



# Polyfarmacie bij ouderen

Deel 2

JULI 2014

# Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

## Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari  
Apr. D'Hooghe Beatrijs  
Dr. Apr. Lobeau Marieke  
Dr. Ir. Van den Maagdenberg  
Karijn  
Apr. Wouters Sofie  
Apr. De Milt Hanne

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 Geneesmiddelenbrief

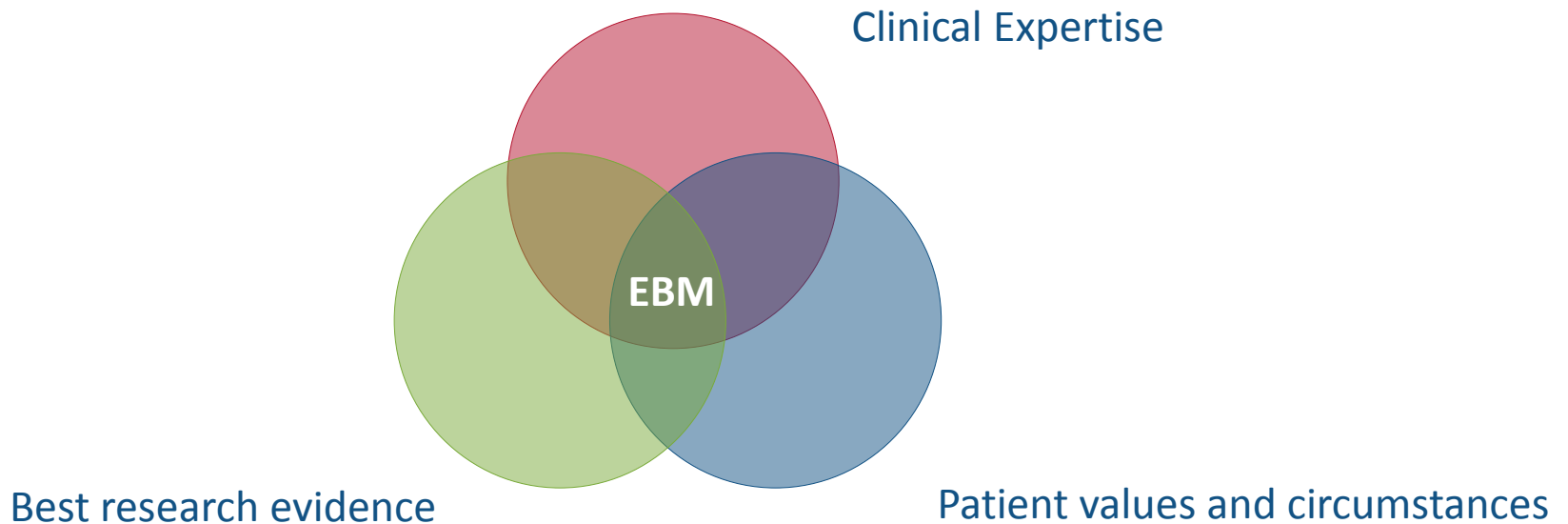


## Transparantiefiches BCFI



# 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

# Inleiding



## Context

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

## Inhoud

- Schetsen van het probleem
- Casus
  - Hulpmiddelen bij de aanpak
  - Kernboodschappen

# Methodologie

## Belangrijkste bronnen

- Praktijkrichtlijnen
  - Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen (NL) (2012)
  - Polypharmacy Guidance (UK) (2012)
- AGS Beers Criteria (2012)
- STOPP-START (2008)
- WZC Formularium 2014 + Geneesmiddelenbrieven
- Advies van Belgische experts

# Polyfarmacie - Inhoudstafel

## Polyfarmacie

Definitie

Aanpak

Wanneer? Wie?

Hoe?

Stoppen chronisch geneesmiddel

## Casus – Paula 82 jaar

Cardiovasculair

Psychofarmaca

*Antihypertensiva*

*Neuroleptica*

*Hartfalen - ACE-inhibitoren*

*Anticholinergica*

*Statines*

*Antidepressiva*

*Aspirine*

*Benzodiazepines*

Gastro-intestinaal

Osteo-articulair

*PPI's*

*NSAID's*

*Bisfosfonaten*

## Besluit

Bijlage



# Definities – Problematiek

Polyfarmacie:

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

WZC BELGIE

of

Toediening van meer geneesmiddelen dan klinisch geïndiceerd

APPROPRIATE –  
INAPPROPRIATE  
PRESCRIBING

Polyfarmacie geassocieerd met ↗ morbiditeit en mortaliteit

DETAILS

# Aanpak

## 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



Comorbiditeit  
Zorgdoelstellingen  
Voorkeuren patiënt

IMPLICIET  
EXPLICIET

MAI

BEERS

STOPP – START

ONGEWENSTE  
EFFECTEN

NIERFUNCTIE

INTERACTIES

ZINVOL?

# Systematische kritische evaluatie medicatie

Paula, 82 jaar, autonoom

## Gebruiksanalyse: Wat neemt ze?

| Voorgeschiedenis                                                                                                                                                                                                                                                                                | Actieve problemen                                                                                                                                                                                                                                        | Actuele chronische medicatie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Thuis gevallen en vertebrale fractuur → opname<br/>Gedragsstoornis in ZH en diagnose van beginnende dementie (03/2014)</li><li>• Maagulcus (2013)</li><li>• Broosheidsfractuur pols (1994)</li><li>• Depressie (overlijden echtgenoot) (2012)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gecontroleerde hypertensie</li><li>• Hartfalen</li><li>• Artrose</li><li>• Creatinine clearance = 54ml/min</li><li>• Tot chol = 186 mg/dl</li><li>• HDL chol = 68 mg/dl</li><li>• LDL chol = 116 mg/dl</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Atorvastatine 80mg</li><li>• Aspirine 160mg</li><li>• Chloortalidon 25mg</li><li>• Fluoxetine 20mg (2012)</li><li>• Lorazepam 2,5mg</li><li>• Olanzapine 10mg (03/2014)</li><li>• Omeprazol 20mg (2013)</li><li>• Ibuprofen 600mg, bij +++ pijn</li><li>• OTC: nihil</li></ul> |

## Gebruiksanalyse: Wat is haar ervaring?

- Geen spontane klachten van ongewenste effecten
- Anamnese: droge mond en lichte constipatie die verergerd zijn sinds haar opname
- Geen innameproblemen
- Geestelijk welzijn OK sinds +/- 1 jaar
- Sinds terugkeer ZH is ze opnieuw autonoom in het uitvoeren van ADL-activiteiten
- Slaapt 'normaal' behalve als ze haar slaappil vergeet in te nemen

# Systematische kritische evaluatie

## Medicatie-analyse

- 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?



Comorbiditeit  
Zorgdoelstellingen  
Voorkeuren patiënt

Voor ieder geneesmiddel...

# Systematische kritische evaluatie

| Cardiovasculair    | Doorgaan?                                                                                                             | Aanpassen?                                                                                                                                | Starten? |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Aspirine 160mg     | Neen                                                                                                                  |                                                                                                                                           |          |
| Chloortalidon 25mg | Ja                                                                                                                    | Neen                                                                                                                                      |          |
| Atorvastatine 80mg | Te bespreken:<br>stop of dosis ↘<br> | Indien doorgaan met statine: mogelijke alternatieven: pravastatine, rosuvastatine<br>Indien doorgaan met atorvastatine: Eventueel dosis ↘ |          |
|                    |                                                                                                                       |                                                                                                                                           | ACE-I    |

EVALUATIE

EVALUATIE

EVALUATIE

EVALUATIE

**Aspirine** in primaire preventie: niet aanbevolen

**Antihypertensiva:** zinvol – streven naar <15/9

**Statines** in primaire preventie: evaluatie geval per geval (risiconiveau, comorbiditeit, levensverwachting, voorkeuren patiënt,...)

**START ACE-inhibitor:** onderhoudsbehandeling hartfalen

# Systematische kritische evaluatie

| Psychofarmaca   | Doorgaan?                                                                              | Aanpassen? | Starten? |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| Fluoxetine 20mg | Neen  |            |          |
| Lorazepam 2,5mg | Neen  |            |          |
| Olanzapine 10mg | Neen                                                                                   |            |          |
|                 |                                                                                        |            | -        |

EVALUATIE

EVALUATIE

EVALUATIE

**Antidepressiva** enkel geïndiceerd bij ernstige majeure depressie

Preventie van herval bij ouderen: R/ 9-12 maanden na remissie

**Hypnotica** te vermijden bij ouderen - Geen chronisch gebruik

**Neuroleptica - BPSD:** Bij gevaar

Laagste dosis – Gebruik > 3 maand vermijden

# Systematische kritische evaluatie

| Osteo-articulair | Doorgaan? | Aanpassen? | Starten?                                                                                                          |
|------------------|-----------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ibuprofen 600mg  | Neen      |            |                                                                                                                   |
|                  |           |            | Paracetamol                                                                                                       |
|                  |           |            |                                                                                                                   |
|                  |           |            | Bisfosfonaten + Ca/Vit D ?<br> |

EVALUATIE

EVALUATIE

EVALUATIE

Pijn door artrose: **paracetamol** = 1<sup>e</sup> keuze

Best geen **NSAID** indien CV pathologie / CV risicofactoren  
NSAID: ↗ gastro-intestinaal risico (PPI)

**START bisfosfonaat + Ca/Vit D** bij hoog fractuurrisico

# Systematische kritische evaluatie

| Gastro-intestinaal | Doorgaan? | Aanpassen? | Starten? |
|--------------------|-----------|------------|----------|
| Omeprazol 20mg     | Neen      |            |          |
|                    |           |            | -        |

EVALUATIE

**STOP PPI** na maximum 8 weken behandeling voor ulcuslijden

# Stoppen van een chronisch geneesmiddel

- Hoe?

- Reële inname nagaan
- Eén geneesmiddel per keer verminderen en stopzetten
- Geleidelijk verminderen (tenzij bij ernstige ongewenste effecten)
- Oog hebben voor het optreden van
  - ontwenningsverschijnselen
  - heroptreden van het initiële probleem



| Volgens prioriteit |               |
|--------------------|---------------|
| Geleidelijk        | Plots         |
| Olanzapine         | NSAID - ASA   |
| Lorazepam          |               |
| Fluoxetine         |               |
| Omeprazol          | Atorvastatine |

GENEESMIDDELEN  
DIE PROBLEMEN  
KUNNEN GEVEN BIJ  
PLOTS STOPPEN

STUDIES STOPPEN  
GENEESMIDDEL

SCHEMA PAULA

# Treatment omissions (onderbehandeling) - START

Bij +/- 1 op de 2 patiënten

- Geneesmiddelen die het **vaakst ontbreken**:
  - ASA
  - Statine
  - Vitamine K-antagonist
  - Bisfosfonaat
  - Ca/Vit D
- Na grondige en individuele analyse van het patiëntendossier blijkt de **meerderheid van de potentieel “ontbrekende” geneesmiddelen werkelijk om onderbehandeling te gaan**.
- Deze ontbrekende behandelingen kunnen **mogelijk leiden tot hospitalisaties**
  - Fractuur ↔ bisfosfonaat/Ca/Vit D ontbreekt
  - CV problemen ↔ statine/ASA/ACE-I ontbreekt

# Besluit...

- **Polyfarmacie is geassocieerd met een verhoogde morbi-mortaliteit**
- **Systematische evaluatie van het geneesmiddelengebruik**
- **Voorbeelden van te evalueren geneesmiddelen**
  - Psychofarmaca en anticholinergica: zoveel mogelijk vermijden
    - Neuroleptica - BPSD: bij gevaar - laagst mogelijke dosis – gebruik > 3 mnd vermijden
    - Benzodiazepines: geen chronisch gebruik
    - Antidepressiva - depressie: enkel bij ernstige majeure depressie
  - PPI voor ulcuslijden: stop na max. 8 weken
  - Statines: bewezen werkzaamheid in secundaire preventie bij 65-80 jarigen
  - Antihypertensiva: zinvol – streven naar < 15/9
  - Aspirine: niet aanbevolen in primaire preventie - 75-100mg voldoende in secundaire preventie
- **Voorschrijven van een preventieve behandeling in overweging nemen**
  - ACE-inhibitor bij hartfalen
  - ASA, statine bij hoog CV risico
  - VKA bij voorkamerfibrillatie
  - Bisfosfonaat + Ca/Vit D bij hoog fractuurrisico



# Bijlage

# Annex – Inhoudstafel

WZC België

Appropriate/inappropriate

Problematiek

Vallen

ZH-opnames

Veiligheid

OE - Geriatrie - Cascade

Nier

Interacties

Drug/disease

Farmacodynamiek

-kinetiek - P450

-kinetiek - P-gp

Voorbeelden

QT

Aanpak

Impliciet/expliciet

MAI

Beers

STOPP-START

Zinvol?

