



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

HARM-WRESTLING

Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid
m.b.t. concrete interventies die de extramurale
medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren

Alle rechten voorbehouden.

© Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Den Haag, 2009.

De tekst uit deze publicatie mag uitsluitend worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, na voorafgaande toestemming van de uitgever.

HARM-WRESTLING

Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid
m.b.t. concrete interventies die de extramurale
medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren

Inhoudsopgave

1	Expertgroep Medicatieveiligheid	7
1.1	Aanleiding en opdracht	7
1.2	Samenstelling en werkwijze	8
1.3	Algemene aanbevelingen	9
2	Beschikbaar studiemateriaal	11
2.1	IPCI studie	11
2.2	HARM studie	11
2.3	Samenvoeging van IPCI en HARM	12
2.4	Buitenlandse studies	12
2.5	Verschillende soorten risicocategorieën	14
2.5.1	Risicogeneesmiddelen	14
2.5.2	Risicopatiënten	14
2.5.3	Risicoprocesen en -situaties	14
2.6	Algemene aanbevelingen	14
3	Gastrointestinale en andere bloedingen	17
3.1	HARM en IPCI data	17
3.2	Orale anticoagulantia	20
3.2.1	Omschrijving	20
3.2.2	Epidemiologie	20
3.2.3	Risicofactoren	20
3.2.4	Risicoreducerende strategieën	24
3.3	Trombocytenaggregatieremmers	30
3.3.1	Omschrijving	30
3.3.2	Epidemiologie	30
3.3.3	Risicofactoren	32
3.3.4	Risicoreducerende strategieën	34
3.4	Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen	38
3.4.1	Omschrijving	38
3.4.2	Epidemiologie	39
3.4.3	Risicofactoren	40
3.4.4	Risicoreducerende strategieën	41
3.5	Aanbevelingen m.b.t. bloedingen	44
4	Elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen	49
4.1	HARM en IPCI data	49
4.2	Hyponatriëmie t.g.v. thiazidediuretica	52
4.2.1	Omschrijving	52
4.2.2	Epidemiologie	52
4.2.3	Risicofactoren	52
4.2.4	Risicoreducerende strategieën	52

4.3	Hypokaliëmie/dehydratie t.g.v. kaliumverliezende diuretica	53
4.3.1	Omschrijving	53
4.3.2	Epidemiologie	53
4.3.3	Risicofactoren	53
4.3.4	Risicoreducerende strategieën	54
4.4	Hyperkaliëmie t.g.v. RAS-remmers en kaliumsparende diuretica	55
4.4.1	Omschrijving	55
4.4.2	Epidemiologie	55
4.4.3	Risicofactoren	55
4.4.4	Risicoreducerende strategieën	56
4.5	Nierinsufficiëntie t.g.v. RAS-remmers en NSAID's	57
4.5.1	Omschrijving	57
4.5.2	Epidemiologie	57
4.5.3	Risicofactoren	58
4.5.4	Risicoreducerende strategieën	58
4.6	Hartfalen t.g.v. NSAID's	59
4.6.1	Omschrijving	59
4.6.2	Epidemiologie	60
4.6.3	Risicofactoren	60
4.6.4	Risicoreducerende strategieën	60
4.7	Aanbevelingen m.b.t. elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen	61
5	Overige bijwerkingen	65
5.1	Fracturen t.g.v. valincidenten	65
5.1.1	HARM en IPCI data	65
5.1.2	Omschrijving	65
5.1.3	Epidemiologie	65
5.1.4	Risicofactoren	65
5.1.5	Risicoreducerende strategieën	66
5.2	Fracturen t.g.v. glucocorticoiden	68
5.2.1	HARM en IPCI data	68
5.2.2	Omschrijving	68
5.2.3	Epidemiologie	68
5.2.4	Risicofactoren	68
5.2.5	Risicoreducerende strategieën	69
5.3	Ontregeling van diabetes t.g.v. bloedglucoseverlagende middelen	69
5.3.1	HARM en IPCI data	69
5.3.2	Omschrijving	69
5.3.3	Epidemiologie	70
5.3.4	Risicofactoren	70
5.3.5	Risicoreducerende strategieën	70
5.4	Ontregeling/uitlokking van diabetes t.g.v. glucocorticoiden	70
5.4.1	HARM en IPCI data	70
5.4.2	Omschrijving	71
5.4.3	Epidemiologie	71
5.4.4	Risicofactoren	71
5.4.5	Risicoreducerende strategieën	71

