

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van de Werkgroep RVT Formularium
Jaargang 14 • nr 3 • juni 2007

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 5 x per jaar (februari, april, juni, september, november)

PHEBE, FARMANET EN HET RVT-FORMULARIUM

Inleiding

Op vraag van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) hebben R. Vander Stichele en medewerkers de niet geringe taak op zich genomen het geneesmiddelengebruik in de Belgische rust- en verzorgingstehuizen in kaart te brengen. Dank zij deze PHEBE (Prescribing in Homes for Elderly in Belgium) – studie, gecombineerd met Farmanetgegevens, krijgen we (eindelijk!) een zicht op wat en hoeveel aan personen die in RVT's verblijven wordt voorgeschreven. In deze publicatie, "KCE reports 47A" (Geneesmiddelengebruik in de Belgische rusthuizen en rust- en verzorgingstehuizen), wordt ruime aandacht besteed aan de kwaliteit van het voorschrift, maar ook aan de organisatiekenmerken binnen de onderzochte instellingen die een invloed op het voorschrijfgedrag zouden kunnen uitoefenen. Zo wordt onder meer de belangrijke rol die een CRA hierin kan spelen onderzocht, naast de functie en effect van het gebruik van een formularium.

De redactie van de Geneesmiddelenbrief en van het RVT-Formularium vond het daarom nuttig om de concrete gegevens uit deze studie én de Farmanetgegevens over de voorgeschreven geneesmiddelen te analyseren en deze te toetsen aan de criteria die we hanteerden bij het opstellen van het RVT-Formularium. Op die manier kan ook de individuele lezer zijn/haar voorschrijfgedrag evalueren.

De bedoeling van Farmanet is enerzijds het organiseren van het toezicht op de voorgeschreven en gefactureerde verstrekkingen en anderzijds het mogelijk maken van de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen.

In de Farmanetgegevens staan alleen middelen opgenomen die voor terugbetaling in aanmerking komen, wat ons niet toelaat om het exacte gebruik van bvb. benzodiazepines, laxativa, acetylsalicylzuur, paracetamol enz. te kennen. De resultaten van de PHEBE-studie zelf geven ons echter een goede inzage in het gebruik van dergelijke geneesmiddelen.

Deze Geneesmiddelenbrief bestaat uit twee delen.

Het eerste deel is een beknopte samenvatting van de uitgebreide PHEBE-studie. Deze tekst is opgesteld onder de verantwoordelijkheid van R. Vander Stichele et al. en wordt hier met hun toestemming afgedrukt. De redactie was zo vrij om enkele moeilijke begrippen te verduidelijken. Deze verduidelijkingen staan in cursief aangeduid.

Het tweede deel bevat een kritische kijk op de 100 meest gebruikte (en terugbetaalde) geneesmiddelen bij rusthuisbewoners, op basis van Farmanetgegevens uit 2004. Deze lijst is terug te vinden in Appendix 4 (blz. 136 t.e.m. 143) van het KCE-rapport en is ook als los blad in deze Geneesmiddelenbrief opgenomen. De volledige tekst van de studie kan u terugvinden op http://kce.fgov.be/index_nl.aspx?ID=0&SGREF=5269&CREF=8568.

GENEESMIDDELENGEBRUIK IN RVT'S

Vander Stichele RH¹, Elseviers MM², Verrue C³

¹ Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent, België;

² Departement Voor Verpleeg- en Vroedkunde, Universiteit Antwerpen, België.

³ Departement Farmaceutische zorg, Universiteit Gent, België

Inleiding

In België leeft ongeveer 8% van de 65-plussers (en 42% van de 85-plussers) in een rusthuis. Over de verschillende aspecten van het medicatiegebruik in deze setting is weinig gekend. Internationaal zijn verschillende sets van indicatoren van de kwaliteit van het voorschrijven ontwikkeld, maar de toepassing hiervan in België staat nog in de kinderschoenen. Ook het management van het medicatiegebeuren in de rusthuizen is tot nog toe niet in kaart gebracht. Er is geen zicht op de relatie tussen de kenmerken van de instelling op het vlak van grootte, type, bestaffing en case-mix (aantal en type van opnames) enerzijds, en de intensiteit van het medicatie management en de kwaliteit van het voorschrijven anderzijds.

Het doel van de PHEBE (Prescribing in Homes for the Elderly in Belgium)-studie was het exploreren van het verband tussen institutionele kenmerken, het medicatiebeleid van de instellingen en de kwaliteit van het voorschrijven binnen de instellingen.

Methode

In deze cross-sectionele studie (*of dwarsdoorsnedeonderzoek, een observationeel onderzoek waarbij op een bepaald ogenblik gegevens over risicofactoren en/of uitkomstmaten in een populatie worden verzameld*) hebben wij een gestratificeerde (*waarbij vóór randomisatie de onderzoeksgroep in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, in dit geval grootte en type, worden verdeeld*) toevalsteekproef van 30 rusthuizen per provincie, uit drie provincies (Oost-Vlaanderen, Antwerpen, Henegouwen) uit de populatie van de 987 Belgische rusthuizen met RVT statuut en meer dan 30 bedden genomen. In elk rusthuis werden 40 residenten met een toevalsteekproef geselecteerd.

Voor elke resident werden administratieve kerngegevens opgevraagd, en werd een kopie van de medicatiefiche genomen, mits akkoord van de behandelende arts. Die medicatiefiche werd ingetikt, uitgeprint en verzonden naar de behandelende arts, met de vraag de medicatiegegevens na te kijken, de indicatie voor voorschriften toe te voegen, en een gesloten checklist met 13 klinische diagnoses en 11 zorgproblemen aan te stippen. Ook werd gevraagd of de resident palliatieve en/of terminale zorg kreeg.

Het geneesmiddelenbeleid van de instelling werd bevraagd op directieniveau (één vragenlijst) en op afdelingsniveau (één of twee vragenlijsten per rusthuis).

De kwaliteit van het medicatiebeleid werd beoordeeld met een scoresysteem, uitgewerkt door een panel van experts. Kwaliteit van voorschrijven werd geoperationaliseerd als volume (aantal verschillende chronische orale of systemisch werkende geneesmiddelen op de medicatiefiche), uitgaven (publieke uitgaven, remgelden en betalingen voor niet-terugbetaalde geneesmiddelen), en geschiktheid (appropriateness), benaderd met de Beers-, ACOVE- en BEDNURS criteria (*cfr. infra voor meer uitleg hierover*). Voor de beschrijving van de basisgegevens en voor de exploratie van verbanden werd gewerkt met klassieke Tukey Boxplots (*een methode om met 'blokjes' een verdeling op een lijn aan te tonen, bij de meeste artsen bekend als de grafische voorstelling van hun voorschrijfprofiel*) en non-parametrische testen (*deze worden toegepast als de waarden van een variabele niet normaal verdeeld zijn en men hiervoor niet kan corrigeren. Dit geldt in de praktijk steeds bij relatief lage aantallen*). Voor het testen van univariate verbanden werd de grens voor significantie gelegd bij een p-waarde van <0,05.