Evaluatie - Studies

Stoppen - Studies

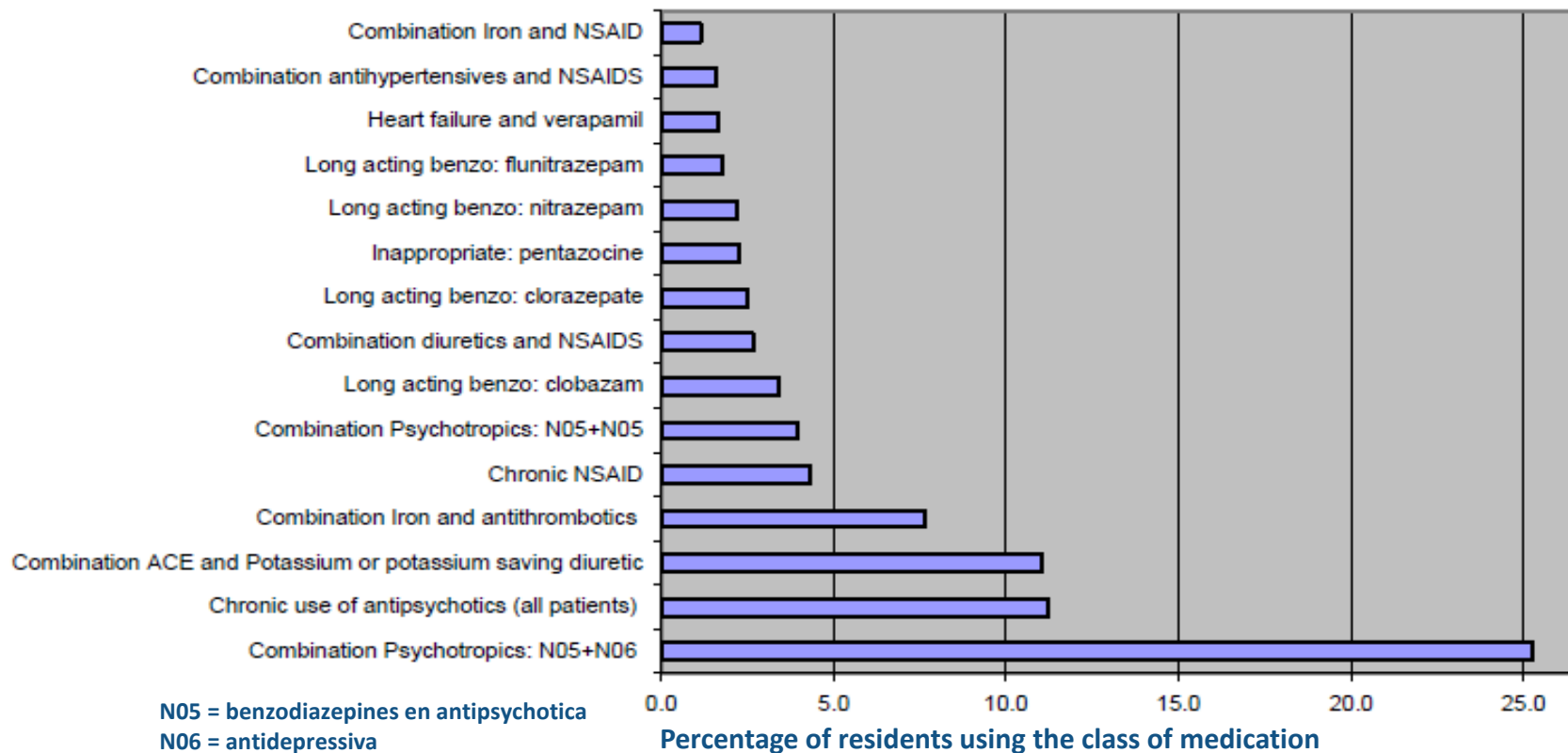
Stoppen - Medicatie

# Annex – Inhoudstafel

| ASA                | Statines              | Benzodiazepines    | NSAID               |
|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| ASA 160mg          | Atorvastatine 80mg    | Lorazepam 2,5mg    | Ibuprofen 600mg     |
| Primaire preventie | OE - Algemeen         | Risico - Baten     | Cox-2-(selectieve)  |
| Diabetes           | Hem - Diab - Spier    | Afbouw - Studie    | Paracetamol         |
| VKF                | Cogn - Catar - Kanker | Niet-medicamenteus | Bisfosfonaten       |
| Antihypertensiva   | Musculair RF          | Cyclus             | Evaluatie           |
| Chloortalidon 25mg | Opvolging enzymen     | CGT                | Veiligheid          |
| ESC                | Interacties           | CGT - Studies      | PPI                 |
| ACE-I              |                       | Antidepressiva     | Omeprazol 20mg      |
|                    |                       | Fluoxetine 20mg    |                     |
|                    |                       | Veiligheid         |                     |
|                    | Anticholinergica      | Neuroleptica       |                     |
|                    | Medicam. oorzaak      | Olanzapine 10mg    | Paula - Stoppen     |
|                    | Veiligheid            | Afbouw - MA        | Paula - Interacties |
|                    |                       | Afbouw - Schema    |                     |

# Geneesmiddelengebruik in Belgische WZC

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



83% van de bewoners  
neemt  $\geq 5$  geneesmiddelen

# 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

# 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

# Geneesmiddelen en vallen



## Valrisico

- OR = 1,72 indien 3 – 4 geneesmiddelen (95%BI 1,09 – 2,71)  
OR = 1,80 indien  $\geq 5$  geneesmiddelen (95%BI 1,02 – 3,19)

Belgische WZC  
83% van de bewoners neemt  $\geq 5$   
geneesmiddelen

- x 2,4 tot 4,5 indien  $\geq 2$  versus 1 psychofarmaca
- x 2,37 indien  $\geq 2$  centraal werkende geneesmiddelen (o.a. benzodiazepines, andere sedativa, antidepressiva, antipsychotica, narcotische analgetica)

25% van de bewoners neemt  $\geq 2$   
psychofarmaca

# 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  $\geq 9$  geneesmiddelen (95%BI 1,43 - 10,61)
- Aantal geneesmiddelen = onafhankelijke risicofactor voor ziekenhuisopname wegens ongewenst effect

Belgische WZC  
83% van de bewoners neemt  $\geq 5$   
geneesmiddelen

# Ziekenhuisopname door geneesmiddelen



## Pirmohamed 2004

| Design         | Populatie                                                     | N/n   | Duur    | Eindpunten                            | Resultaten                                                                                               |
|----------------|---------------------------------------------------------------|-------|---------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obs.<br>prosp. | > 16 jaar opgenomen in<br>2 ziekenhuizen<br>Mediaan 76j<br>UK | 18820 | 6 maand | Opname te wijten aan ongewenst effect | 6,5%, waarvan 72% vermijdbaar                                                                            |
|                |                                                               |       |         | Betrokken geneesmiddel                | Diuretica 27%<br>Lage dosis acetylsalicylzuur 18%<br>NSAID's 12%<br>Warfarine 10,5%<br>Interacties 16,6% |

## Leendertse 2006 – HARM

| Design | Populatie                                                  | N/n   | Duur                      | Eindpunten                                    | Resultaten                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------|-------|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Obs.   | Volwassenen<br>acuut opgenomen in 21<br>ziekenhuizen<br>NL | 12793 | 40<br>evaluatie<br>-dagen | Opname te wijten aan ongewenst effect         | 5,6%, waarvan 46% vermijdbaar                                                     |
|        |                                                            |       |                           | Betrokken geneesmiddel bij vermijdbare opname | Geneesmiddelencombinatie 29.8%<br>Antiaggregantia 8,7% - VKA 6.3%<br>NSAID's 5,1% |
|        |                                                            |       |                           | Reden vermijdbare opname                      | Gastro-intestinale bloeding 14,5%<br>Cardiovasculair 10,5%<br>Respiratoir 7,8%    |

# Ongewenste effecten...

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

Aanpak

| 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, corticosteroïden, morfine-derivaten |                    |
| Vallen                   | Sedativa, geneesmiddelen die orthostatische hypotensie veroorzaken (antihypertensiva, diuretica, nitraten, opioiden, antiparkinson)           |                    |
| Droge mond               | Anticholinergica, benzodiazepines, PPI, morfine-derivaten                                                                                     |                    |
| Extrapiramidaal          | Neurolepticum                                                                                                                                 | R/ L-Dopa          |

ANTICHOLINERGICA

*Niet-exhaustieve lijst*

# Geneesmiddelen vnl. uitgescheiden door de nier

→ Aanpassing dosis bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie  
< 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> of <50ml/min

- ACE-inhibitor (aanpassing bij ernstige NI)
- Diuretica
- Fibraten
- H<sub>2</sub>-antagonisten
- H<sub>1</sub>-antagonisten: ebastine, fexofenadine
- Insuline en analogen, metformine, langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden (glibenclamide, gliclazide met verlengde afgifte, glimepiride)
- Bisfosfonaten
- Allopurinol
- Atenolol, sotalol
- Paroxetine
- Nitrofurantoïne, a-, fam-, gan-, valaciclovir, cefalosporines, amoxicilline +/- clavulaanzuur, chinolonen, trimethoprim
- NOAC

## Nauwe therapeutische marge

- **Aminoglycosiden**
- **Digoxine**
- **Lithium**
- **Colchicine**

*Niet-exhaustieve lijst*

Dosis verlagen bij iedere inname en/of toedieningsinterval verlengen

Diuretica: dosis verhogen (lisdiuretica) of overstappen naar een krachtiger middel (thiazide → lis)

# Interacties



Belangrijke interindividuele variabiliteit, genetische voorbeschiktheid

- Drug-disease interacties  
→ verergeren de symptomen
- Farmacodynamische interacties  
Effect op hetzelfde 'systeem' (receptor, eindorgaan).  
Gewenst of niet, additief of antagonist.
- Farmacokinetische interacties  
Cytochroom P450 en P-gp  
Inhibitie, inductie, competitie
- Enkele relevante interacties

DETAILS

DETAILS

DETAILS  
P450

DETAILS  
P-gp

DETAILS

# Drug-disease interacties

→ verergering symptomen

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

GM ↗ QT

*Niet-exhaustieve lijst*

**TABLE 2:** 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome

| Disease or Syndrome | Drug(s) | Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR) |
|---------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovascular      |         |                                                                                       |