5.5	Bradycardie t.g.v. digoxine en/of sotalol	72
5.5.1	HARM en IPCI data	72
5.5.2	Omschrijving	72
5.5.3	Epidemiologie	72
5.5.4	Risicofactoren	72
5.5.5	Risicoreducerende strategieën	73
5.6	Ernstige constipatie t.g.v. opioïden	73
5.6.1	HARM en IPCI data	73
5.6.2	Omschrijving	73
5.6.3	Epidemiologie	74
5.6.4	Risicofactoren	74
5.6.5	Risicoreducerende strategieën	74
5.7	Aanbevelingen m.b.t. overige bijwerkingen	74
6	Overzicht van aanbevelingen	77
Bijlagen		87
	Lijst van gebruikte afkortingen	87
	Referenties	89
	Naschrift: interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers	105
	Noten	108

1 Expertgroep Medicatieveiligheid

1.1 Aanleiding en opdracht

In 2002 verscheen in *Pharmacy World & Science* een meta-analyse van observationele studies naar ziekenhuisopnamen ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen. Een belangrijke conclusie was dat het mogelijk leek om een relevant deel van zulke ziekenhuisopnamen te voorkómen (Beijer and de Blaey 2002). Aangezien deze analyse hoofdzakelijk was gebaseerd op buitenlandse onderzoeken gaf het College voor zorgverzekeringen (CVZ) opdracht aan het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam om een observationele studie uit te voeren op basis van de zogeheten 'Integrated Primary Care Information' (IPCI) database¹. In deze IPCI studie werd onder meer nagegaan welk deel van de ziekenhuisopnamen ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen volgens internationale criteria potentieel vermijdbaar was geweest (Sturkenboom and Dieleman 2006). Vervolgens voerde het Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Rijksuniversiteit Utrecht op verzoek van de Orde van Medisch Specialisten en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers het 'Hospital Admissions Related to Medication' (HARM) onderzoek uit. Ook in deze observationele studie werd aan de hand van internationale criteria beoordeeld in hoeverre de waargenomen geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen potentieel vermijdbaar waren geweest (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006). De IPCI en HARM studies hebben bevestigd dat geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen ook in Nederland een reëel probleem vormen en dat een substantieel deel van deze opnamen potentieel voorkómen had kunnen worden. Een opvallende bevinding hierbij was dat de potentieel vermijdbare opnamen in niet geringe mate konden worden toegeschreven aan een beperkt aantal soorten bijwerkingen van een beperkt aantal 'oude' geneesmiddelgroepen (in het bijzonder anticoagulantia, trombocytenuitstroomremmers, NSAID's, bloedglucoseverlagende middelen, bepaalde psychofarmaca, en bepaalde cardiovasculaire middelen). Het HARM onderzoek trok niet alleen binnen de gezondheidszorg de nodige aandacht maar ook daarbuiten. Dit leidde begin 2007 tot het aannemen van een Tweede Kamer motie waarin de Minister van VWS werd gevraagd om op korte termijn samen met zorgpartijen te komen met voorstellen om de medicatieveiligheid te verbeteren en deze te voorzien van een tijdspad en meetbare doelstellingen.

Kort daarop verscheen een grootschalig dossieronderzoek naar de omvang, aard, ernst en kosten van onbedoelde schade in ziekenhuizen dat was uitgevoerd door het EMGO Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam en het NIVEL Instituut te Utrecht. Onbedoelde schade werd in het onderzoek meegenomen wanneer de ernst ervan zodanig was dat de patiënt tijdelijke of blijvende beperkingen ondervond, langer dan gepland in het ziekenhuis moest verblijven of eerder dan verwacht was overleden. Uit de studie kwam naar voren dat 5,7% van de patiënten die in Nederlandse ziekenhuizen zijn opgenomen hiermee te maken krijgt. In 2,3% van alle opnamen was er sprake van vermijdbare schade (De Bruijne et al. 2007). In totaal hielden 87/293 (30%) gebeurtenissen met een geschatte vermijdbaarheid van meer dan 50% rechtstreeks verband met één of meer geneesmiddelen (De Smet 2007b).

In reactie op deze ontwikkelingen stelde de Minister van VWS een Actieplan Veilige Zorg op, waarin verschillende acties werden aangekondigd om de patiëntveiligheid en medicatieveiligheid te verbeteren (Klink and Bussemaker 2007). Eén van de specifieke maatregelen op het laatste gebied was het instellen van een multidisciplinaire expertgroep Medicatieveiligheid die als opdracht kreeg om op basis van de IPCI studie, de HARM studie en verdere wetenschappelijke literatuur een nader advies uit te brengen over concrete interventies (binnen de vigerende wet- en regelgeving) die reeds op korte termijn tot meetbare verbeteringen ('laaghangend fruit') zouden kunnen leiden bij de extramurale toepassing van de hierboven benoemde geneesmiddelgroepen.