Resultaten

Representativiteit

Er waren 76 rusthuizen die aanvaardden mee te werken aan de PHEBE-studie. Vergeleken met de Belgische rusthuizen hadden de rusthuizen in onze sample (n) iets meer bewoners: gemiddeld 106 bewoners/instelling (range 35 tot 306) versus 97 in de Belgische rusthuizen. Het aandeel OCMW-rusthuizen was ook iets hoger (42% versus 39%).

Het aantal ingesloten residenten was 2510, met een gemiddelde leeftijd van 85j (range 60-104), met 77% vrouwen. Deze geslachts- en leeftijdsverdeling komen overeen met die van de populatie Belgische rusthuisbewoners.

De kwaliteitsanalyses m.b.t. de medicatie werden uitgevoerd op een subpopulatie van 1730 residenten (waarvan we alle klinische gegevens hadden ontvangen van de huisarts, en die zich niet in palliatieve of terminale fase bevonden).

Kenmerken van de instellingen

De instellingen hadden gemiddeld 48% RVT bedden. Er waren gemiddeld 2,6 afdelingen in een rusthuis (range 1 tot 7), waarvan driekwart open/gemengde afdelingen waren.

Er waren 3,2 residenten per FTE (*full time equivalent*) verzorgend en verplegend personeel (met een flinke range 2,0 tot 6,2). Het percentage A1-verpleegsters (bachelor) lag op 11% (P25-75:10 tot 18%). Gemiddeld kwamen er 32 huisartsen naar het rusthuis (range 7 tot 115). Het percentage patiënten behandeld door de CRA in het rusthuis bedroeg 23,9% (range 0 – 86,0%).

Kenmerken van de residenten

De gemiddelde leeftijd was 85 jaar (range 60-104), met 77% vrouwen.

Op het ogenblik van het onderzoek hadden 4,7% van de bewoners een fatale diagnose maar waren nog niet in een palliatieve fase, 5,9% kreeg palliatieve zorgen maar was (nog) niet terminaal, en 3,4% was in een terminale fase.

De huisarts benoemde 46% van de residenten als dement en 35% als depressief (met een overlap van 16%).

Residenten hadden gemiddeld 2,6 klinische diagnoses (range 0 tot 12), en daarenboven nog 2,7 zorgproblemen (range 0 tot 11).

Zes op tien residenten had het WIGW statuut (met minder remgeld op geneesmiddelen als gevolg), en 14% hing af van het OCMW (met ook tussenkomsten voor de betalingen voor niet-terugbetaalde geneesmiddelen).

Met de leeftijd was er een stijging van het percentage vrouwen (tot 90%) en het aantal zorgproblemen (van 2,7 naar 4), terwijl het aantal klinische diagnoses niet steeg met de leeftijd.

Kenmerken van het medicatiebeleid in de instellingen

In 4 op 5 instellingen was er een kwaliteitscoördinator en een kwaliteitshandboek. Een proactieve evaluatie van het medicatiegebruik werd in 21% van de instellingen minstens om de zes maand gedaan, in 40% om het jaar en in 39% nooit.

Drie kwart van de instellingen had een meldingssysteem voor medicatiefouten op vrijwillige basis. Vrijwel alle instellingen hadden een formularium (79% het nationaal RVT-Formularium). Een elektronisch voorschrijfsysteem was aanwezig in 32% van de instellingen, waarvan de helft met ingebouwde presentatie van het formularium (een derde met automatische presentatie van de eerste keuze).

Meestal (83%) leverde een officina-apotheker de geneesmiddelen aan het rusthuis; bij de andere rusthuizen was het de ziekenhuisapotheker (13%) of zelfs de groothandel (4%).

In 63% van de rusthuizen bediend door een officina-apotheker, leverde slechts één apotheker; in de andere was er of een beurtrol (meestal) of een gelijktijdige bedeling (uitzonderlijk). Sommige directies organiseerden enige vorm van prijsconcurrentie voor de aankoop van geneesmiddelen: 23% via een openbare aanbesteding, 33% informeel.

De deelname van de apotheker aan het medicatiebeleid in de instelling was eerder beperkt.

De manier van toeleveren van de bestelde medicatie verliep op uiteenlopende wijze (een zak per instelling of per resident, meestal wel op naam).

In 58% van de instellingen werd de autonomie over het gebruik van geneesmiddelen beperkt door een algemeen verbod op het houden van voorgeschreven geneesmiddelen op de kamer. Ook het bewaren van OTC medicatie was verboden in 30% van de instellingen.

Het gebruik van het formularium werd in twee derde van de afdelingen op één of andere vorm aangemoedigd.

In 21% van de instellingen werden de medicatiefiches nog met de hand opgemaakt en er waren grote verschillen in de uitwerking van de medicatiefiche.

De praktijk van het naschrift kwam veelvuldig voor.

Het klaarzetten van geneesmiddelen gebeurde niet altijd door verpleegkundigen. In vele instellingen werd de bedeling van geneesmiddelen ook door het verzorgend personeel gedaan.

De meeste instellingen deden veel inspanningen voor een correct en veilig distributiesysteem met controle van de inname. Twee derden van de afdelingen voldeed aan de wettelijke normen terzake.

Kenmerken van het medicatiegebruik in de instelling

Slechts 1% van de residenten nam geen medicatie. De mediaan (P25-P75) van het aantal medicatielijnen op de medicatielijst was 8 (5-10) en voor chronische orale en/of systemisch werkende geneesmiddelen 7 (5-9). 15% van de residenten waren op het ogenblik van het onderzoek onderworpen aan een acute medicamenteuze behandeling, en 45% had een "zo nodig" vermelding op de medicatiefiche. Als grote therapeutische klassen waren de psychotrope en cardiovasculaire geneesmiddelen in de meerderheid. Benzodiazepines werden genomen door 51% der residenten, antidepressiva door 48% en chronische antipsychotica door 11%.

Voor chronische geneesmiddelen waren de publieke uitgaven (RIZIV) gemiddeld €90 per maand, terwijl de patiënt gemiddeld €23 per maand betaalde en nog eens €27 voor betalingen voor niet-terugbetaalde geneesmiddelen.

Ondergebruik werd nagegaan met de ACOVE-criteria door na te gaan of bij patiënten met een bepaalde aandoening aangegeven geneesmiddelen wel gebruikt werden: bij post-myocardiinfarct (β -blokker?, aspirine?), hartfalen (β -blokker?, ACE-inhibitor?), en diabetes (aspirine?).

Verkeerd gebruik werd opgespoord met de Beers-criteria. De scores op deze Amerikaans georiënteerde lijst van te vermijden producten (waarvan velen niet in ons land op de markt zijn) was bij 25% der residenten 1, en in 25% meer dan 1. Het voorkomen van medicamenteuze interacties werd getest aan de hand van een internationale lijst van klinisch en epidemiologisch relevante medicamenteuze interacties en bleek eerder beperkt. In het PHEBE-rapport wordt een uitvoerige lijst van geobserveerde farmacologische problemen verder gedocumenteerd en besproken.

Exploratieve analyse

Het effect van leeftijd, dementie, palliatieve status op het geneesmiddelengebruik wordt nagegaan. Het volume geneesmiddelen neemt vanaf 80 jaar niet toe met de leeftijd. Hoe hoger de graad van desoriëntatie (als maatstaf voor dementie) hoe lager het geneesmiddelengebruik. Bij patiënten in de palliatieve en terminale fase neemt het aantal geneesmiddelen toe, maar daalt het gebruik van benzodiazepines en antidepressiva.