# Farmacodynamische interacties



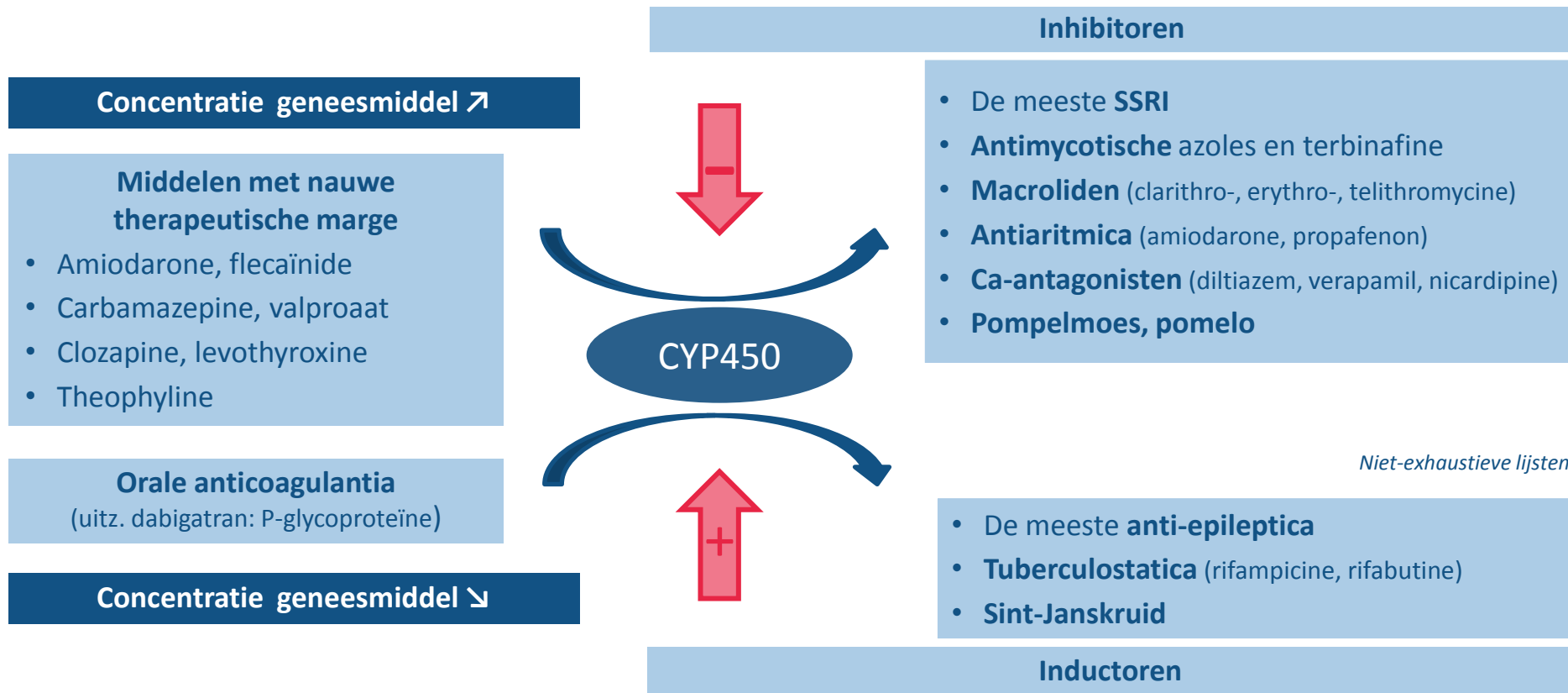
Werking op hetzelfde “systeem” (receptor, eindorgaan)

Gewenst of niet, synergistisch of antagonistisch

| Ongewenst effect | ... door combinatie van               |
|------------------|---------------------------------------|
| Bloedingsrisico  | Anticoagulantia                       |
|                  | Antiaggregantia                       |
|                  | NSAID                                 |
|                  | SSRI, SNRI                            |
| ↗ K <sup>+</sup> | ACE-I, sartanen, K-sparende diuretica |
|                  | NSAID                                 |
|                  | Heparine                              |
| ↘ Nierfunctie    | ACE-I, sartanen                       |
|                  | NSAID                                 |
| ↗ QT             | GM ↗ QT                               |

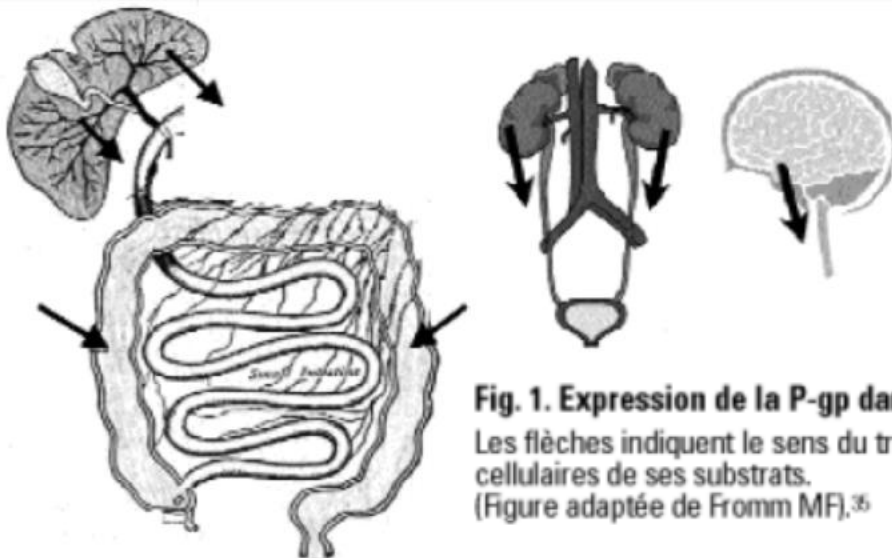
*Niet-exhaustieve lijst*

# Farmacokinetische interacties



# Farmacokinetische interacties – P-gp

- Veel **substraten** van **CYP3A4** zijn substraten van de P-gp, behalve digoxine  
Geneesmiddelen tegen kanker, immunosuppressiva, colchicine, lina- saxa- sitagliptine, digoxine, dabigatran, rivaro-, apixaban, aliskiren, anti(retro)virale middelen, silodosine, fexofenadine, posaconazol, indacaterol, loperamide, paliperidon, prucalopride
- De meeste **inhibitoren van CYP3A4** zijn inhibitoren van de P-gp  
Dilthiazem, verapamil, nicardipine, amiodarone, (hydro-kinidine, propafenon, atorvastatine, dipyridamole, ticagrelor, ranolazine, clari- erythromycine, itra- ketoconazol, anti(retro)virale middelen, geneesmiddelen tegen kanker, retigabine →



Concentratie substraat ↗

**Fig. 1. Expression de la P-gp dans différents tissus.**

Les flèches indiquent le sens du transport effectué par la P-gp, induisant une diminution des concentrations intracellulaires de ses substrats.  
(Figure adaptée de Fromm MF).<sup>35</sup>

# Interacties – Enkele relevante voorbeelden

## Associaties met hoog risico, te vermijden

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAID                           | <ul style="list-style-type: none"><li>+ ACE-inhibitor of sartan + diureticum</li><li>+ Creat Cl &lt; 60ml/min</li><li>+ &gt;75 jaar zonder PPI</li><li>+ hartfalen</li><li>+ anticoagulans</li></ul>                                    |
| Hartfalen                       | <ul style="list-style-type: none"><li>+ NSAID</li><li>+ tricyclisch antidepressiva</li><li>+ glitazon + NSAID</li></ul>                                                                                                                 |
| Anticoagulantia<br>(VKA + NOAC) | <ul style="list-style-type: none"><li>+ anti-aggregantia</li><li>+ NSAID</li><li>+ macrolide (behalve acenocoumarol)</li><li>+ metronidazol (VKA)</li><li>+ chinolon (warfarine en acenocoumarol)</li><li>+ azol-antimycotica</li></ul> |

*Niet-exhaustieve lijsten*

# QT-verlenging

DR-D

FD

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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> graad AV block), elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), congenitale QT verlenging

|                           |                                                                                                                                             |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-aritmica             | Vooraf disopyramide, kinidine, sotalol                                                                                                      |
| Anti-emetica              | 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 vragen (subjectief)
- 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



- 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

| Organ System/<br>Therapeutic Category/Drug(s)                                                             | Recommendation, Rationale,<br>Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Central Nervous System</i>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation <i>(see online for full list)</i> | <b>Avoid use for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is threat to self or others.</b><br><br>Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.<br><i>QE = Moderate; SR = Strong</i> |

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

# START-STOPP

STOPP = Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions ( $\geq 65$  jaar)

## Bewegingsapparaat

NSAID

bij matige-ernstige hypertensie (matige: 160/100 - 179/109;  
ernstige:  $\geq 180/110$ mmHg) (risico verergering hypertensie)  
bij hartfalen (risico verergering hartfalen)

START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

## Cardiovasculair

ACE-inhibitoren

bij chronisch hartfalen

- Niet noodzakelijk conform met Belgische richtlijnen/geneesmiddelen
- Update momenteel lopende

# Aanpak – Zinvol?



Weinig studies met harde eindpunten

## Systematische kritische evaluatie van het geneesmiddelengebruik

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

STUDIES

## Stoppen van een chronisch geneesmiddel

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

STUDIES

# Polyfarmacie – Aanpak



## NHG 2012

| Design     | Populatie                              | Interventie                                                                             | N/n      | Eindpunten                             | Resultaten     |
|------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------------|
| SR (RCT's) | > 65 j<br>> 5<br><i>geneesmiddelen</i> | Geneesmiddelen evaluatie in de apotheek/huisartspraktijk.<br>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<br>> 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 tot -2.35) in het voordeel van de interventie |
|            |                                            |                                                                       |      | Inappropriate medication vlgs Beers | NS                                                                                  |

# Stoppen van geneesmiddelen

Zinvol?

Stop

## Ostini 2011

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

## Iyer 2008

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

# Stoppen van geneesmiddelen

Zinvol?

Stop

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

# 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
- Chronische VKF: mogelijk alternatief indien contra-indicatie voor anticoagulantia

PRIMAIRE  
PREVENTIE

PRIMAIRE  
PREVENTIE DIABETES

CHADS<sub>2</sub>  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC

CV

# Aspirine 160mg



Stop

|               |                                                                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie ?   | Neen: Geen cardiovasculaire antecedenten                                                                                    |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"><li>• Risico/baten verhouding in primaire preventie : niet duidelijk</li></ul>            |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"><li>• STOPP: aspirine aan een dosis van &gt; 150mg/dag</li></ul> <b>Antecedent ulcera</b> |
| Aanpassing?   | -                                                                                                                           |

Niet aanbevolen in primaire preventie

ASPIRINE

# ASA – Werkzaamheid – Primaire preventie



Chevalier 2012 (Sheshasai 2012)

| Design     | Population                                                                          | Intervention | N/n      | Duration | Endpoints               | Results                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| MA of RCTs | <i>Mean age 57<br/>Without<br/>previous<br/>coronary<br/>ischemia or<br/>stroke</i> | ASA vs pla   | 9/102621 | Mean 6 y | Coronary events (prim)  | NS                                                                                  |
|            |                                                                                     |              |          |          | Serious bleeding (prim) | <b>OR=1.31 (95%CI 1.14-1.50)</b><br><b>NNH=73/6y</b>                                |
|            |                                                                                     |              |          |          | Non-fatal MI (sec)      | <b>OR=0.80 (95%CI 0.67-0.96)</b><br><b>NNT= 162/6y</b><br>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)     | <b>OR=1.7 (95%CI 1.17-2.46)</b>                                                     |

\*Betere controle van andere CV risicofactoren (hypolipidemiërende middelen, antihypertensiva, rookstop, hygiëne en dieetmaatregelen)  
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,<br/>No pre-existing cardiovascular disease</i> | ASA vs placebo or no treatment | 9584 |          | Major cv events          | RR=0.90 (95%CI 0.81-1.00) NS  |
|            |                                                             |                                |      |          | Cardiovascular mortality | RR=0.94 (95%CI 0.72-1.23) NS  |
|            |                                                             |                                |      |          | All cause mortality      | RR= 0.93 (95%CI 0.82-1.05) NS |

# VKF - Wie behandelen met oraal anticoagulans?

**CHADS<sub>2</sub>**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Congestive heart failure | 1 |
| Hypertension             | 1 |
| Age ≥ 75                 | 1 |
| Diabetes                 | 1 |
| Stroke (AVC/AIT)         | 2 |
| Maximum score            | 6 |

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

|                                                          |   |
|----------------------------------------------------------|---|
| Congestive heart failure or left ventricular dysfunction | 1 |
| Hypertension                                             | 1 |
| Age ≥ 75                                                 | 2 |
| Diabetes                                                 | 1 |
| Stroke (CVA/TIA/Thrombo-embolie)                         | 2 |
| Vascular disease                                         | 1 |
| Age 65-74 years                                          | 1 |
| Sex category - Female                                    | 1 |
| Maximum score                                            | 9 |

## Indicatie ASA als antithromboticum

**Consensus conferentie 2012**

Als orale anticoagulantia niet kunnen gebruikt worden → ASA (75-325 mg/d of 125 mg/2 dagen)  
Overwegen indien CHADS<sub>2</sub> = 0 of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0, in functie van het profiel van de patiënt

**SIGN 2013**

Anti-aggregantia enkel overwegen als patiënt anticoagulantia weigert

**NHG 2013**

ASA aanbevelen indien CI anticoagulans

**ESC 2012**

ASA enkel als patiënt anticoagulantia weigert en de associatie ASA + clopidogrel niet verdraagt

# Antihypertensiva

Zinvol – streven naar  $< 15/9$

- **$\geq 60$ -65 jaar**
  - $\searrow$  CV morbiditeit en mortaliteit,  $\searrow$  totale mortaliteit
- **$\geq 80$ -85 jaar**
  - $\searrow$  CV morbiditeit en mortaliteit
  - Omgekeerde epidemiologie: systolische bloeddruk (SBD)  $< 16-14 \leftrightarrow \nearrow$  mortaliteit
  - Matig tot hoge bloeddrukwaarden ( $>147/72$ )  $\leftrightarrow$  minder lichamelijke beperkingen voor de ADL
  - Tragere cognitieve achteruitgang
- **Ongewenste effecten:** hypotensie, hypoperfusie, ....