Deze rapportage geeft de bevindingen en aanbevelingen van de expertgroep weer.

1.2 Samenstelling en werkwijze

De expertgroep Medicatieveiligheid bestond uit een aantal experts die afkomstig waren uit een voorbereidende subgroep of uit verschillende geledingen (maar die niet namens deze geledingen zitting hadden):

- Dr. P.M.L.A. van den Bemt, ziekenhuisapotheker (vanuit het HARM onderzoek en vanuit de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers – NVZA);
- Dr. H. Buurma, openbaar apotheker (vanuit de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie – KNMP);
- Dr. F. Boersma, verpleeghuisarts (vanuit de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen – NVVA);
- Drs. H. Folmer, huisarts (vanuit het Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG);
- Drs. M.F. van Herwaarden, openbaar apotheker (vanuit de voorbereidende subgroep);
- Drs. J.L.M. van de Klundert, arts (vanuit de Orde van Medisch Specialisten – OMS);
- Drs. M.E.A.P. Kokenberg, apotheker (secretaris; vanuit de voorbereidende subgroep);
- Dr. C. Kramers, internist/klinisch farmacoloog (vanuit de voorbereidende subgroep);
- Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater/klinisch farmacoloog (vanuit de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie – NVKG);
- Prof. dr. P.A.G.M. de Smet, apotheker/klinisch farmacoloog (voorzitter; vanuit de voorbereidende subgroep);
- Prof. dr. M. Sturkenboom, apotheker/klinisch epidemioloog (vanuit het IPCI onderzoek).

De voorbereidende subgroep voerde de volgende werkzaamheden uit:

- De IPCI en HARM onderzoekers gaven welwillend inzage in hun onderliggende gegevens (uiteraard in een zorgvuldig geanonimiseerde vorm). Alle gevallen van beide studies, die door de oorspronkelijke onderzoekers als potentieel vermijdbaar waren beoordeeld, werden samengevoegd en gerangschikt naar het soort geneesmiddelgerelateerde probleem en de belangrijkste bijbehorende geneesmiddelgroep(en).
- De aldus ontstane gegevensverzameling werd vergeleken met de resultaten van de belangrijkste buitenlandse studies op dit gebied.
- Aan de hand van deze binnen- en buitenlandse onderzoeksgegevens werd geselecteerd welke typen problemen en welke daarvoor verantwoordelijk gehouden geneesmiddelgroepen voor een rapportage over 'laaghangend fruit' in aanmerking kwamen. Bij deze selectie speelden de volgende punten en overwegingen een rol:
 - 1 Er werd een focus gelegd op problemen gerelateerd aan het voorschrijven (zoals bijwerkingen, overbehandeling, contra-indicaties, interacties, e.d.), aangezien gebruikgerelateerde problemen (in het bijzonder therapieontrouw) om andere soorten interventies vragen die deels nog onvoldoende zijn uitgekristalliseerd² (De Smet et al. 2007; De Smet 2007a). Als gevolg hiervan gaat deze rapportage meer over de mogelijkheden die voorschrijver en apotheker rechtstreeks hebben om de huidige situatie te verbeteren dan over de mogelijkheden die de patiënt zelf heeft³.
 - 2 Gezien de opdracht aan de expertgroep om het totale aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen m.b.v. een beperkt aantal concrete interventies terug te dringen, werd bij het benoemen van risicogeneesmiddelen in eerste instantie meer gelet op absolute aantallen potentieel vermijdbare opnamen dan op de relatieve incidentie t.o.v. het totale gebruik van de geneesmiddelen in kwestie⁴.
 - 3 Risico's en risicofactoren werden niet alleen beoordeeld op basis van gerandomiseerde dubbelblind onderzoeken maar vooral ook aan de hand van goed opgezette en goed uitgevoerde observationele studies. Gerandomiseerde onderzoeken zijn immers niet altijd ontworpen om de veiligheid van verschillende therapieën te vergelijken en hoog risicopatiënten zijn in dit soort studies vaak bij voorbaat uitgesloten van deelname⁵.
 - 4 Risicoreducerende interventies werden niet alleen geselecteerd als de werkzaamheid ervan afdoende was bewezen m.b.v. gerandomiseerde dubbelblind onderzoeken van voldoende kwaliteit en omvang maar ook wanneer aannemelijk was dat zij een bijdrage zouden leveren aan het terugdringen van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen. In dit rapport ligt namelijk niet de vraag voor of de werkzaamheid van (nieuwe) geneesmiddelen zo goed is bewezen dat hun toepassing in de dagelijkse praktijk gerechtvaardigd is. Hier staat de vraag centraal hoe