Ondanks de sterke intrinsieke relatie tussen polypathologie en polypharmacie (Spearman Rank correlation of $R=0,535$), en ondanks de afwezigheid van gegevens over de kenmerken van de voorschrijvers, konden toch een aantal significante verbanden tussen instellingskenmerken (inclusief het medicatiebeleid) en de kwaliteit van voorschrijven gevonden worden.

In grote, OCMW afhankelijke RVT's was het volume gebruikte geneesmiddelen kleiner met meer goedkope geneesmiddelen en lagere remgelden. In de provincie Henegouwen werd meer remgeld betaald en duurdere niet-terugbetaalde geneesmiddelen voorgeschreven.

In instellingen waar prijscompetitie bij de aankoop werd georganiseerd of waar een ziekenhuisapotheker levert waren de uitgaven lager.

Potentiële kwaliteitsproblemen bij het voorschrijven verminderden in instellingen waar de verpleegkundige staf groter was en beter geschoold, waar de CRA een grotere activiteit ontplooidde, waar er een ziekenhuisapotheker actief was en waar het een publieke instelling was.

Discussie

In het rapport worden de beperkingen en sterktes van dit onderzoek meer uitvoerig besproken.

Het Kenniscentrum heeft reeds een aantal aanbevelingen geformuleerd naar aanleiding van deze studie, en ook van de eerste verwerking van administratieve medicatiegegevens voor alle rusthuisbewoners (Intermutualistisch Agentschap, Farmanet, KCE). De conclusies van het Kenniscentrum zijn er (snel) gekomen zonder diepgaande concertatie met de onderzoekers. Naarmate de analyses uitgediept worden kan dat leiden tot nuancering van de officiële aanbevelingen.

Zorgvuldige verdere analyse van de gegevens, interpretatie van de gegevens en bespreking van de resultaten met de sector en met het beleid is noodzakelijk.

Deze studie heeft implicaties voor de activiteiten van klinische farmacologen, klinische apothekers, verpleegkundigen, gerieters en huisartsen. Er worden elementen aangebracht die nuttig kunnen zijn bij het debat over de implementatie van het formularium, de rol van de CRA en de organisatie van medisch-farmaceutische zorg in rusthuizen.

Een eerste versie van de Beers' criteria werd gepubliceerd in 1991¹. Met deze criteria hoopten M. Beers en medewerkers een lijst op te stellen van geneesmiddelen die bij personen ouder dan 65 jaar beter vermeden worden. Deze criteria en bijhorende lijst werden sindsdien geregeld herwerkt en aangepast. Het laatst gebeurde dit in 2003². De Beers' criteria zijn hoofdzakelijk gebaseerd op farmacologische en klinische gegevens en/of gegevens uit farmacovigilantiestudies. De keuzes in de lijst opgesteld volgens de Beers' criteria zijn vaak opgesteld op basis van experts'opinion, wat niet altijd een garantie is voor juistheid³. De ACOVE-criteria (Assessing Care Of Vulnerable Elders) is een lijst van verschillende kwaliteitsindicatoren voor zorgverlening, waaronder ook voor farmacologische behandeling⁴. Elke indicator is volgens hetzelfde principe opgebouwd: IF, THEN, UNLESS. Indien (if) zich een bepaalde klinische situatie voordoet, dan (then) is een specifieke medische behandeling aangewezen, tenzij (unless) bij bepaalde uitzonderingen. Op deze manier zijn indicatoren voor 'ondervoorschrijven' (underprescribing) gedefinieerd. Voorbeeld: indien een oudere persoon voorkamerfibrillatie vertoont die langer duurt dan 48 uur en tot een hoogrisicogroep behoort, dan is het voorschrijven van perorale anti-coagulantia aangewezen, tenzij er een contra-indicatie voor bestaat (in welk geval anti-aggregantia worden voorgeschreven).

Met de criteria uit de BEDNURS studie (Bergen District NURSing home Study) kan men medische problemen die zich zouden kunnen voordoen op het spoor komen⁵. Hierbij gebeurt een grondig nazicht van de voorgeschreven medicatie met de tussenkomst van een klinisch farmacoloog. In dialoog met de behandelende arts wordt indicatie, dosering, behandelingsduur naast veiligheid, medicamenteuze interacties en eventueel 'ondervoorschrijven' of overmatig voorschrijven in ogenschouw genomen. In de PHEBE-studie werden in het bijzonder cardiovasculaire en centraal nerveuze problemen onderzocht.

1. Beers M, Ouslander J, Rollingher I et al. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med 1991;151:1825-32.*
2. Fick D, Cooper J, Wade W et al. *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163:2716-24.*
3. *Geneesmiddelenbrief 2003;11:27-28.*
4. Webster J. *Quality indicators for assessing care of vulnerable elders. How and why we should move our geriatric cheese. Ann Int Med 2001;135:641-642.*
5. Ruths S, Straand J, Nygaard HA. *Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. Qual Saf Health Care. 2003;12:176-80.*

FARMANETGEGEVENS EN HET RVT FORMULARIUM

Middelen aangeduid met een * werden geselecteerd voor het RVT-Formularium editie 2007.

De geneesmiddelen zijn gerangschikt volgens frequentie van voorschrijven in ROB's en RVT's zoals aangegeven in de Farmanetgegevens 2004. Voor alle duidelijkheid willen we nog eens benadrukken dat in deze lijst onder meer geen gegevens zijn terug te vinden over het (massale) gebruik van benzodiazepines en laxantia (beide niet terugbetaalde geneesmiddelen-groepen).

Cardiovasculair stelsel

Molsidomine: het blijft verbazingwekkend dat een geneesmiddel waarover zo weinig evidentie van klinische werkzaamheid bestaat dergelijk groot gebruik kent. Ongetwijfeld is het voorschrift vaak geïnitieerd door de cardioloog en nadien overgenomen door de huisarts. Nochtans zijn er nauwelijks argumenten aan te halen om dit middel te gebruiken bij patiënten met stabiele angor. Er zijn geen gegevens over een positief effect op morbiditeit, laat staan mortaliteit. Dit geldt ook voor de aan molsidomine verwante nitraten¹, maar deze zijn (een stuk) goedkoper.

Nitroglycerine*: Het gebruik van nitroglycerine preparaten is hoog. Het is onwaarschijnlijk dat stabiele angor hiervoor de enige indicatie is. In het RVT-Formularium krijgt nitroglycerine stabiele angor als indicatie mee (indien β -blokkers of calciumantagonisten niet worden getolereerd, gecontra-indiceerd of onvoldoende werkzaam zijn). Het is mogelijk dat nitroglycerine veel voor hartfalen wordt voorgeschreven. Nochtans bestaat voor deze indicatie geen betrouwbare evidentie. De enige goed opgezette studie hierover dateert van 1991² en toont aan dat enalapril werkzamer is bij hartfalen dan de combinatie van isosorbidedinitraat met hydralazine (een combinatie die bij ons niet bestaat). Het gebruik van deze combinatie wordt in de SIGN richtlijn³ slechts, met een beperkte graad van evidentie, aanbevolen voor patiënten die een intolerantie vertonen aan ACE-inhibitoren én sartanen. Noch de NHG-Standaard Hartfalen⁴, noch Clinical Evidence⁵, maken melding van enig gunstig effect van nitraten bij hartfalen. Mogelijk is het gebruik vaak gebaseerd op specialistisch advies.

