomen⁴². Bij het te snel afbouwen van producten met sterke anticholinerge effecten kunnen cholinerge rebound fenomenen optreden: agitatie, hoofdpijn, zweten, misselijkheid, naast parkinsonisme en evenwichtsstoornissen.

In praktijk kan bij antidepressiva met een korte halfwaardetijd de dosis worden afgebouwd met 25% om de 4 tot

6 weken. Voor middelen met een zeer lange halfwaardetijd zoals fluoxetine is dergelijke trage afbouw niet nodig⁴³.

Besluit: gezien de geringe bewijskracht voor de effectiviteit van antidepressiva bij ouderen zelfs in het geval van ernstige depressies en het belangrijk risico van ernstige ongewenste effecten en medicamenteuze interacties, lijkt het voor de hand liggend om elk gebruik van antidepressiva bij deze populatie grondig te evalueren. In zeer veel gevallen zal afbouwen en tenslotte stopzetten van deze behandeling haalbaar blijken en de patiënt ten goede komen⁴⁴.

3.2 Antipsychotica

De plaats voor het gebruik van deze klasse van geneesmiddelen bij een oudere populatie is beperkt. Delier en gedragsproblemen (Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia of BPSD) bij demente ouderen zijn een indicatie. Er wordt gestreefd naar een zo kort mogelijke behandeling aan een zo laag mogelijke dosis⁴⁵. In de Beers-criteria wordt het gebruik van antipsychotica afgeraden als behandeling van BPSD tenzij niet-farmacologische maatregelen ondoeltreffend blijken én het gedrag van de betrokken patiënt een gevaar voor hem(haar)zelf of zijn(haar) omgeving inhoudt.

Ook hier weer staan recente gegevens uit Farmanet over de voorschrijffrequentie aan ouderen in schril contrast met wat afgaande op de huidige evidentie als aannemelijk kan worden beschouwd. Dit bleek ook al uit de PHEBE-studie uit 2006: 11% van de WZC-bewoners kregen chronisch een antipsychoticum toegediend. Onder de 'klassieke' antipsychotica is *haloperidol* het meest gebruikte middel. Het is geselecteerd in het WZC-Formularium. Veel meer worden 'atypische' antipsychotica voorgeschreven. Hier zijn de meest gebruikte middelen

olanzapine, *quetiapine* en *risperidon*. *Risperidon* is eveneens geselecteerd in het WZC-Formularium. Het is als enig middel geregistreerd voor de behandeling van BPSD.

Het gebruik van antipsychotica in het algemeen bij geïnstitutionaliseerde ouderen wordt op basis van observationeel onderzoek met een verhoogde mortaliteit ten opzichte van niet-gebruikers in verband gebracht⁴⁶. Dit verhoogd mortaliteitsrisico kan snel optreden en is dus niet specifiek verbonden aan chronisch gebruik. Literatuuronderzoek heeft aangetoond dat het toedienen van antipsychotica aan personen met de ziekte van Alzheimer meestal kan gestopt worden, zonder dat het gedrag hierdoor op ingrijpende wijze wordt beïnvloed, met als mogelijke uitzondering bij die demente personen die goed reageerden op deze middelen in geval van psychotisch gedrag en agitatie⁴⁷.

Bij het gebruik van *haloperidol* zijn medicamenteuze interacties mogelijk. Afhankelijk van de bron worden aan het middel min of meer uitgesproken anticholinerge eigenschappen toegeschreven³¹. Extrapiramidale verschijnselen zoals parkinsonisme, acathisie en dystonie treden vooral op bij een oudere, kwetsbare populatie³⁵. QT-verlenging is mogelijk. Het middel is niet geregistreerd voor de behandeling van BPSD en wordt in dit geval dus off-label gebruikt.

Risperidon heeft deze indicatie wel. QT-verlenging is mogelijk. De dosering dient aangepast te worden bij verminderde nierfunctie (als eGFR < 50 ml/min). Er is een geringe anticholinerge activiteit.