## Aanbevelingen

- R/  $\geq 16/10$
- $> 65$  jaar: streefwaarde 14/9
- $> 80$  jaar: streefwaarde 15/9 (goede conditie, streven naar systolische BD 15-14)
- Kwetsbare ouderen: evaluatie geval per geval
- Keuze medicatie: variabele richtlijnen

ESC 2013

# Chloortalidon 25mg



## Doorgaan

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicatie?</b>    | <b>Ja: Arteriële hypertensie, hartfalen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• WZC Formularium: hypertensie: thiazidediuretica = 1<sup>e</sup> keuze</li><li>• WZC Formularium: hartfalen: symptomatische behandeling: diureticum; bij ouderen, voorzichtigheid geboden met lisdiuretica, een thiazide kan gekozen worden als eerste keuze antihypertensivum</li></ul> |
| <b>Werkzaamheid?</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertensie: diuretica = meest efficiënt in <math>\searrow</math> risico hartfalen</li><li>• Hartfalen: diuretica: <math>\searrow</math> symptomen van hartfalen</li></ul> <b>Ja, bloeddruk Paula 15/8, geen teken van hartfalen</b>                                                                                                |
| <b>Veiligheid?</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotensie – hypoperfusie</li><li>• <math>\searrow</math> plasmaconcentratie magnesium</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Aanpassing?</b>   | <b>Neen, de bloeddruk en de symptomen zijn onder controle</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

ANTI  
HYPERTENSIVA

R/ antihypertensivum is zinvol  $\geq$  65 jaar:  $\searrow$  CV morbiditeit en mortaliteit

Streven naar BD < 15/9

# Antihypertensiva

Antihyp

| Recommendations                                                                                                                                                                               | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| In elderly hypertensives with SBP $\geq 160$ mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.                                                              | <b>I</b>           | <b>A</b>           |
| In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values $\geq 140$ mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated.                  | <b>IIb</b>         | <b>C</b>           |
| In individuals older than 80 years with an initial SBP $\geq 160$ mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions. | <b>I</b>           | <b>B</b>           |

|                                                                                                                                                                                      |            |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment. | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian.                                                       | <b>IIa</b> | <b>C</b> |
| All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension.               | <b>I</b>   | <b>A</b> |

A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.

**I**

**A**

# Statines

## Bewezen werkzaamheid in secundaire preventie bij 65-80 jarigen

- **≥ 65 jaar tot +/-80 jaar**
  - Primaire preventie: mortaliteit: geen bewezen effect  
morbiditeit: gegevens stemmen niet overeen  
NS of  $\searrow$  SS infarct en CVA (hoge NNT's)  
➔ Evaluatie geval per geval (risiconiveau, comorbiditeit, levensverwachting, voorkeuren patiënt,...)
  - Secundaire preventie:  $\searrow$  morbiditeit en mortaliteit (meerderheid gegevens)  
Time until benefit: 1 à 2 jaar
- **≥ 80 jaar**
  - Heel weinig gegevens, niet significante resultaten
  - Omgekeerde epidemiologie:  $\searrow$  cholesterol  $\leftrightarrow$   $\nearrow$  mortaliteit
- **Voortzetten tot welke leeftijd?** geen antwoord in de geraadpleegde literatuur
- **Ongewenste effecten:** spieren, pezen, gewrichten, diabetes, cataract

OPVOLGING  
ENZYMEN

INTERACTIES

ONGEWENSTE  
EFFECTEN

VEILIGHEID  
STUDIES

# Atorvastatine 80mg



Te bespreken: stop of dosis ↘

Niet-medicamenteuze  
maatregelen

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie?    | <p>?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primaire preventie, Tot chol 186 mg/dl, HDL chol 68 mg/dl, LDL chol 116 mg/dl, geen ernstige aandoening die de levensverwachting op korte termijn in gevaar brengt, autonoom, goede tolerantie van het statine</li><li>• De termen van primaire en secundaire preventie worden alsmaar meer vervangen door risiconiveaus</li></ul> |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 80 jaar: heel weinig gegevens, niet-significante resultaten, omgekeerde epidemiologie</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"><li>• polyfarmacie</li><li>• 2 majeure metabolisatiewegen: 3A4/A5 en P-gp<br/>waarvan P-gp geïnhibeerd door fluoxetine (krachtig)</li></ul> <div>INTERACTIE</div> <div>Alternatieven: prava-, rosuvastatine</div>                                                                                                                                 |
| Aanpassing?   | <ul style="list-style-type: none"><li>• ↘ dosis atorvastatine</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

STATINES

In primaire preventie: evaluatie geval per geval (risiconiveau, comorbiditeit, levensverwachting, voorkeuren patiënt,...)

# Statines – Ongewenste effecten



Gastro-intestinale last (vaak)

Hoofdpijn, troebel zicht, duizeligheid, insomnia, dysgeusie

↗ CK, krampen, spieraandoeningen, rhabdomyolyse, tendinitis

MUSCULAIRE RISICOFACTOREN

↗ transaminasen, hepatitis (zeldzaam)

Diabetes

Pancreatitis, perifere polyneuropathie, interstitieel longlijden, pulmonaire fibrose (zeldzaam)

Overgevoelighedsreacties

# Statines – Veiligheid – Studies



## Intracerebrale bloeding of hemorragisch CVA

- Vs placebo: uiteenlopende gegevens

## Nieuw gediagnosticeerde diabetes

- Vs placebo: ↗ risico  
Dosisafhankelijk
- Statines onderling: verhoogde incidentie met ator-/simva-/rosu- vs pravastatine
- Hoge vs lage dosis: dosis-responsrelatie

## Spierproblemen

- Vs placebo: evidentie myopathie
- Hoge vs lage dosis: geen associatie voor rhabdomyolyse

DETAILS

*Hackam 2011, Taylor 2013, Mantktelow 2009  
Sattar 2010, Taylor 2013, Naci 2013, Wang 2012, Danaei 2013, Zaharan 2012  
Zaharan 2012  
Carter 2013  
Preiss 2011, Ko 2013, Carter 2013  
Taylor 2013, Taylor 2013  
Naci 2013  
Mills 2011*

# Statines – Veiligheid – Studies



## Intracerebrale bloeding of hemorragisch CVA

- Vs placebo: uiteenlopende gegevens

MA 23 NS RCT – MA 2 NS RCT – MA 2 SS RCT

## Nieuw gediagnosticeerde diabetes

- Vs placebo: ↗ risico  
Dosisafhankelijk  
MA 13 SS RCT – MA 2 SS RCT – netwerk MA SS enkel voor rosuvastatine – 3 obs SS  
1 obs SS
- Statines onderling: verhoogde incidentie met ator-/simva-/rosu- vs pravastatine  
1 obs SS
- Hoge vs lage dosis: dosis-responsrelatie  
MA 5 SS RCT – 1 obs NS – 1 obs SS

## Spierproblemen

- Vs placebo: evidentie myopathie  
MA 9 RCT myalgie NS - MA 6 RCT rhabdo NS  
MA myalgie NS myopathie NS rhabdo NS
- Hoge vs lage dosis: geen associatie voor rhabdomyolyse  
MA 6 RCT NS

*Hackam 2011, Taylor 2013, Mantktelow 2009  
Sattar 2010, Taylor 2013, Naci 2013, Wang 2012, Danaei 2013, Zaharan 2012  
Zaharan 2012  
Carter 2013  
Preiss 2011, Ko 2013, Carter 2013  
Taylor 2013, Taylor 2013  
Naci 2013  
Mills 2011*

# Statines – Veiligheid – Studies



## Cognitieve functies

- Vs placebo: geen eenduidige resultaten

## Cataract

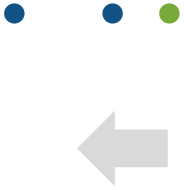
- Vs placebo/geen statine:  
tegenstrijdige gegevens (ten voordele en ten nadele van de statines)

## Kanker

- Vs placebo/geen statine: alle kankers: geen associatie  
Bepaalde specifieke kankers: beschermend effect?

DETAILS

# Statines – Veiligheid – Studies



## Cognitieve functies

- Vs placebo: geen eenduidige resultaten

SR (RCT + obs) Dementie NS RCT, Obs SS tvv statine, Alzheimer Obs SS tvv stat,  
MCI RCT NS Obs SS tvv stat, Cognitive performance NS

## Cataract

- Vs placebo/geen statine:

tegenstrijdige gegevens (in het voordeel en in het nadeel van statines)

MA RCT+Obs SS tvv stat  
1 obs SS tnv stat – 1 obs SS tnv stat – 1 obs SS tvv stat – 1 obs SS tvv stat

## Kanker

- Vs placebo/geen statine: alle kankers: geen evidentie

Bepaalde specifieke kankers: beschermend effect?

4 MA NS RCT– 2 obs NS

# Statines – Musculaire risicofactoren

- Vrouw
- Laag lichaamsgewicht/kleine lengte
- Oudere leeftijd
- Alcoholmisbruik
- Hoge dosis statine
- Nierdysfunctie
- Leverdysfunctie
- Peri-operatieve periode
- Hypothyroïdie
- Bestaande spieraandoening

| Farmacodynamische geneesmiddeleninteracties                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | INTERACTIES                                                              | Farmacokinetische |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Krampen: vooral door elektrolytstoornissen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rhabdomyolyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• CV geneesmiddelen: diuretica, ACE-I, sartanen, beta-blokkers, ivabradine, nifedipine, fibraten</li><li>• Bete-2-mimetica</li><li>• Laxativa</li><li>• Anti-parkinson-middelen (bromocryptine, tolcapone)</li><li>• Corticoïden</li><li>• Schildklierhormoon</li><li>• Selectieve oestrogeen receptor modulatoren</li><li>• Sommige anti-oestrogenen (tamoxifen,...)</li><li>• Cytostatica</li><li>• Strontiumrelaat</li><li>• Sommige immunosuppressiva</li><li>• Sommige hypoglykemiërende middelen (glitazones,...)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bepaalde hypolipemiërende middelen: fibraten, ezetimibe</li><li>• Bepaalde neuroleptica</li><li>• Bepaalde amfetamine-achtigen (bupropion,...)</li><li>• Colchicine</li><li>• Bepaalde anti-malaria-middelen (hydroxychloroquine, chloroquine)</li><li>• Strontiumrelaat</li><li>• Corticoïden</li><li>• Bepaalde geneesmiddelen die elektrolytstoornissen veroorzaken (diuretica, laxativa, ...)</li><li>• Naltrexone</li><li>• Bepaalde antiretrovirale middelen, immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus), antikanker (temsirolimus)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibitoren van CYP450</li></ul> |                   |

# Statines – Opvolging enzymen



Aanbevelingen verschillen

- Sommige doen geen uitspraak
- **Aanbevelingen CK**
  - Voor de start van een behandeling
    - Altijd, of
    - Enkel bij musculaire risicofactoren
  - Opvolging
    - Indien spierklachten
- **Aanbevelingen GPT**
  - Voor de start van een behandeling
    - Altijd, of
    - Enkel in geval van hepatische risicofactor
  - Opvolging
    - Periodisch (vb na 2-3 m, 12 m, en eventueel jaarlijks)
    - Enkel bij vermoeden van leverfalen

# Statines - Interacties



Geneesmiddelen die krampen veroorzaken

Geneesmiddelen met risico van spieraandoeningen

MUSCULAIRE RISICOFACTOREN

3A4 inhibitoren: ↗ effect simvastatine en atorvastatine

- Macroliden (**clarithromycine**, **erythromycine**, **telithromycine**)
- Antimycotische azoles (fluconazol, **itraconazol**, **ketoconazol**, **posaconazol**, **voriconazol**)
- **Pompelmoes/pomelo**
- CV geneesmiddelen (amiodaron, **diltiazem**, nicardipine, **verapamil**)
- SSRI (fluoxetine, fluvoxamine)
- Linagliptine
- Antivirale middelen (**boceprevir**, **telaprevir**)
- Antiretrovirale middelen (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, **indinavir**, lopinavir, **ritonavir**, saquinavir, tipranavir)

2C9 inhibitoren: ↗ effect fluvastatine (rosuvastatine partieel gemetaboliseerd door 2C9)

- **Voriconazol**
- SSRI (fluoxetine, **fluvoxamine**)
- cimetidine
- PPI (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol)
- Ticlopidine
- Topiramaat