Furosemide*, Bumetanide: Een correcte keuze bij de behandeling van hartfalen en (aan soms erg hoge doses) bij nierinsufficiëntie, maar minder geschikt als antihypertensivum. Bumetanide is een veel gebruikt lisdiureticum waarvan de orale resorptie hoger is dan furosemide. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Het diuretisch effect van 1 mg bumetanide is nagenoeg equivalent aan 40 mg furosemide⁶. Het is wel duurder.

Amlodipine*, Nifedipine, Diltiazem, Felodipine: langwerkende calciumantagonisten kunnen als een eerstelijnsbehandeling bij hypertensie aanzien worden. De nieuwe NICE richtlijn⁷

laat, als voorkeursbehandeling voor hypertensie bij ouderen, de keuze tussen een calciumantagonist of een thiazidediureticum (of aanverwante stof). Beide zijn op zijn minst evenwaardig maar thiazidediuretica goedkoper. De plaats van amlodipine, waarvan de werkzaamheid is aangetoond, in de lijst van voorgeschreven middelen is hoger dan men zou kunnen verwachten indien de richtlijn zou gevolgd worden. Van calciumantagonisten is eveneens aangetoond dat alleen de langwerkende als veilig kunnen aanzien worden. Van langwerkend nifedipine is de werkzaamheid (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) aangetoond⁸.

Diltiazem is geen dihydropyridine, heeft een bradycardiserend effect wat het combineren met een β -blokker moeilijker maakt. Calciumantagonisten hebben eveneens een plaats in de behandeling van stabiele angor.

Lisinopril*, Perindopril, Ramipril, Captopril, Enalapril, Quinapril: lisinopril, enalapril, captopril en ramipril zijn de best onderzochte ACE-inhibitoren en dus een terechte keuze indien een geneesmiddel uit deze groep nodig is. Ramipril heeft hartfalen niet als indicatie. Bij captopril zijn meestal meerdere innamen per dag noodzakelijk, wat in een RVT-setting een minder belangrijk gegeven is.

Sinds het verschijnen van de PROGRESS-studie⁹ wordt aan perindopril een bijzondere plaats gegeven, met name een daling van het risico van CVA, bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Dit is ten onrechte¹⁰. Het is duurder dan vele andere, goed onderzochte ACE-inhibitoren en biedt, zoals eerder vermeld, geen enkel voordeel.

Quinapril is duurder dan andere, beter onderzochte ACE-inhibitoren.

Spiroonolacton*: het is moeilijk om de plaats van dit middel te beoordelen, want het heeft als diureticum de indicatie ascites t.g.v. levercirrose, maar ook hartfalen zij het in dit geval aan een zeer lage dosis (gemiddeld 25 mg) bij mensen met zeer ernstige hartinsufficiëntie (NYHA klasse III en IV) die reeds diuretica, ACE-inhibitoren én meestal ook digitalis krijgen. Oneigenlijk gebruik van dit middel is dus niet uit te sluiten¹¹. Het gebruik is niet zonder gevaar (hyperkaliëmie met soms fatale afloop).

Altizide met kaliumsparende middelen, Hydrochloorthiazide met kaliumsparende middelen: over de zin van het gebruik van dergelijke combinatiepreparaten is weinig evidentie terug te vinden. Het risico van hypokaliëmie door gebruik van thiazidediuretica is waarschijnlijk overschat en is klein bij gebruik van de aanbevolen doses. Er bestaat ook een risico van hyperkaliëmie voor dergelijke combinatiemiddelen, zeker bij nierinsufficiëntie of in combinatie met ACE-inhibitoren of sartanen en ook bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.

Nadroparine*, Enoxaparine: het nut van heparines met laag moleculair gewicht is aangetoond bij de primaire en secundaire preventie van diepe veneuze trombose, alsook bij de behandeling ervan. Vooral bij orthopedische ingrepen (knie en heup) is het preventief effect sterk onderbouwd¹². Bij een aantal indicaties is de werkzaamheid van deze middelen echter controver-

siel: bij fracturen en gipsimmobilisatie en bij niet-chirurgisch gehospitaliseerde patiënten¹³.

Bisoprolol*, **Atenolol**, **Sotalol**, **Metoprolol**, **Carvedilol***: de β -blokkers in het algemeen, en atenolol in het bijzonder, zijn wat in ongenade gevallen voor de behandeling van hypertensie sinds het verschijnen van de nieuwe NICE-richtlijn voor hypertensie⁷. Hierin krijgen de β -blokkers slechts een bescheiden plaats ná diuretica, ACE-inhibitoren en calciumantagonisten. Niet iedereen gaat akkoord met deze 'koerswijziging'¹⁴.

Atenolol heeft ook een plaats bij de behandeling van angor en aritmieën.

Sotalol wordt in hoofdzaak gebruikt bij hartritmestoornissen. Het middel is niet vrij van potentieel gevaarlijke ongewenste effecten (o.m. torsades de pointe). Het opstarten hoort tot de verantwoordelijkheid van de specialist.

Carvedilol is geïndiceerd bij hartfalen, NYHA klasse II tot IV^{15,16}.

Bisoprolol met thiaziden: behalve gebruiksgemak zijn er weinig argumenten aan te voeren voor vaste associaties. Een betere compliance wordt vaak als reden aangehaald, maar dit argument vervalt voor patiënten in ROB's en RVT's die hun medicatie aangeboden krijgen.

Simvastatine, **Atorvastatine**, **Pravastatine**: het nut van statines bij geïnstitutionaliseerde ouderen is voor discussie vatbaar. We verwijzen hierbij naar onze opmerkingen in de Geneesmiddelenbrief 'Hoofdstuk cardiologie' februari 2007. In hoeverre het bij dit veelvuldig gebruik van simvastatine gaat om een eerder opgestarte behandeling die zonder meer wordt verdergezet, ook al is de algemene toestand van de patiënt van die aard dat het nut van deze behandeling als zinloos kan beschouwd worden, is niet op te maken uit de tabel.

Voor atorvastatine gelden dezelfde opmerkingen met dien verstande dat atorvastatine geen bijzonder voordeel biedt, minder goed onderzocht is en duurder is. Het aantal voorschriften staat dan ook niet in verhouding tot het werkelijk nut.

Op basis van onderzoeksresultaten en de afwezigheid van medicamenteuze interacties kan pravastatine als een eerste keuze gelden onder de statines, uiteraard indien hiervoor een indicatie is.

Fenofibraat: voor het gebruik van dit cholesterolverlagend middel zijn momenteel geen argumenten aan te halen.