Olanzapine (veel gebruikt afgaande op Farmanetgegevens) heeft sterke anticholinerge effecten³¹. Voor gebruik bij psychotisch gedrag en agressie is de bewijskracht inconsistent en afwezig voor gebruik bij agitatie. Bij de behandeling van delier is werkzaamheid aangetoond³⁵.

Voor *quetiapine* is geen bewijs van werkzaamheid bij agressie, psychosen of delier. De bewijskracht bij de aanpak van agitatie is niet eenduidig³⁵.

Laag gedoseerd *clozapine* kan een plaats hebben in de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met de ziekte van Parkinson⁴⁸ of Lewy Body dementie, maar het risico van slaperigheid, orthostatische hypotensie en vallen is, zoals bij gebruik van alle andere antipsychotica, verhoogd. Overigens heeft *clozapine* uitgesproken anticholinerge effecten en is de eerste maanden wekelijks en na verloop van tijd maandelijks bloedonderzoek noodzakelijk, wegens kans op agranulocytose³⁵.

Het stoppen met antipsychotica gebeurt best geleidelijk omdat bij abrupt stoppen onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden: dyskinesie, nausea, insomnia en rusteloosheid^{13,42}.

Besluit: de plaats voor gebruik van antipsychotica bij een oudere populatie is zeer beperkt. Ongewenste effecten, onder meer te wijten aan de anticholinerge eigenschappen, komen bij deze klasse van geneesmiddelen frequent voor en kunnen een grote impact hebben op het fysiek en mentaal functioneren van de oudere patiënt. Een poging tot afbouwen en stoppen is zeker verdedigbaar.

3.3 NSAID's

NSAID's zijn bij de behandeling van artrose 'een beetje' effectiever dan paracetamol. Nochtans komen NSAID's slechts in aanmerking nadat eerst een behandeling met paracetamol werd opgestart⁴⁹. Het stoppen van een behandeling met NSAID's dingt zich op wanneer de nadelen van deze behandeling groter worden dan de te verwachten winst. Dit is bij ouderen veel meer het geval dan bij een jongere populatie. De belangrijkste ongewenste effecten, met name op gastro-intestinaal⁵⁰

en op cardiovasculair vlak⁵¹ komen bij kwetsbare ouderen meer voor dan bij anderen.

Daarnaast kunnen NSAID's de nierperfusie verminderen wat kan leiden tot water- en zoutretentie, wat bv. een bestaand hartfalen kan verergeren. Ook kan de nierfunctie acuut verminderen³⁵.

De ernst van de ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak zijn afhankelijk van verschillende factoren: sterke COX-1 remming (bv. *naproxen*), lange halfwaardetijd (bv. *piroxicam*, *meloxicam*, *nabumeton*), gereguleerde afgifte, fysische eigenschappen (bv. *acetylsalicylzuur* is een zuur), hoge dosis en langdurig gebruik. Het gelijktijdig gebruik van een zuurremmer heeft geen beschermend effect op ongewenste effecten in de lagere gastro-intestinale tractus vermits deze niet zuur gerelateerd zijn³⁵. Trombo-embolische processen komen vaker voor bij gebruik van NSAID's met een hoge selectiviteit voor COX-2 ten opzichte van COX-1 (bv. de COX-2-selectieve NSAID's meer dan *ibuprofen* of *naproxen*)⁵², bij NSAID's die een sterke (> 90%) remming van COX-2 uitlokken (bv. *celecoxib*, *diclofenac*, *piroxicam*)⁵³, en bij hoge dosis of langdurig gebruik.

Bij verminderde nierfunctie (creatinineklaring 10-30 ml/mi) wordt geadviseerd NSAID's niet langer dan twee weken toe te dienen, met nierfunctie-bepaling voor en na de behandeling³⁵. Bij verminderde nierfunctie dient de dosering aangepast te worden. De STOPP-START-criteria hanteren strikte maatstaven en raden het gebruik van NSAID's af indien de creatinineklaring lager is dan 50ml/min (en alle gebruik langer dan 3 maanden als symptoombestrijding bij milde artroseklachten). De Beers-criteria raden aan chronisch gebruik te vermijden tenzij 'alternatieven niet werkzaam zijn én de patiënt een maagbeschermend middel inneemt'.