Vit K antagonisten: ↗ INR en risico van bloeding met alle statines

De krachtige inhibitoren zijn vet gedrukt

# ACE-inhibitoren



## START

|                      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicatie?</b>    | <b>Ja: hartfalen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• START: ACE-inhibitor bij chronisch hartfalen</li><li>• WZC Formularium: hartfalen: pijler van de behandeling van hartfalen</li></ul>                                        |
| <b>Werkzaamheid?</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• ↘ morbiditeit en mortaliteit</li><li>• Geen bewijs van verschil in werkzaamheid tussen ACE-inhibitoren onderling</li><li>• Behandeling met een lage dosis starten en langzaam opbouwen</li></ul> |
| <b>Veiligheid?</b>   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Aanpassing?</b>   |                                                                                                                                                                                                                                          |

START

## Onderhoudsbehandeling hartfalen

# Antidepressiva

## Depressie: enkel bij ernstige majeure depressie

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

### Aanbevelingen

- Steeds psychotherapie voorstellen
- Preventie van herval bij ouderen: behandel 9-12 maand na remissie
- Geleidelijk afbouwen (min 4 weken)
- Indien R/ SSRI, 1<sup>e</sup> keuze: sertraline
- indien R/ TCA, 1<sup>e</sup> keuze: nortriptyline

Psych

VEILIGHEID

# Fluoxetine 20mg



Stop – Geleidelijk verminderen

CGT

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie ?   | <p><b>2012: ja: majeure depressie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>START: antidepressiva bij depressie (DSM-IV) indien psychotherapie niet effectief is of indien de patiënt geen psychotherapie wenst, minstens 3 maanden durend</li> </ul> <p><b>2014: neen: in remissie sinds +/- 1 jaar</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"> <li>antidepressiva efficiënt bij ernstige majeure depressie</li> </ul> <p><b>Ja, Paula voelt zich momenteel goed</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Beers: History of falls or fractures: ... antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs: avoid unless safer alternatives are not available (ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)</li> <li>Beers: SSRIs: use with caution (may exacerbate or cause SIADH or hyponatremia)</li> <li>ATCD ulcera (SSRI en GI bloeding)</li> <li>polyfarmacie                             <div> <div>Alternatief: sertraline</div> <div>INTERACTIE</div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ander anticholinergicum: olanzapine</li> <li>Krachtige inhibitor van het metabolisme van atorvastatine en olanzapine (P-gp), matige inhibitor van ibuprofen (2C9, 2C19)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Droge mond – constipatie</b></p> |

Preventie van herval bij ouderen: R/ 9-12 maanden na remissie

ANTIDEPRESSIVA

# Antidepressiva – Veiligheid



|                     | Tricyclische antidepressiva                                                                                                                    | SSRI                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ongewenste effecten | Suiciderisico<br>Ongewenste neuropsychiatrische effecten, o.a. sedatie<br>Daling van de convulsiedrempel<br>Dervingsverschijnselen bij stoppen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                     | Anticholinerge (en serotonerge)<br>Ritmestoornissen, QT verlenging<br>Orthostatische hypotensie<br>(Seksuele problemen)<br>(Hyponatremie)      | Serotonerge (en anticholinerge)<br>Seksuele problemen<br>Gastro-intestinale: ook gastro-intestinale bloedingen<br>Centraal neurologische: o.a. extrapiramidale effecten<br>Hyponatremie<br>QT verlenging (es)citalopram – (andere SSRI?)                                                          |
| Contra-indicaties   | Gesloten hoek glaucoom<br>Ritmestoornissen, infarct                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Interacties         | Geneesmiddelen met anticholinerge effecten<br>Bepaalde tricyclische zijn substraat van P450<br><div>ANTICHOLINERGICA</div>                     | Geneesmiddelen met serotoninerge effecten<br>(dextromethorfan, tramadol, triptanen, MAO-I,...)<br>NSAID, ASA, antitrombotica<br>Diuretica, antipsychotica<br>Sommige SSRI inhiberen P450<br>• Fluoxetine, fluvoxamine: ↗ effect Vit K antag.<br>• Andere SSRI: vermoedelijk ↗ effect Vit K antag. |

# Benzodiazepines

Te vermijden bij ouderen – 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)**

RISICO/BATEN

SLAAPCYCLUS

STUDIE AFBOW WZC  
BELGIE

NIET  
MEDICAMENTEUZE  
HULPMIDDELEN

CGT

STUDIES NIET MED  
HULP

Psych

# Lorazepam 2,5mg



STOP

Niet-medicamenteuze maatregelen  
Cognitieve gedragstherapie

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie?    | Neen: Paula slaapt momenteel 'normaal'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"><li>Niet aangetoond bij chronisch gebruik</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"><li>Beers: History of falls or fractures: ... antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs: avoid unless safer alternatives are not available (ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)</li><li>STOPP: geneesmiddelen geassocieerd met een verhoogd risico op vallen: benzodiazepines (verlengde sedatie, verwardheid, balansverslechtering, vallen)</li></ul> |
| Aanpassing?   | <ul style="list-style-type: none"><li>Als stoppen onmogelijk is: dosis ↘</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Te vermijden bij ouderen – Geen chronisch gebruik

BENZODIAZEPINES

# 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 benzodiazepines ouderen



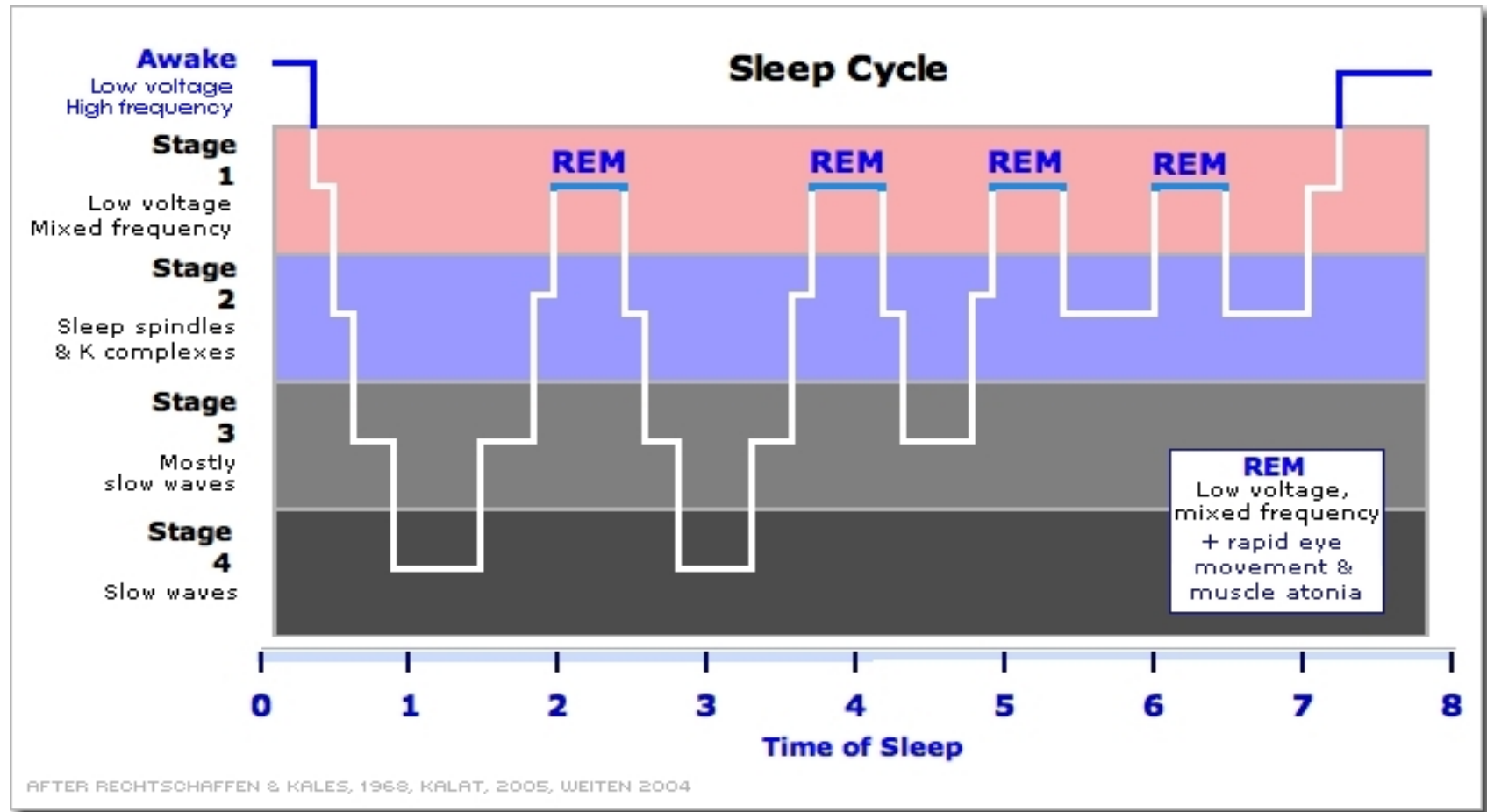
| Habranken 1997                                                                                                                                                  |                                                  |                                                                               |    |                    |                                                                              |                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Design                                                                                                                                                          | Populatie                                        | Interventie                                                                   | n  | Eindpunten         | Resultaten                                                                   | Design                                                                                                                |
| RCT                                                                                                                                                             | <i>Gemiddeld<br/>84 jaar<br/>WZC<br/>Belgium</i> | Geleidelijk<br>vervangen<br>benzo door<br>placebo vs<br>verderzetten<br>benzo | 55 | Interventie<br>5 w | Slaapkwaliteit(AR)                                                           | Vergeleken met begin, $\searrow$ slaapkwaliteit in de<br>afbouwgroep tijdens afbouwen<br>Verbetering na afbouwperiode |
|                                                                                                                                                                 |                                                  |                                                                               |    | Follow-up<br>1 j   | Dervingsverschijnselen (AR)                                                  | Niet significant                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                 |                                                  |                                                                               |    |                    | Dagelijks functioneren na 6 m<br>(verpleging)                                | Afbouw: 1 persoon op 3 verbetert<br>Controle: 1 persoon op 3 gaat achteruit<br>2x meer achteruitgang in controlegroep |
|                                                                                                                                                                 |                                                  |                                                                               |    |                    | Mentaal functioneren en<br>dagelijkse activiteiten na 1 jaar<br>(verpleging) | Beter in afbouwgroep*                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                 |                                                  |                                                                               |    |                    | Emotioneel en sociaal<br>functioneren                                        | Niet significant                                                                                                      |
| AR = auto-rapport      Verpleging = observatie door verpleging<br>* 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                                                                                                                             | Slaaphygiëne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Stimuluscontrole                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eerste 4 uur                                                                                                                                         | Steeds op hetzelfde tijdstip opstaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pas gaan slapen wanneer men zich slaperig voelt                                                                                                                                                                          |
| Ouderen <ul style="list-style-type: none"><li>• Minder uren</li><li>• Minder diep</li><li>• Frequenter ontwaken</li><li>• Vroeger ontwaken</li></ul> | Vermijden om lang wakker te liggen in bed<br>Het bed dient alleen om te slapen of te vrijen<br>Vermijden van dutjes overdag<br>↳ alcohol, cafeïne, hypnotica<br>Geen zware maaltijden vóór het slapengaan<br>Slaapkamer: temperatuur, verluchting, verduistering<br>Geen inspannende activiteiten enkele uren voor het slapengaan<br>Lichte beweging in de vooravond kan wel<br>Lichamelijke activiteit overdag is gewenst | Indien niet in slaap na 10-20 minuten<br>→ andere kamer:<br>nuttige, ontspannende of vervelende activiteit (op voorhand aan denken)<br>Pas terug naar bed als men zich slaperig voelt<br>Indien nodig procedure herhalen |
| Slaap = natuurlijk gevolg van ontspanning                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                          |
| Hypnotica <ul style="list-style-type: none"><li>• Ongewenste effecten</li><li>• ↳ diepe slaap en REM-slaap</li></ul>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 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?