Digoxine*, **Metildigoxine**: het gebruik van digoxine lijkt nog vrij hoog, hoewel het indicatiegebied beperkt is: voorkamerfibrillatie (bij intolerantie voor β -blokkers, om het ritme te vertragen) en sommige gevallen van hartfalen. Beide indicaties bevinden zich eerder op het terrein van de specialist, te meer omdat de therapeutische marge voor dit geneesmiddel vrij nauw is, er veel medicamenteuze interacties zijn en de ongewenste effecten soms zeer ernstig zijn. De ervaring met digoxine is veel groter dan met metildigoxine, zodat men zich kan afvragen of er voor dit middel wel een plaats bestaat. De Beers-criteria raden het gebruik van digoxine aan een dosis hoger dan 0,125 mg per dag af. In de PHEBE-studie worden in dit verband 128 'cases' vermeld (Appendix 10). In het RVT-Formularium wordt gewezen op de noodzaak van plasmaspiegelbepalingen bij vermoeden van overdosering of bij verhogen van de dosis.

Amiodaron, **Propafenon**: Amiodaron heeft als indicaties voorkamerfibrillatie en ventrikularitmieën. Er zijn veel en soms ernstige en langdurige ongewenste effecten bekend, naast interacties met andere geneesmiddelen. Het is dan ook de specialist die het middel opstart en de dosis bepaalt. Het gebruik ervan wordt volgens de Beers-criteria afgeraden, precies wegens de ernstige ongewenste effecten én omdat de werkzaamheid bij bejaarden onzeker is. Ook het andere anti-aritmicum, propafenon, wordt bij voorkeur opgestart door de specialist.

Clopidogrel, **Acenocoumarol***: gebruik en terugbetaling(sduur) van clopidogrel zijn aan welomlijnde criteria onderworpen. De combinatie met acetylsalicylzuur biedt meer nadelen (verhoogd risico van bloedingen) dan voordelen.

Orale anticoagulantia worden eerder weinig gebruikt. Nochtans is het nut ervan in de preventie van trombo-embolische aandoeningen bij alle (dus ook oudere) patiënten met voorkamerfibrillatie, onweerlegbaar aangetoond. Mogelijk speelt een overdreven vrees voor (ernstige) bloedingen of het regelmatig moeten uitvoeren van bloedonderzoek hierin een belangrijke rol (in ROB/RVT's wellicht een veel kleiner probleem dan in thuisituaties).

Losartan, **Irbesartan**, **Valsartan**, **Candesartan**: zoals bekend is het gebruik van sartanen alleen aanbevolen, en terugbetaald, bij patiënten die een intolerantie vertonen t.o.v. ACE-inhibitoren. Over de frequentie van deze intolerantie, waarbij vooral het hoesten wordt vermeld, circuleren verschillende cijfers. Uit de Farmanet gegevens blijkt het gebruik van sartanen verhoudingsgewijs erg hoog t.o.v. dat van de ACE-inhibitoren.

Indapamide, **Chloortalidon***: indapamide wordt volgens de Farmanet gegevens (veel) meer gebruikt dan het goedkopere eerstekeuzemiddel chloortalidon. Hiervoor zijn geen op evidentie gebaseerde argumenten terug te vinden. Chloortalidon, of een aanverwant product, wordt in zowat alle gevalideerde richtlijnen voor de behandeling van hypertensie als een eerste keuze aanbevolen. Toch ligt het gebruik laag, zeker in vergelijking met (veel) duurder middelen die in diezelfde richtlijnen een veel bescheidener plaats kregen toegewezen.

Moxonidine: de plaats van centraalwerkende antihypertensiva is erg beperkt (patiënten die onvoldoende reageren op de andere antihypertensiva). Een gunstig effect op morbiditeit of mortaliteit is nooit aangetoond. Van moxonidine in het bijzonder is wel een negatief effect op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hypertensie én hartfalen aangetoond¹⁷.

Zenuwstelsel

Citalopram*, **Sertraline**, **Escitalopram**, **Paroxetine**, **Trazodon**, **Venlafaxine**, **Mirtazapine**, **Fluoxetine**:

Citalopram is onderzocht bij ouderen en is een te verdedigen keuze, maar de indicatie (majeure depressie) moet strikt gerespecteerd worden, en de noodzaak van verdere behandeling regelmatig geëvalueerd.

Ook sertraline is onderzocht bij ouderen, maar de werkzaamheid bij ouderen zou niet veel beter zijn dan placebo¹⁸. Bij on-

derzoek zou de uitval wel drie maal hoger zijn dan placebo¹⁹. Het linksdraaiend enantiomeer van citalopram heet escitalopram en biedt geen klinisch voordeel t.o.v. het racemisch mengsel^{20,21}.

Het is wel duurder dan citalopram. Een vijftal studies welke een voordeel van escitalopram tonen ten opzichte van citalopram, werden uitgevoerd door de firma welke beide moleculen op de markt brengt²².

Met paroxetine bestaat een vrij lange ervaring, maar weinig onderzoek bij ouderen. Ook zouden er meer anticholinerge neveneffecten en sneller ontwenningverschijnselen optreden.

Trazodon heeft, zonder overtuigende bewijzen, omwille van zijn sederend effect een plaats gekregen als hypnoticum. Dit verklaart vermoedelijk het veelvuldig gebruik. Dit zou nog te verdedigen zijn bij depressieve patiënten, maar over het nut ervan bij niet-depressieve patiënten zijn geen harde gegevens bekend^{23,24}.

Ook over het gebruik van venlafaxine bij ouderen is weinig informatie terug te vinden. Er wordt gewaarschuwd voor ontwenningverschijnselen bij plots stoppen van de behandeling en convulsies bij gebruik van hoge dosis (vanaf 75 mg per dag)²⁵. Er is een risico van lange periodes van bloeddrukstijging wat regelmatige bloeddrukcontrole noodzakelijk maakt²⁶.

Voor het overige zijn de ongewenste effecten deze die men bij SSRI's kan zien optreden.

Mirtazapine is sterk verwant aan mianserine, en heeft zoals dit middel een sedatieve werking. Het biedt geen voordelen t.o.v. andere antidepressiva waarmee meer ervaring bestaat en die ook goedkoper zijn.

De lange werkingsduur van fluoxetine maakt van dit middel geen eerste keuze binnen de SSRI's. Het onderbreken van de behandeling n.a.v. ongewenste effecten doet deze pas na dagen verdwijnen. Anderzijds zouden bij plots stoppen van de behandeling precies door de lange werkingsduur minder deringsverschijnselen voorkomen. Indien er nood is aan een behandeling met SSRI's zijn er andere middelen die bij ouderen beter onderzocht zijn en voor minder ongewenste effecten en medicamenteuze interacties zorgen. In de Beers-criteria wordt het gebruik van fluoxetine afgeraden wegens het risico van uitgesproken prikkeling van het centrale zenuwstelsel, slapeloosheid en agitatie.

Levodopa met decarboxylaseremmer*: voor de hand liggende keuze voor de ziekte van Parkinson.

Risperidon, Olanzapine, Haloperidol*, Prothipendyl: gebruik van de zogenaamd 'atypische' antipsychotica heeft minder snel dan een 'klassiek' neurolepticum extrapiramidale verschijnselen voor gevolg²⁷. Met risperidon komen ook vroegtijdige en laattijdige dyskinesieën voor²⁸. De werkzaamheid op acute agitatie en delirium zou niet hoger zijn dan deze van haloperidol²⁹. Risperidon is vele malen duurder dan haloperidol.