Gebruik van NSAID's zou bij ouderen het valrisico verhogen⁵⁴.

Uit Farmanetgegevens blijkt dat aan personen vanaf 75 jaar *frequent ibuprofen*, *diclofenac*, *piroxicam*, *meloxicam*, *naproxen*, *nabumeton* en *aceclofenac* worden voorgeschreven. COX-2-selectieve NSAID's worden veel minder gebruikt (strikte terugbetalingsvoorwaarden). Het is uit deze cijfers niet op te maken of er vaak sprake is van chronisch gebruik en welke dosering doorgaans wordt voorgesteld, onder meer omdat NSAID's als OTC-product te koop zijn.

In het WZC-Formularium is *ibuprofen* het geselecteerde NSAID. De werkzaamheid bij artroseklachten is, zoals voor andere NSAID's waarbij dit is onderzocht⁵⁵, op korte termijn hoger dan placebo, maar er zijn geen argumenten om een langdurige behandeling te rechtvaardigen. Er zijn meerdere klinisch relevante interacties mogelijk (zie fiche in WZC-Formularium).

Diclofenac heeft een profiel dat sterke gelijkenissen vertoont met dat van *ibuprofen* op gebied van werkzaamheid en interacties. Ook de halfwaardetijd is nagenoeg gelijk (circa 2 uur voor *ibuprofen*, 1 à 2 uur voor *diclofenac*). Het risico op ongewenste effecten op cardiovasculair vlak zou, zoals bij COX-2-selectieve NSAID's, hoger zijn dan met andere NSAID's. De aanwezigheid van een trombo-embolische aandoening, ischemisch hartlijden, perifere vaatlijden en matig hartfalen zijn contra-indicaties. Zoals hoger vermeld is de kans op gastro-intestinale verwikkelingen groter bij gebruik van *diclofenac* in een vorm gereguleerde afgifte.

Piroxicam en *meloxicam* hebben beide een lange halfwaardetijd, respectievelijk 35 à 70 uur en 20 uur, wat de kans op gastro-intestinale voorvallen doet toenemen. Ook van deze middelen is via observationeel onderzoek

een verhoogd risico van cardiovasculaire voorvallen aangetoond⁵¹. Ook kan fotosensibiliteit optreden met vorming van vesiculaire huidrupties. *Naproxen* heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel als *diclofenac* of *ibuprofen*, zij het dat de halfwaardetijd veel langer is (11 tot 15 uur en langer bij ouderen). Er wordt op basis van onderzoek geponeerd dat het risico van acuut myocardinfarct geringer is dan bij andere NSAID's⁵⁶, maar ander onderzoek spreekt dit tegen⁵⁷. Uit onderzoek bij ouderen zou blijken dat de kans op gastro-intestinale bijwerkingen bij het gebruik van *naproxen* kleiner is dan bij gebruik van *ibuprofen*, *diclofenac* of *piroxicam*. Het aantal ingesloten patiënten was echter te klein om de bekomen resultaten als betrouwbaar te kunnen beschouwen, d.w.z. er zijn te weinig meldingen om deze bevindingen als relevant te beschouwen en te vergelijken met de meldingen van bij andere middelen. Het cardiovasculair risico lijkt vergelijkbaar met dat van de andere NSAID's⁵⁸.

Aceclofenac is zeer nauw verwant aan *diclofenac* en wordt er in vivo gedeeltelijk in omgezet. De halfwaardetijd is ongeveer 4 uur. Er is geen hard bewijs te leveren waaruit zou blijken dat dit middel een veiliger of werkzamer alternatief is voor de andere NSAID's.