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

# Insomnia ouderen – Niet-medicamenteuze hulp



Montgomery 2003

| Design | Population                               | Intervention | N/n   | Duur                     | Eindpunten                             | Resultaten                                                |
|--------|------------------------------------------|--------------|-------|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| MA     | <i>Ouderen<br/>Gemiddeld<br/>66 jaar</i> | CGT          | 6/282 | Studies<br>max 1<br>jaar | Inslaapduur                            | NS                                                        |
|        |                                          |              |       |                          | WASO (ZR en PSG)                       | SS tot 3 mnd (⋈ 20-30 min)                                |
|        |                                          |              |       |                          | Totale slaapduur                       | Tegenstrijdige bevindingen                                |
|        |                                          |              |       |                          | Slaapefficiëntie                       |                                                           |
|        |                                          |              |       |                          | Emotioneel en sociaal functioneren     | NS                                                        |
|        |                                          |              |       |                          | Pittsburgh Sleep Quality Index (0 -21) | Gemiddeld scoreverschil: 2,8<br>Groter effect interventie |

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

# Insomnia ouderen – Niet-medicamenteuze hulp



## Partonen 2003

| Design | Population                                 | Intervention                                         | N/n   | Duur | Eindpunten                                                                    | Resultaten      |
|--------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| MA     | <i>Ouderen<br/>Gemiddeld<br/>≥ 60 jaar</i> | Restrictie vs<br>Controle of<br>placebo niet-<br>med | 3/254 |      | Meerdere criteria waarvan Inslaapduur, Totale<br>duur, efficiëntie, WASO, ... | Matig tot groot |

## McCurry 2007

| Design | Population                                 | Intervention                                                                                     | N/n   | Duur | Eindpunten                                                                    | Resultaten |
|--------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| MA     | <i>Ouderen<br/>Gemiddeld<br/>≥ 60 jaar</i> | CGT (kort of<br>lang, indiv of<br>groep) vs<br>Wachtlijst of<br>placebo nt-med<br>of placebo med | 7/316 |      | Meerdere criteria waarvan Inslaapduur, Totale<br>duur, efficiëntie, WASO, ... | Groot      |

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). 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

# Insomnia ouderen – Niet-medicamenteuze hulp



## Germain 2006

| Design | Population                                    | Intervention                                                    | n  | Duur                | Eindpunten | Resultaten    |
|--------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|---------------------|------------|---------------|
| RCT    | <i>Ouderen<br/>gemiddelde lft 70<br/>jaar</i> | CGT kortdurend<br>(2 sessies 45 min) vs<br>Informatieoverdracht | 35 | 4 wk<br>behandeling | Remissie   | 53% vs 17% SS |

## Soeffing 2008

| Design | Population                                                            | Intervention                                                                                          | n  | Duur | Eindpunten           | Resultaten         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----------------------|--------------------|
| RCT    | <i>50-85 jaar<br/>slapeloos<br/>ondanks<br/>chronisch<br/>gebruik</i> | slaapmedicatie<br>CGT (slaapmedicatie niet wijzigen<br>tijdens interventie) vs Placebo<br>biofeedback | 47 |      | Inslaapduur          | Matig 19 vs 31 min |
|        |                                                                       |                                                                                                       |    |      | WASO                 | Matig 26 vs 38 min |
|        |                                                                       |                                                                                                       |    |      | Slaapefficiëntie     | Groot 87% vs 79%   |
|        |                                                                       |                                                                                                       |    |      | Functioneren overdag | NS                 |

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). 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

# Insomnia ouderen – Niet-medicamenteuze hulp



## Buyse 2011

| Design | Populatie      | Interventie                                                                                                                                       | n  | Duur                             | Eindpunten                                                       | Resultaten                   |
|--------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| RCT    | Gemiddeld 72 j | 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    | 55-87 j   | 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). 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

# Neuroleptica – BPSD\*

R/ enkel bij gevaar – Laagst mogelijke dosis – Gebruik > 3 maanden vermijden

- Beperkte **werkzaamheid**, op korte termijn (<12 wk)
- **Veiligheid**
  - ↗ mortaliteit, ↗ CVA
  - Cognitieve achteruitgang, extrapiramidale stoornissen, val en fracturen, veneuze trombose, pneumonie, anticholinergica, epilepsie, ↗ QT, type 2 diabetes, metabole ongewenste effecten,...
- **Mogelijk om te stoppen**
- **Niet-medicamenteuze alternatieven**

Om 1 overlijden te vermijden:  
Number needed to stop = 4/1jaar

ANTI  
CHOLINERGICA

AFBOUW  
MOGELIJK

AFBOUW

R/ indien geen effect met niet-medicamenteuze maatregelen

R/ indien gevaar voor de patiënt en voor zijn omgeving

Prioritair stoppen bij ouderen en bij vasculaire dementie of CV aandoening

\*Behavioural and psychological symptoms of dementia

# Olanzapine 10mg

Psych

STOP

Niet-medicamenteuze maatregelen

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie ?   | Neen, de gedragsstoornissen zijn verdwenen, er werd geen poging ondernomen om een niet-medicamenteuze aanpak toe te passen, Paula vormt geen gevaar voor zichzelf en/of anderen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"><li>• Beperkte werkzaamheid neuroleptica</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Beers: antipsychotics/dementia &amp; cognitive impairment: avoid use for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is threat to self or others (increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia)</li><li>• Beers: History of falls or fractures: antipsychotics, benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics, SSRIs: avoid unless safer alternatives are not available (ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls)</li><li>• Beers: antipsychotics: use with caution (may exacerbate or cause SIADH or hyponatremia)</li><li>• STOPP: geneesmiddelen geassocieerd met een verhoogd risico op vallen: neuroleptica (apraxie bij het stoppen en Parkinson-syndroom)</li><li>• polyfarmacie<ul style="list-style-type: none"><li>• Ander anticholinergicum: fluoxetine</li><li>• Drie metabolisatiewegen, drie geïnhibeerd door fluoxetine (P-gp, 1A2, 2D6), een derde geïnduceerd door omeprazol</li></ul></li></ul> <p><b>Paula heeft een verhoogd CV risico (hartfalen)</b><br/><b>Droge mond – Constipatie</b></p> |

INTERACTIE

NEUROLEPTICA

# Neuroleptica - Afbouw

Afbouw is mogelijk

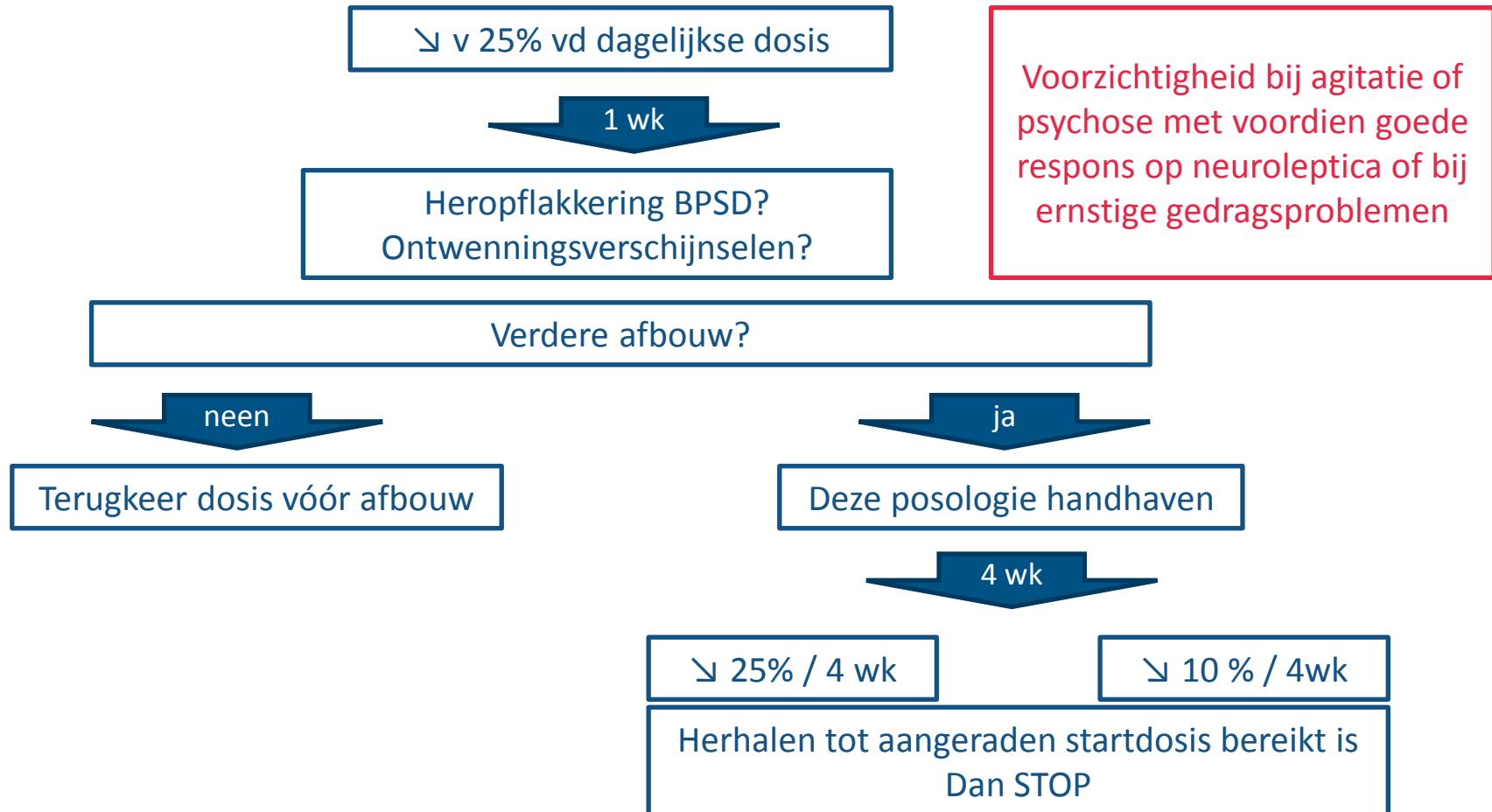
Declercq 2013

| Design      | Population                                                                                                                                                  | Intervention                                                     | N/n   | Duration | Outcome                                                                                                                                                          | Results                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SR of RCT's | 65+<br><i>Dementia<br/>+ behavioral symptoms</i><br><i>Chronic use of antipsychotic (&gt;3 months) at fixed dosage</i><br><i>Community or nursing homes</i> | Antipsychotic withdrawal<br>Vs<br>continuation of antipsychotics | 9/606 |          | Succes* of withdrawal (prim)<br>No dropout of the trial due to worsening of neuropsychiatric symptoms<br>Or<br>No relapse to antipsychotic drug during the trial | <b>8 trials: NS between groups</b><br>1 trial: shorter time to relapse (p=0.04) in favour of continuation group, in people with psychosis and agitation that responded to haloperidol<br>1 trial: increased risk of relapse in people with psychosis or agitation that responded to risperidone therapy before (p=0,004) |
|             |                                                                                                                                                             |                                                                  |       |          | Full NPI-Score (prim)                                                                                                                                            | 2 trials**: NS at 3 months                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\*Success rate is defined as ability to complete the study (i.e. no withdrawal due to worsening of NPS, or no relapse to antipsychotic drug use during the trial).

\*\*Only two studies (Ballard The DART-AD Trial; Ballard 2004) used the same main outcome (i.e. the NPI (Neuropsychiatric Inventory)-score), and provided sufficient information to allow pooling of data.