Olanzapine heeft een profiel van werkzaamheid en ongewenste effecten dat vergelijkbaar is met risperidon, zij het dat bij olanzapine er een grotere kans bestaat op het uitlokken van diabetes. Zoals bij risperidon wordt gewaarschuwd voor gebruik van dit geneesmiddel bij dementen³⁰ wegens verhoogd risico van respectievelijk overlijden en optreden van CVA.

Haloperidol, een 'klassiek' antipsychoticum, is niet minder werkzaam dan de nieuwere 'atypische' middelen, maar heeft andere ongewenste effecten. Ook bij gebruik van dit middel (en andere 'klassieke' neuroleptica) bij dementen zouden meer CVA's voorkomen³¹.

Het blijft raadzaam om voorzichtig om te springen met neuroleptica in het algemeen.

Over prothipendyl (een fenothiazine) zijn geen gegevens bekend over gebruik bij ouderen. De eigenschappen zijn vergelijkbaar met deze van chloorpromazine. Behalve in België is dit middel alleen in Oostenrijk en Duitsland beschikbaar. Het lijkt raadzaam om geneesmiddelen waarover zo weinig informatie beschikbaar is te vermijden.

Donepezil, Galantamine: naarmate de ervaring met het gebruik van cholinesterase-inhibitoren toeneemt, blijken de oorspronkelijke hooggespannen verwachtingen niet te worden ingelost. De klinische relevantie van hun werkzaamheid blijft nog ter discussie: er is geen genezing van de ziekte, enkel een tijdelijke vertraging van de evolutie, en dit slechts bij sommige patiënten³².

Valproïnezuur, Fenytoïne: de keuze van een anti-epilepticum behoort tot het domein van de specialist. Fenytoïne heeft ook een plaats bij de behandeling van diabetische neuropathie.

Amitriptyline*, Carbamazepine*: amitriptyline is nog steeds het referentiemiddel voor de behandeling van neuropathische pijn (zoals postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie). Gabapentine en pregabaline (beide duurder tot veel duurder dan amitriptyline) zijn slechts aangewezen indien amitriptyline ondoeltreffend is of indien er een contra-indicatie voor bestaat³³. In de Beers-criteria wordt het gebruik van amitriptyline afgeraden wegens de anticholinerge en sederende effecten. In het RVT Formularium wordt amitriptyline geselecteerd voor de indicatie neuropathische pijn, niet voor depressie. De dosis hiervoor (doorgaans lager dan deze bij depressie) wordt in het RVT Formularium vermeld, naast de voorzorgsmaatregelen bij het gebruik.

Carbamazepine is een anti-epilepticum, maar wordt eveneens veel gebruikt als middel bij neuropathische pijn, in het bijzonder bij trigeminusneuralgie (ook al is het bewijsmateriaal niet altijd even overtuigend)³³.

Gastro-intestinaal stelsel

Omeprazol*, Rabeprazol, Pantoprazol: omeprazol is de best onderzochte PPI met als indicaties de behandeling van refluxoesofagitis en peptische ulcera. Hoewel hiervoor in België niet geregistreerd, wordt het middel vaak gebruikt voor de behandeling van dyspepsie. Over de duur van de behandeling met omeprazol bestaat geen zekerheid. Praktisch wordt aangeraden om soepel met doseringen en behandelingsduur om te gaan. Indien de klachten onder controle zijn, probeert men de dosis te verminderen om eventueel de behandeling te stoppen²⁷. Noch van rabeprazol, noch van pantoprazol is enig voordeel t.o.v. van omeprazol aangetoond. Beide middelen zijn ook duurder.

Ranitidine*: een H₂-receptor blokkerend middel blijft steeds een belangrijke plaats houden in de behandeling van dyspepsie (waarvoor het niet is geregistreerd) en bij de empirische behandeling van de gastro-oesofagale refluxziekte.

Otiloniumbromide: een geneesmiddel waarover beperkte evindentie bestaat bij de symptomatische behandeling van het prikkelbare darmsyndroom³⁴. Men kan zich echter de vraag stellen in hoeverre het gebruik van om het even welk geneesmiddel, dat toch steeds met een aantal min of meer storende ongewenste effecten kan gepaard gaan, aangewezen is bij een in principe onschuldige aandoening, zeker op lange termijn.

Ademhalingsstelsel

Acetylcysteïne: het nut van het gebruik van mucolytica bij acute aandoeningen van de luchtwegen is nooit aangetoond. Ook de effectiviteit bij COPD, waarbij aan acetylcysteïne enige werkzaamheid wordt toegeschreven op basis van anti-oxidatieve eigenschappen, is voor veel twijfel vatbaar³⁵.

Methylprednisolon*: gezien de vele mogelijke indicaties is discussie over de plaats van dit soms levensreddend geneesmiddel op basis van de Farmanet gegevens onmogelijk.

Fenoterol of salmeterol met andere midd. voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen: het gebruik van een vaste combinatie van een langwerkend β_2 -mimeticum en een inhalatiecorticosteroid is te verdedigen bij patiënten met chronisch astma die gestabiliseerd zijn met een vaste dosis van de individuele componenten²⁷. Volgens de GOLD-richtlijnen is bij COPD het gebruik van deze inhalatiecorticosteroid-bevatende middelen slechts aangewezen bij de ernstige vormen van COPD (ESW < 50%) waarbij ook frequent exacerbaties optreden³⁶. In het RVT-Formularium is dergelijk combinatiepreparaat niet geselecteerd: enerzijds omdat een selectie het oneigelijk gebruik van inhalatiecorticosteroiden in de hand zou kunnen werken, en anderzijds omdat een combinatiepreparaat een soepel aanpassen van individuele dosering niet toelaat.

Ipratropiumbromide*: anticholinergica zijn een goede keuze in de symptomatische behandeling van COPD³⁷. Tot op heden worden in de verschillende richtlijnen anticholinergica en -mimetica als evenwaardig beschouwd. Het verschijnen van een meta-analyse waarbij de werkzaamheid en veiligheid van -mimetica in twijfel wordt getrokken kan hierin verandering brengen³⁸. In ieder geval wordt hier het belang van anticholinergica nog eens onderstreept.

Theofylline*: de bewijzen over het nut van theofylline bij de behandeling van COPD zijn niet overtuigend³⁷. Er zijn wel argumenten aan te voeren om het middel toe te voegen bij de behandeling van astmapatiënten waarvan de symptomen met de basisbehandeling (inhalatiecorticosteroiden) moeilijk te controleren zijn³⁹. De kans is groot, gezien de lage prevalentie van astma bij ouderen en de hoge mate van gebruik van theofylline, (een middel dat vele ongewenste effecten kan veroorzaken en

een nauwe therapeutische marge heeft), vaker wordt gebruikt dan op basis van evidentie is te verantwoorden. Dit houdt niet alleen in dat patiënten ondoelmatig behandeld worden maar eveneens worden blootgesteld aan vermijdbare risico's.