Besluit: het gebruik van NSAID's bij een oudere, kwetsbare populatie houdt veel risico's in. Er is een ruime consensus tegen gebruik langer dan 3 maanden en tegen gebruik in het algemeen bij verminderde nierfunctie. In praktijk kan de inname van een NSAID abrupt worden onderbroken, op voorwaarde dat er wordt voorzien in het opstarten van een veiliger pijnstillend middel (bv. paracetamol).

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

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: R. Mersch

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

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

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

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

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

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

Website: www.formularium.be

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



1. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-8.
2. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm* 2013;66:201-2.
3. Burge F. Multimorbidity: when and how to take a palliative approach care. *BMJ* 2012;345:7.
4. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
5. Hardy JE, Silmer SN. Deprescribing in the last year of life. *J Pharm Pract Res* 2011;14:146-51.
6. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA et al. Prognostic indices for older adults. A systematic review. *JAMA* 2012;307:182-92.
7. Mutasingwa DR, Ge H, Upshur RE. How applicable are clinical practice guidelines to elderly patients with comorbidities. *Can Fam Physician* 2011;57:e253-62.
8. Cox L, Kloseck M, Crilly R et al. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
9. Ostini R, Hegney D, Jackson C et al. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. *J Manag Care Pharm* 2012;18:68-72.
10. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2013;0:1-6.
11. Schuling J, Gebben H, Veehof L J et al. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. *BMC Family Practice* 2012;13:56.
12. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I et al. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to deprescribe. *JAGS* 2013;61:1508-14.
13. www.open-pharmacy-research.ca
14. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
15. Elliott RA, Sehlik P. Identifying inappropriate prescribing for older people. *J Pharm Pract Res* 2013;43:312-9.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
17. Vermeulen Windsant- van den Tweel MA, Verduijn MM, Derijks HJ et al. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A5076.
18. Chang CB, Chang DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:947-57.
19. Steinman M, Rosenthal G, Landefeld CS. Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. *Arch Intern Med* 2009;169:1362-32.
20. Chang CB, Chen JH,, Wen CJ et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:482-9.
21. Spinewine A, Schmader KE, Barber N et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370:173-84.
22. Wilson NM, Hilmer SN, March LM et al. Associations between Drugs Burden Index and falls in older people residential aged care. *JAGS* 2011; 59:875-80.
23. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic side effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
24. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:422-9.
25. Gnjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG et al. Drug burden index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:97-105.
26. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D et al. Deprescribing. *Aust Prescr* 2011;43:182-5.
27. WZC-Formularium 2014. Hoofdstuk Zenuwstelsel. www.farmaka.be
28. Teresi J, Abrams R, Holmes D et al. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:613-20.
29. Serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva. Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas. www.ephor.artsennet.nl
30. www.ephor.artsennet.nl

31. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele R. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-013-1499-3.
32. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. <http://www.whocc.no>
33. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AA09
34. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen. Consensusvergadering 31 mei 2007. Bijlage bij Folia Farmacotherapeutica 2008;35.
35. www.ephor.nl
36. www.crediblemeds.org
37. http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_Insomnie_Lng.pdf
38. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2014
39. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE et al. Double-blind randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-50.
40. Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:403-11.
41. Calati R, Signorelli MS, Balestri M et al. Antidepressants in elderly: a metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Dis* 2013;147:1-8.
42. Bain KT, Holmes HH, Beers MH et al. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *JAGS* 2008;56:1946-52.
43. <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2010/April/stopguide.aspx>
44. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2013;0:1-6.
45. WZC-Formularium 2014. Hoofdstuk Zenuwstelsel. www.farmaka.be
46. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
47. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
48. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
49. WZC-Formularium 2014. Hoofdstuk Osteo-articulaire aandoeningen.
50. Hiele M. Bijwerkingen van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen op de maagdartractus. *Tijdschr voor Geneesk* 2005;61:581-8.
51. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 2011. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
52. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-37.
53. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010;27:775-89.
54. 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.
55. Bjordal J, Ljunggren A, Klovning A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317.
56. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
57. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
58. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:913-24.