# Neuroleptica - Afbouw



# 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

### 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

Psych

ANTI-  
CHOLINERGICA

VEILIGHEID

# Anticholinergica

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spijsvertering | Butylhyoscine, ranitidine, cimetidine, loperamide                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Urinair        | Behandeling van urge incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Respiratoir    | Ipratropium, tiotropium                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Neuro          | Behandeling van ziekte van Parkinson<br>Antidepressiva: vooral TCA, sommige SSRI (paroxetine) en MAO-I, mirtazapine, trazodon<br>Antipsychotica: vooral fenothiazines (prothipendyl, levomepromazine), clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozone, risperidon, quetiapine<br>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, desoriëntatie, visuele hallucinaties, delier<br>Geheugenproblemen; agitatie, irritabiliteit, agressiviteit                                                                                                                 |
| Perifere ongewenste effecten | Droge ogen, mydriase, visusstoornissen door accommodatiestoornissen, soms gesloten-hoek glaucoom<br>Droge mond, dyspepsie, misselijkheid, constipatie<br>Mictieproblemen, urineretentie; $\searrow$ transpiratie<br>Voorbijgaande bradycardie gevolgd door tachycardie, hartfalen |
| Risicopatiënten              | Ouderen: gevoeliger aan centrale effecten<br>Patiënten gevoelig aan urineretentie (prostaathypertrofie, ...)<br>Problemen met intestinale transit<br>Nauwe iridocorneale hoek<br>Cardiale geleidingsstoornissen                                                                   |
| Contra-indicaties            | Gesloten hoek glaucoom<br>Gastro-oesofagale-reflux, pylorusstenose, ernstige colitis ulcerosa, intestinale atonie                                                                                                                                                                 |
| Interacties                  | Additief anticholinerg effect bij associaties                                                                                                                                                                                                                                     |

ANTICHOLINERGICA

# NSAID

## Indien onvoldoende respons op paracetamol

- **Versus paracetamol ->Risico/baten verhouding minder gunstig**
  - Werkzamer, maar beperkte meerwaarde, studies korte termijn

Risico gastro-intestinaal - cardiovasculair - renaal  
Geef zo kort mogelijk – Doseer zo laag mogelijk

- **NSAID's onderling**
  - Werkzaamheid: geen verschil tussen NSAID's
  - **1<sup>e</sup> keuze gebaseerd op veiligheidsprofiel, farmacovigilantie, prijs**

Ibuprofen – Aanbeveling: max 1200mg/d

+ PPI indien gastro-intestinale risicofactor

Ideaal geen NSAID bij cardiovasculaire pathologie/risicofactor

Osteo

COX-2 'SELECTIEF'

# Ibuprofen 600mg

Osteo

Stop – Alternatief: paracetamol

Niet-medicamenteuze aanpak

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie?                                                                         | Ja: pijn door artrose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Werkzaamheid?                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• ∟ pijn</li></ul> <b>De pijnsymptomen van Paula zijn voldoende onder controle met episodische inname ibuprofen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Veiligheid?                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• STOPP: NSAID bij peptisch ulcus in de anamnese of bij gastro-intestinale bloeding zonder associatie van een H2-antagonist, van een PPI of van misoprostol (risico op recidief ulcus).</li><li>• STOPP: NSAID bij matige-ernstige arteriële hypertensie (matige: 160/100 - 179/109; ernstige: ≥180/110mmHg) (risico exacerbatie hypertensie).</li><li>• STOPP: NSAID bij hartfalen (risico verergering hartfalen)</li><li>• STOPP: NSAID gebruik &gt; 3 maanden voor symptoombestrijding van milde osteoartritis (voorkeur eenvoudige pijnstiller)</li><li>• Beers: heart failure: NSAIDs and COX-2 inhibitors: avoid (potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure)</li><li>• Beers: non-COX-selective NSAIDs, oral: avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)</li><li>• Beers: history of gastric or duodenal ulcers: non-COX-2 selective NSAIDs: avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol) (may exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers).</li><li>• polyfarmacie: twee metabolisatiewegen, geïnhibeerd door fluoxetine</li></ul> <b>Arteriële hypertensie, hartfalen, ATCD ulcus, nierinsufficiëntie</b> |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

NSAID

INTERACTIE

# COX-2 'selectieve' NSAID's



## Gastro-intestinaal

- **Versus klassieke NSAID's**
  - ⊃ gastro-duodenale ulcera met COX-2 'selectieve'
  - ⊃ ulcuscomplicaties met celecoxib maar niet op lange termijn (12 maand)
  - Ulcuscomplicaties etoricoxib: niet statistisch significant verschillend (18m)
- **Versus klassieke NSAID's + PPI**
  - geen statistisch significant verschil of klinisch niet relevant

## Cardiovasculair

- **Rofecoxib:** ↗ CV events (waaronder myocardinfarct) → teruggetrokken van de markt
- **Etoricoxib:** ↗ cardiovasculaire events (RR=2,72 95%BI 1,18 tot 6,27) vs naproxen  
↗ cardiovasculair risico → FDA weigerde goedkeuring
- **Celecoxib:** ↗ myocardinfarct (RR= 1,77 95%BI 1,00 – 3,11) vs klassieke NSAID's  
6 studies vroegtijdig afgebroken oww verhoogd risico CV events

| Absolute<br>contra-<br>indicaties | Ischemisch hartlijden, antecedenten van CVA, perifeer vaatlijden<br>Matig hartfalen<br>Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                                                                        |

# Paracetamol

Osteo

## START

|               |                       |                       |                    |
|---------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Indicatie?    | Ja: pijn door artrose |                       |                    |
| Werkzaamheid? | • Pijn ↘              |                       |                    |
| Veiligheid?   | • Hepatotoxiciteit    |                       |                    |
|               | Maximale dosis        | Zonder risicofactoren | Met risicofactoren |
|               | Acuut                 | 4g/d                  | 3g/d               |
|               | Chronisch (>1maand)   | 2,5g/d                | 2g/d               |
| Aanpassing?   |                       |                       |                    |

= 1<sup>e</sup> keuze bij pijn door artrose

# Bisfosfonaten + Ca/Vit D

= 1<sup>e</sup> keuze bij hoog risico van fractuur

- Meest/best bestudeerde medicatie - Langste ervaring
- Werkzaam bij personen met hoog risico van fractuur
  - Alendroninezuur, risedronaat, zoledroninezuur:  
werkzaamheid aangetoond bij niet-vertebrale fracturen
- Positieve risico-batenverhouding
- Studies: altijd + Ca/Vit D

Osteo

VEILIGHEID

# Bisfosfonaat + Ca/Vit D

Osteo

Te bespreken

Niet-medicamenteuze maatregelen

|                      |                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicatie?</b>    | <b>Ja: antecedent broosheidsfractuur</b><br><b>Polsfractuur (1994)</b><br><b>Vertebrale fractuur (2014)</b>                                                                                                                             |
| <b>Werkzaamheid?</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Alendroninezuur, risedronaat, zoledroninezuur: werkzaamheid aangetoond bij niet-vertebrale fracturen</li></ul>                                                                                  |
| <b>Veiligheid?</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tolerantie</li><li>• Polyfarmacie<ul style="list-style-type: none"><li>• Mogelijke ↗ van de gastro-intestinale en renale ongewenste effecten bij gelijktijdig gebruik NSAID</li></ul></li></ul> |

BISFOSFONATEN  
+Ca/VIT D

# Bisfosfonaten



| Ongewenste effecten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Contra-indicaties/Voorzorgen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Interacties                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Vaak (1-10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Per os: diarree, dyspepsie, buikpijn</li><li>• IV: infuusreacties (koorts, pijn, artralgie)</li></ul> <p><b>Zelden maar ernstig:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Slokdarmulcera (vooral met alendroninezuur)</li><li>• Kaakbeenecrose (niet bewezen causaliteit)</li><li>• Voorkamerfibrillatie (niet bewezen causaliteit)</li><li>• Bot- en spierpijn</li><li>• Atypische fracturen</li><li>• Zoledroninezuur: na IV toediening <math>\searrow</math> nierfunctie tot acute nierinsufficiëntie</li></ul> | <p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypocalcemie</li><li>• Ernstige nierinsufficiëntie</li><li>• Factoren die de lediging van de oesophagus kunnen vertragen</li><li>• Zoledroninezuur CI indien GFR &lt; 30 ml/min of ernstig vitamine D-tekort.</li></ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tandzorg met behandeling indien nodig, goede mondhygiëne tijdens behandeling, conservatieve tandzorg</li><li>• Per os: min 100 ml (niet bruisend) water, wacht 1 u of tot na eten om te gaan liggen</li><li>• Zoledroninezuur: patiënt vooraf goed hydrateren, vooraf nierfunctie controleren</li></ul> | <p><b><math>\searrow</math> absorptie (per os) mogelijk door</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• inname samen met voedsel</li><li>• Middelen die aluminium, calcium, ijzer of magnesium bevatten waaronder antacida, minerale supplementen en sommige osmotische laxativa</li></ul> <p><b>Mogelijke <math>\nearrow</math> ongewenste gastro-intestinale en renale effecten</b> door gelijktijdig gebruik NSAID met bepaalde bisfosfonaten</p> <p><b>Zoledronaat geëlimineerd via nieren</b><br/>→ opgelet indien gebruik met geneesmiddelen die belangrijke invloed hebben op nierfunctie (bv. Bepaalde aminoglycosiden of diuretica)</p> |

# PPI

STOP PPI na maximum 8 weken behandeling voor ulcuslijden

- Ongewenste effecten
  - ↗ osteoporotische fractuur, vooral bij hoge dosis en langdurig gebruik (>7 jaar)
  - ↗ Clostridium difficile infectie
  - ↗ pneumonieën
  - ↘ plasmaconcentratie magnesium

## Aanbevelingen

- Intermittent gebruik: functionele dyspepsie, maagprotectie
- Tijdelijk gebruik: duodenumulcus (4 wk), maagulcus (4 tot max. 8 wk)
- Lange termijn: bij bewezen refluxziekte

# Omeprazol 20mg

Stop

Niet-medicamenteuze maatregelen

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatie?    | <p><b>Neen: maagulcus: 2013</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• STOPP PPI bij maximale therapeutische dosis &gt; 8 weken bij ulcuslijden</li></ul> <p><b>Ja, bij voortzetten NSAID</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beers: NSAID's: avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol).</li></ul>                                                                               |
| Werkzaamheid? | <ul style="list-style-type: none"><li>• PPI peptisch ulcus: genezingspercentage 70-90% na 4w, ↗ percentage bij +2w</li></ul> <p><b>Ja, Paula heeft geen maagklachten</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Veiligheid?   | <ul style="list-style-type: none"><li>• ↗ osteoporotische fractuur</li><li>• ↗ Clostridium difficile infecties</li><li>• ↗ pneumonieën</li><li>• ↘ plasmaconcentratie magnesium</li><li>• polyfarmacie: krachtige inhibitor van één (mineure) van de twee metabolisatiewegen van ibuprofen, krachtige inductor van een (majeure) van de drie metabolisatiewegen van olanzapine)</li></ul> <p><b>Droge mond, constipatie, verhoogd risico hypomagnesiëmie met chloortalidon, antecedent fracturen</b></p> |

PPI

INTERACTIE

STOP PPI na maximum 8 weken behandeling voor ulcuslijden

# Behandelingen Paula stoppen



| Volgens prioriteit                                                                  |                                                              |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|
| Afbouw                                                                              |                                                              | Plots         |
| Olanzapine 10 mg<br>(SIGN 2012)                                                     | 7,5 mg 4 wk                                                  | NSAID - ASA   |
|                                                                                     | <div> <div>⋮ 1 mg/4 wk</div> <div>⋮ 2,5 mg/4 wk</div> </div> |               |
|                                                                                     | Tot 5 mg                                                     |               |
|                                                                                     | Stop                                                         |               |
| Lorazepam 2,5 mg<br>(geen consensus over een bepaald afbouwschema)                  | 2 mg                                                         |               |
|                                                                                     | 1,5 mg                                                       |               |
|                                                                                     | 1 mg                                                         |               |
|                                                                                     | 0,5 mg                                                       |               |
| Fluoxetine 20 mg<br>(SKP: afbouw min over 2w)<br>(Guidelines: afbouw min over 4 wk) | 10                                                           |               |
| Omeprazol 20 mg<br>(NHG: afbouw min 3w)                                             | 10 mg 4-8 wk                                                 | Atorvastatine |
|                                                                                     | stop                                                         |               |

# Farmacokinetische interacties - Paula

Atorvastatine, ibuprofen en olanzapine: metabolisatie  
Fluoxetine en omeprazol: inhibitie

Majeure metabolisatiewegen  
Mineure

Krachtige inhibitoren  
Matige

Krachtige inductoren  
Matige

atorvastatine  
fluoxétine  
ibuprofène  
olanzapine  
oméprazole

fluoxétine  
oméprazole

oméprazole

|               | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | PgP |
|---------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|
| atorvastatine |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| fluoxétine    |     |     |     |     |      | !   |     |       |     |
| ibuprofène    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| olanzapine    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| oméprazole    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| fluoxétine    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| oméprazole    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |
| oméprazole    |     |     |     |     |      |     |     |       |     |

# Referenties



- (Afilalo 2008) Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:37-45.
- (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 2010) Anthierens S. BMC Family Practice 2010,11:65 doi:10.1186/1471-2296-11-65.
- (Avorn 2007) Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. N Engl J Med 357:633-5.
- (Ballard 2009). Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo controlled trial. Lancet Neurology 2009;8:151.
- (Ballard 2010). Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. Expert Opin Drug Saf 2010;10:35-43.
- (Bansal 2012) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. PloS one 2012;7(10):e46691.
- (Barker 2004) Barker MJ. Et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. CNS Drugs 2004;18:37-48.
- (Barry 2007) Barry PJ et al. 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;36:632-8.