Fluticason: inhalatiecorticosteroiden zijn de basisbehandeling bij chronisch astma en hebben een beperkte plaats bij de behandeling van COPD. Beclometason, budesonide en fluticason zijn aan equivalente dosis gelijkwaardig, zowel wat betreft werkzaamheid als ongewenste effecten⁴⁰.

Pijn en ontsteking

Tramadol: Deze pijnstillers wordt om onduidelijke redenen terugbetaald. Het niet mogelijk om op basis van Farmanetgegevens een vergelijking te maken met de frequentie van gebruik van dit middel t.o.v. van het niet terugbetaalde paracetamol, al dan niet met codeïne. Het middel biedt geen voordeel t.o.v. paracetamol (+ codeïne), noch bij acute pijn, noch bij chronische pijn. Ook zijn er meer ongewenste effecten^{41,42}. Het veelvuldig gebruik heeft mogelijk een economische achtergrond.

Allopurinol*: een correcte keuze voor de behandeling van chronisch jicht. Dit wil zeggen bij patiënten met hyperuricemie die reeds klinische tekenen van jicht hebben vertoond en niet bij asymptomatische hyperuricemie. Bij nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd.

Fentanyl: het gebruik van transdermaal fentanyl heeft in hoofdzaak een plaats in de behandeling van kankerpijn. Het kan een alternatief zijn voor de subcutane of orale toediening van morfine bij stabiele pijn én indien bepaalde ongewenste effecten (obstipatie, slaperigheid overdag) niet onder controle kunnen gebracht worden⁴³. Het gebruik van een transdermaal systeem bij slikstoornissen kan verantwoord zijn indien subcutaan toedienen van morfine niet geschikt is. Indien fentanylpleisters al een plaats hebben in de behandeling van chronische niet-maligne pijn kan deze momenteel nog niet bepaald worden.

Piroxicam, Meloxicam: NSAID's in het algemeen en a fortiori deze met een lange werkingsduur zijn middelen die bij ouderen zo veel mogelijk moeten vermeden worden. De ophef rond het gebruik van de COX-2-selectieve NSAID's heeft voor gevolg gehad dat ook met de andere, niet-selectieve NSAID's op een meer kritische manier wordt omgegaan. Waar in het verleden bijna uitsluitend de aandacht ging naar de gastro-intestinale ongewenste effecten, is er nu ook meer oog voor de cardiovasculaire en renale ongewenste effecten die bij alle NSAID's kunnen voorkomen, zeker bij langdurig gebruik. Ook de Beers-criteria raden het gebruik van langwerkende NSAID's af.

Hormonaal en urogenitaal stelsel

Levothyroxine*: de indicatie voor het toedienen van schildklierhormoon is gebaseerd op biologische parameters en klini-

sche verschijnselen. Het nut van het behandelen van subklinische hypothyreose bij ouderen wordt op zijn minst sterk betwist^{44,45}.

Thiamazol*: De indicatiestelling voor het gebruik van thyreostatica berust bij de specialist. Thiamazol is het enige terugbetaalde geneesmiddel in deze geneesmiddelengroep. Het gebruik van dit middel met potentieel ernstige ongewenste effecten, lijkt wel hoog.

Humane insuline: het opstarten van een behandeling met insuline gebeurt doorgaans onder supervisie van de specialist.

Metformine*: Metformine is in het RVT-Formularium het eerste keuze middel voor de behandeling van diabetes bij personen met een BMI ≥ 27 , indien er geen contra-indicatie is⁴⁶. Volgens de NHG-Standaard Diabetes Mellitus van 2006 is het zelfs de eerste keuze voor elke diabeticus. Metformine is tegenaangewezen bij hartfalen (NYHA-klasse I tot IV volgens de meest recente geneesmiddelenbijsluiter). Metformine is eveneens tegenaangewezen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 70 ml/min volgens de meest recente geneesmiddelenbijsluiter), een probleem dat bij de meerderheid van de ouderen voorkomt.

Gliquidon*, **Gliclazide**, **Glimepride**: Bij behandeling van type 2-diabetes is de keuze van een hypoglykemiërend sulfamide bij ouderen gebaseerd op twee elementen: enerzijds het korte halfleven, waardoor het risico van ernstige hypoglykemie kan beperkt worden, en anderzijds de metabolisatie (bij vermindering van renale functie die bij ouderen fysiologisch is). Van de in België beschikbare hypoglykemiërende sulfamiden heeft gliquidon het kortste halfleven (1,5 uur). Gliquidon wordt voor 95% via de lever gemetaboliseerd en voor 5% via de nieren.

Repaglinide: Er is geen enkele studie beschikbaar die aantoont dat een middel uit de klasse van de gliniden een preventief effect zou hebben op de complicaties van diabetes en de mortaliteit zou verminderen.

Alendroninezuur: bisfosfonaten hebben een bewezen klinisch effect bij vrouwen met ernstige osteoporose⁴⁷. Het is echter niet zeker dat deze behandeling ook bij hoogbejaarde vrouwen (ouder dan 80 jaar) zinvol is⁴⁸. De NICE-richtlijn beveelt het gebruik van bisfosfonaten enkel aan in de secundaire preventie van osteoporotische fracturen met een aantal criteria naargelang de leeftijd⁴⁹.

Oxybutynine: van anticholinergica is een geringe werkzaamheid op de symptomen van hyperactiviteit van de blaas, met of zonder incontinentie, vastgesteld⁵⁰. Het klinisch belang hiervan blijft echter onduidelijk en de effecten op lange termijn zijn niet gekend^{51,52}.

De anticholinerge ongewenste effecten zijn wel goed gekend en komen frequent voor.

Estriol: vermits in de Farmanetgegevens alleen terugbetaalde middelen zijn opgenomen, gaat het hier over de orale vorm. Gezien het verhoogd risico op het optreden van trombo-embolische aandoeningen, borstkanker, endometriumkanker moet

met het gebruik van orale hormonale preparaten zeer zuinig worden opgetreden. Er is een plaats voor het gebruik van lokaal estriol bij vaginale atrofie. Wegens het verhoogd kankerrisico raden de Beers' criteria het gebruik van (systemische) oestrogenen af.

Tamoxifen: adjuvante therapie (gedurende 5 jaar) bij hormoonreceptor positief borstkanker. Het opstarten van deze behandeling hoort tot het domein van de specialist.

Dermatologie

Cetirizine*, **Levocetirizine**: antihistaminica (H₁-receptorantagonisten) hebben een plaats in de behandeling van allergische fenomenen, en ook bij de symptomatische behandeling van jeuk (een bij ouderen veel voorkomend probleem). Tussen de verschillende antihistaminica onderling zijn er geen klinisch significante verschillen qua werkzaamheid of ongewenste effecten (althans binnen de groep van de 'niet-sederende' antihistaminica) aan te tonen²⁷. Het goedkoopste middel is dus een goede keuze.

Van levocetirizine, het linksdraaiend isomeer, is geen betere risico-batenverhouding aangetoond t.o.v. het racemisch mengsel²⁰. Het is wel duurder dan cetirizine.