- (Barry 2007) Barry PJ1, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age ageing* 2007 nov;36(6):632-8. *EPUB* 2007 sep 19.
- (BCFI 2004) BCFI. Waarschuwing in verband met atypische neuroleptica bij bejaarde demente patiënten. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31,33.
- (BCFI 2006) BCFI. Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere: enkele commentaren. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33,15-6.
- (BCFI 2007) BCFI. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34,55-9.
- (BCFI 2009) BCFI. Antipsychotica: recente gegevens over doeltreffendheid en ongewenste effecten. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36,46.
- (BCFI 2010) BCFI. Nierfunctie en geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37,64.
- (BCFI 2011) BCFI. Aanpak van urine-incontinentie. *Fiche de transparence* 2011.
- (BCFI 2011) BCFI. Geneesmiddelenbewaking: levertoxiciteit van paracetamol aan therapeutische dosis bij risicopatiënten. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38,36.
- (BCFI 2012) BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
- (BCFI 2013) BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
- (BCFI 2014) BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
- (Beckett 2008) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

- (Black 2007) Black D, Delmas P & Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-22.
- (Boland 2007) Boland B. et al. Aanbeveling voor geode medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* september 2007;36(7).
- (Brugts 2009) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376. Doi: 0.1136/bmj.b2376.
- (Buscemi 2005) Buscemi N. et al. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. *AHRQ Publication* No. 05-E021-2. June 2005.
- (Buysse 2011) Buysse DJ. et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95.
- (Campbell 2007) Campbell CL et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.
- (Carter 2013) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
- (CBO 2007). Richtlijn diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose.
- (CBO 2011) Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Herziening 2011.
- (Chen 2008) Chen Y-F, J. P. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*,12 (11).

- (Chevalier 2012) Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012;11(3): 28-29. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=2167>
- (Chevalier 2008) Chevalier P. Cardiovasculair risico van celecoxib. *Minerva*,7(8):120-1.
- (Chou 2011) Chou R, M. M. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. *Agency for Healthcare Research and Quality*.
- (CKS 2008) Clinical Knowledge Summaries. Lipid modification – CVD prevention. Last revised December 2008. <http://cks.nice.org.uk/lipid-modification-cvd-prevention>
- (CKS 2009) Clinical Knowledge Summaries. Incontinence – urinary, in women. Update june 2009. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
- (Crandall 2012) Crandall C, Newberry S, Gellad W. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report.
- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
- (Cui 2012) Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2012;23(7):1099-111.
- (Dalleur 2011) Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Prescribing Omissions according to START and related hospital admission in geriatric patients. 4ème Symposium interdisciplinaire de recherche sur le vieillissement. Bruxelles 29/09/2011.
- (Dalleur 2012) Dalleur O. et al. Updated Beers Criteria: Greater applicability to Europe? *JAGS* 2012 0:1-2.

- (Danaei 2013) Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes care* 2013;36(5):1236-40.
- (De Berardis 2009) De Berardis G1, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531.
- (De Vries 2006) De Vries et al. Farmacotherapie op Maat, 2006.
- (Declercq 2006) Declercq T et al. Recommandation de Bonne Pratique. Insomnie: Recommandation en première ligne de soins. SSMG 2006.
- (Declercq 2013) Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vanderstichele 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.
- (Deng 2013) Deng Z, Zhang S, Yi L, Chen S. Can statins reduce risk of lung cancer, especially among elderly people? A meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2013;25(6):679-88.
- (Domus 2009)  
[http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations\\_de\\_bonne\\_pratique/Hypertension\\_2009.pdf](http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Hypertension_2009.pdf)
- (Domus Medica 2007) Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

- (EMA 2011). EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).
- (Eorn 2011) Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
- (ESC 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- (ESC 2012) Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;doi:10.1093
- (ESC 2013). Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs151. ESC 2013: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf>
- (FDA 2011) FDA. Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. 25/05/10 (update 23/03/11) via [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- (FK) Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/voorna/i/inl%20geneesmiddelen%20bij%20ouderen.asp#09002b678050f173>
- (Foody 2006) Foody JM, Rathore SS, Galusha D et al. Hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:421-30.

- (Fournier 2010) Fournier J. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303,47-53.
- (Gage 2001) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
- (Garfinkel 2010) Garfinkel D et al. 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 1648-54.
- (Germain 2006) Germain A et al. Effects of a brief behavioral treatment for late-life insomnia: preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 4:403-6.
- (Glass 2005) Glass J et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
- (Glynn 2010) Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated c-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96.
- (Gonzalez 2010) Gonzalez ELM, P. P. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism*,62:1592-601.
- (Graziano 2002) Graziano O et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *JAGS* 2002;50:1962-8.
- (Habraken 1997) Habraken H et al. Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *EJCP* 1997;51:355-8.

- (Hackam 2011) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.
- (Hajjar 2007) Hajjar ER et al. Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;5(4):345–51.
- (Henry 1996) Henry D, L. L.-Y. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*,312:1563-6.
- (Heyrman 2008) Heyrman J. et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu*; 37,284-317.
- (Hippisley-Cox 2010) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
- (Holbrook 2000) Holbrook AM et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-33.
- (HUG 2012) Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève [www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch) Juin 2012.
- (RIZIV 2012) Juryrapport (lange tekst). Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering 10 mei 2012.
- (Jacobs 2011) Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer research* 2011;71(5):1763-71.

- (Jerdi 2004) Jerdi. La glycoprotéine P: un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Revue Médicale Suisse*;524.
- (Kales 1991) Kales A et al. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:468-76.
- (Klein 2006) Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2752-8.
- (Ko 2013) Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.
- (Kostis 2013) Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013.
- (Kripke 1990) Kripke DF et al. Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;4:28S-43S.
- (Kroes 2011) Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, Eyssen M, Paulus D. Dementie: welke niet-pharmacologische interventies? Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. *KCE Reports* 160A. D/2011/10.273/35.
- (Lagro-Janssen 1996) Lagro-Janssen AL et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:501-10.
- (Leendertse 2006) Leendertse AJ. Et al Hospital Admissions Related tot Medication (HARM), Een prospectief, multitcenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport November 2006. Universiteit Utrecht.

- (Leuschen 2013) Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(11):1427-34.
- (Li 2013) Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2013.
- (Lip 2010) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
- (Liu 2013) Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer causes & control: CCC*. 2013.
- (Lonergan 2002) Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane database of systematic reviews* 2002, issue 2. Art. No.: cd002852. Doi: 10.1002/14651858.cd002852.
- (Lyer 2008) Lyer S. et al Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
- (Lyles 2007) Lyles, K., Colon-Emeric, C. & Magaziner, J., 2007. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*;357,1799-809.
- (Manktelow 2009) Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD002091. DOI: 10.1002/14651858.CD002091.pub2.

- (Marelli 2011) Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Cload P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58(5):530-7.
- (McCurry 2007) McCurry S. et al. (2007). Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;1:18-27.
- (Mills 2011) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal*. 2011;32(11):1409-15.
- (Minerva 2009). Chevalier P. Aspirine voor alle patiënten met diabetes? *Minerva* 2009;8(1): 8-9. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=1608>
- (Mitler 1984) Mitler MM et al. 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 2003) Montgomery P. et al. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161.
- (Morgan 2012) Morgan K. et al. 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 2004) Morin C. et al 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.

- (Musini 2009) Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, issue 4. Art. No.: cd000028. Doi: 10.1002/14651858.cd000028.pub2.
- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.
- (NHG 2012). Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.
- (NHG 2013) Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.
- (NHS 2012). Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (Ostini 2011) Ostini R et al. How is medication prescribing ceased? Asystematic review. *Med Care* 2011;49:24-36.
- (Partonen 2003) Partonen T et al. 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 2012) Patterson SM et al. 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 2012) Perk J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2012)33,1635–701.

- (Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2011;305(24):2556-64.
- (Prescrire 2010). Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Prescrire 2012) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Prescrire 2013). Inhibiteurs de la pompe à protons: infection à clostridium difficile. *Rev Prescrire* 2013;33:432-4.
- (Prescrire 2014). Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse. Tome 33 N°362. La Glyprotéine P en bref.
- (Pyszka 2010) Pyszka LL, Seys Ranola TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a veterans affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consult Pharm* 2010;25:365-73.
- (Rancourt 2004) Rancourt C. et al. (2004). Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics*,4:9.
- (Rastas 2006) Rastas S, Pirttila T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
- (Richardson 2013) Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2013;159(10):688-97.
- (Roehrs 1992) Roehrs T. et al. Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. *Psychopharmacology* 1992;108:67-71.

- (Sabayan 2012) Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-Plus study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014-9.
- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
- (Savarese 2013) Savarese G, Gotto A, Paolillo S et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* doi 2013.07.069.
- (Schupf 2005) Schupf N, Costa R, Luchsinger J, et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:219-26.
- (Schneider 2006) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
- (Shepherd 2002) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- (SIGN 2012) Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (SIGN 2013) 129 Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated June 2013.
- (Singh 2013) Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):323-32.

- (Sivertsen 2006) Sivertsen B. et al. Cognitive behavioral therapy vs. zopiclone for treatment of chronic primary insomnia. *JAMA* 2006;295:2851-8.
- (Soeffing 2008) Soeffing J. et al. Psychological treatment of insomnia in hypnoticdependent older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
- (FOD 2006). Hulpmiddelenboek voor huisartsen: angst, stress, slaapproblemen 2006. Federale campagne voor het verantwoord gebruik van benzodiazepines 2005.  
[http://www.farmaka.be/nl/artsenbezoekers/Insomnia\\_2011/hulpmaterialen\\_arts/Hulpmiddelenboek\\_FGOV\\_nl.pdf](http://www.farmaka.be/nl/artsenbezoekers/Insomnia_2011/hulpmaterialen_arts/Hulpmiddelenboek_FGOV_nl.pdf)
- (Spinewine 2007) Spinewine A. Prescribing in elderly people 1. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 370:173-84.
- (SSMG 2008) Société Scientifique de Médecine Générale. Le risque cardio-vasculaire global. Cahier Prévention SSMG. <http://www.ssmg.be/prevention/prevention-cardiovasculaire>
- (Steinman 2010) Steinman M. Managing Medications in Clinically Complex Elders. *JAMA* 304 (14):1592-601.
- (Strandberg 2006) Strandberg T, Pitkala KH, et al. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the drugs and evidence-based medicine in the elderly(debate) study: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:585-92.
- (Sturtewagen 2012) Sturtewagen JP. Voorspellen de STOPP-criteria beter ongewenste effecten van geneesmiddelen bij ouderen? *Minerva online* 2012-03-28.
- (Tan 2007) Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):687-9.

- (Targownik 2008) Targownik L, Lix L, Metge C et al. CMAJ aug 12;179(4):319-26. Doi: 10.1503/cmaj.071330.
- (Taylor 2013) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- (Towheed 2006) Towheed. Acetaminophen for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- (Trifiro 2010) Trifiro G, Gambassi G, Sen EF. Association of community -acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418.
- (Ubeda 2012) Ubeda A, Ferrandiz ML, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the BEERS criteria. *Pharmacy Practice* (internet) 2012 apr-jun;10(2):83-91.
- (Undela 2012) Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(1):261-9.
- (Van Bommel 2006) Van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after 85 years. *J Hypertens* 2006;24:287-92.
- (Vander Stichele 2006) Vander Stichele RH, Van de Voorde C, Elseviers M, Verrue C, Soenen K, Smet M, et al. Geneesmiddelengebruik in de Belgische rusthuizen en rust- en verzorgingstehuizen. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. *KCE reports* 47A (D/2006/10.273/61).

- (Verduijn 2004) Verduijn M.M., F. NHG standpunt: Wat is de maximale dagdosering van paracetamol voor langdurig gebruik bij benigne aandoeningen? *NHG* 2004.
- (Vigen 2011) Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831.
- (Wang 2012) Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1231-8.
- (Wells 2008) Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.
- (WZC Formularium 2012). *Leidraad voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen*, vzw Farmaka asbl, Gent.
- (WZC Formularium 2013). *Leidraad voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen*, vzw Farmaka asbl, Gent.
- (WZC Formularium 2014). *Leidraad voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen*, vzw Farmaka asbl, Gent.
- (Zachary 2012) Zachary A. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *JAGS* 2012;60:34-41.
- (Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;75(4):1118-24.

- (Zhang 2013) Zhang XL, Liu M, Qian J, Zheng JH, Zhang XP, Guo CC, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials. British journal of clinical pharmacology 2013.