NKO

Betahistine: dit geneesmiddel komt in principe alleen in aanmerking voor de behandeling van de ziekte van Menière (hoewel ook hiervoor het bewijsmateriaal eerder zwak is). Voor de toepassing ervan bij andere vormen van vertigo ontbreekt elk bewijs. Gezien het zeer frequente gebruik lijkt het waarschijnlijk dat het middel vaak ten onrechte wordt voorgeschreven.

Infectiewerende middelen

Amoxicilline met enzymremmer: deze combinatie heeft een beperkte plaats in de behandeling van infecties in de ambulante zorg. Alleen pneumonie bij ouderen waarbij een hospitalisatie onnodig wordt geacht komt in aanmerking⁵³. Indien er resistentie is aan amoxicilline is deze meestal van intrinsieke aard en biedt de combinatie met clavulaanzuur geen enkel voordeel.

Nifurtoïnoïl*: nitrofuranen of nifurtoïnoïl blijven eerste keuze bij de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. De Beers-criteria raden het gebruik evenwel af omdat er risico is van nierinsufficiëntie en er veiliger alternatieven beschikbaar zijn. Noch in de wetenschappelijke bijsluiter, noch in Martindale wordt hiervan echter melding gemaakt. Er wordt wel gewaarschuwd voorzichtig te zijn bij chronisch ge-

bruik bij personen met verminderde nierfunctie (creatinineclearance \leq 60ml/min). Er zijn ook, behalve misschien trimethoprim, geen veiligere alternatieven te vinden.

Cefuroxim*: een cefalosporine biedt geen voordeel t.o.v. amoxicilline. Ze hebben een plaats in geval van niet-IgE-gemedieerde allergie aan penicilline. Het is geen eerste keuze behandeling bij respiratoire infecties.

Oftalmologie

Timolol, Betaxolol: de diagnose en behandeling van glaucoom hoort tot het domein van de oftalmoloog.

Fusidinezuur*: De werkzaamheid van dit middel is aangetoond bij de behandeling van infectieuze conjunctivitis⁵⁴.

1. *Transparantiefiche. Aanpak van stabiele angor. September 2004; update januari 2007. www.bcfi.be*
2. Cohn J, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
3. SIGN. Diagnosis and treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Publication 95, 2007.
4. Rutten F, Walma E, Kruizinga G et al. NHG-Standaard hartfalen, eerste herziening. *Huisarts Wet* 2005;48:64-76. <http://nhg.artsennet.nl>
5. McKelvie R. Heart failure. *BMJ Clin Evid [online]* 2007 [cited March 30]
6. Martindale. *The complete drug reference, 35th Edition.*
7. NICE. Management of hypertension in primary care: partial update. June 2006. www.nice.org.uk
8. Brown M, Palmer C, Castaigne et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (IN-SIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
10. Wennberg R, Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. *BMJ* 2004;329:968-70.
11. Juurlink D, Mamdani M, Lee D et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
12. Anonymous. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *La Revue Prescrire* 2002;22:516-29.
13. *Geneesmiddelenbrief* 2007;14:9.
14. van den Born B, Brewster L, Koopmans R et al. Atenolol en metoprolol beide geschikt als B-blokker voor de behandeling van hypertensie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1808-9.
15. Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
16. Rouleau J, Roecker E, Tendera M et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1423-9.
17. Anonymous. Mortalité accrue sous moxonidine chez des insuffisants cardiaques. *La Revue Prescrire* 2000;20:280.
18. *Prodigy Guidance – Depression. Jan 2006. www.prodigy.nhs.uk*
19. Schneider L, Nelson J, Clary C et al. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:1277-85.
20. Anonymous. Enantiomeren in de plaats van racemische mengsels: een vooruitgang? *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:104-5.
21. Anonymous. Escitalopram, un isomère du citalopram, sans aucun avantage thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2004;24:325-8.
22. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Comparative Effectiveness Review nr 7 www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
23. Anonymous. Medicamenteuze behandeling van slapeloosheid. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:25-29.
24. Mendelson W. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:469-76.
25. Anonymous. Ontweningsverschijnselen en convulsies na behandeling met venlafaxine. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:23-24.
26. Updated warning. Sustained high blood pressure with the antidepressant venlafaxine Extended-release capsules (effexor XR). *Worst Pills, best Pills News*. 2006(5):38-9.
27. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2007. www.fk.cvz.nl
28. Friedman J. Atypical antipsychotics have very different adverse effect profiles and should not be lumped together. *Arch Intern Med* 2006;166:586-7.
29. Van der Weele GM, Van Dijk A, Eekhof JAH et al. NHG-Standaard Delier bij ouderen. *Huisarts Wet* 2003;46:141-6.
30. Wang P, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
31. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*;176:627-32. *Geneesmiddelen bij dementie. Transparantiefiche, september 2006. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. www.bcfi.be*
32. Anonymous. Medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn. *Folia Pharmacotherapeutica*. 2006;33:28-31.
33. de Wit N, Rubin G, Jones R. Irritable bowel syndrome. *BMJ Clinical Evidence [online]* 2007 [cited March 30].
34. Anonymous. Mucolytica bij COPD. *Folia Pharmacotherapeutica*. 2005;32:89.
35. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.goldcopd.com*
36. Kerstjens H, Postma D, ten Hacken N. Chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Clinical Evidence [online]* 2007 [cited March 30].
37. Salpeter S, Buckley N, Salpeter E. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
38. Dennis R, Solarte I, FitzGerald J. Asthma. *BMJ Clinical Evidence [online]* 2007 [cited March 30].
39. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.

41. Anonymous. *Tramadol*. *La Revue Prescrire* 1997;17:639-42.
42. Anonymous. *Tramadol – four years' experience*. *Austr Adv Drug React Bullet* 2003;22:2.
43. Quigley C. *The role of opioids in cancer pain*. *BMJ* 2005;331:825-9.
44. Anonymous. *Subklinische hypothyreoïdie: een risicofactor erbij?* *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:80-81.
45. Nygaard B. *Primary hypothyroidism*. *BMJ Clinical Evidence [online]* 2007 [cited March 30].
46. Smits P. *Orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen*. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:103-10.
47. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. *Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date*. *CMAJ* 2002;166:1426-30.
48. Netelenbos JC. *Bisfosfonaatbehandeling van 70-79-jarige vrouwen met osteoporotische wervelfracturen voorkomt heupfracturen*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1336-8.
49. NICE. *Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. *Technology Appraisal* 87. Jan 2005. www.nice.org.uk
50. SIGN. *Management of urinary incontinence in primary care*. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* December 2004. www.sign.ac.uk
51. Pannill F. *Review: drugs do not improve symptoms in urinary urge incontinence and may have side effects*. *EBM* 2003;8:182. Comment on Haeusler G, Leitich H, van Trotsenburg M et al. *Drug therapy of urinary urge incontinence: a systematic review*. *Obstet Gynecol* 2002;100:1003-16.
52. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. *Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub2.
53. BAPCOC. *Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk*. 2006 https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,7468506&_dad=portal&_schema=PORTAL
54. Prodigy Guidance. *Conjunctivitis – Infective*. Oct 2005. www.prodigy.nhs.uk

Eindredactie: Jean Pierre Sturtewagen

Redactie: J. Bagnuet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, D. Schrans, W. Staessen, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/231 76 17

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Jubileumlaan 227, 9000 Gent; tel 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; 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.