- zorgverleners het beste kunnen voldoen aan hun verplichting jegens de patiënt om fatsoenlijke zorg te leveren, d.w.z. om (oude) geneesmiddelen zo veilig mogelijk voor te schrijven en af te leveren.
- 5 De voorgestelde interventies moesten realistisch zijn (d.w.z. haalbaar te implementeren in de dagelijkse praktijk). Hierbij werd alleen gekeken naar de mogelijkheden van voorschrijvers en apothekers om ziekenhuisopnamen t.g.v. risicogeneesmiddelen terug te dringen en bijvoorbeeld niet naar de mogelijkheden van de trombosedienst⁶.
 - 6 De geselecteerde problemen moesten bij voorkeur eenvoudig zijn te signaleren en te monitoren (d.w.z. eenvoudig meetbaar).
- Na de selectie van problemen en bijbehorende geneesmiddelgroepen werd aan de hand van de wetenschappelijke literatuur nadere informatie verzameld over de aard van de geselecteerde problemen, over de epidemiologie en bijbehorende risicofactoren ervan en over de mogelijkheden om deze problemen daadwerkelijk terug te dringen. Om de acceptatie en implementatie door het veld te bevorderen is waar mogelijk aangesloten bij bestaande adviezen en standpunten in Nederlandse richtlijnen en standaarden en is bovendien – voor zover dat verdedigbaar was – uniformiteit aangebracht in de aanbevelingen m.b.t. risicogroepen⁷.
- Alle resultaten zijn ter beoordeling aan de gehele expertgroep voorgelegd. Deze kwam hiervoor in de periode oktober 2007 tot en met januari 2008 vijf maal bijeen.

In februari 2008 werd een conceptrapport aan het Ministerie van VWS aangeboden met de aanbeveling om dit concept in een veldraadpleging voor te leggen aan verschillende partijen binnen de zorg. De volgende verenigingen en instanties hebben gebruik gemaakt van de mogelijkheid om inhoudelijk commentaar te leveren:

- Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen (NVVA)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen Nederland (Nefarma)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

De voorbereidende werkgroep beoordeelde deze commentaren in september en oktober 2008 en legde op grond hiervan wijzigingsvoorstellen voor aan de gehele expertgroep. Aangezien een snelle implementatie van de aanbevelingen belangrijker leek dan een verdere verfijning ervan werd nieuwe literatuur in deze fase alleen meegenomen wanneer een commentaar daartoe aanleiding gaf. In november 2008 werd de definitieve versie van het rapport vastgesteld.

1.3 Algemene aanbevelingen

Deze rapportage moet gaan fungeren als het startpunt voor de implementatie van de aanbevelingen die worden gedaan. Om dit te realiseren is het wenselijk om een implementatieplan op te stellen waarin in ieder geval aandacht wordt besteed aan de volgende aspecten:

- 1 Het verspreiden van de aanbevelingen onder huidige en toekomstige zorgprofessionals⁸.
- 2 Het benoemen en zo nodig verbeteren van de randvoorwaarden die voor het welslagen van de implementatie essentieel zijn, zoals bijv. invoering van de Richtlijn 'Overdracht van Medicatiegegevens' (Anoniem 2008b). De expertgroep is van oordeel dat naast de zorgprofessionals zelf vooral de automatisering een belangrijke bijdrage kan en moet leveren aan de implementatie van haar aanbevelingen. Een groot aantal aanbevelingen kan rechtstreeks worden ondersteund door de computersystemen van voorschrijvers en apothekers aan te passen (zie ook het volgende punt).

¹ Expertgroep Medicatieveiligheid

- 3 Een structurele monitoring van de mate waarin aanbevelingen worden opgevolgd. Aangezien de onderliggende problemen bij voorkeur meetbaar moesten zijn om te worden geselecteerd (zie sectie 1.2) kunnen zij eenvoudig worden gesignaleerd en gemonitord. Deze meetbaarheid kan verder worden bevorderd door hiermee bij het automatiseren van de operationele ondersteuning (zie het vorige punt) rekening te houden⁹. Een belangrijk aspect is bijvoorbeeld dat wanneer een voorschrijver of apotheker bij een individuele patiënt afwijkt van een algemene aanbeveling de reden daarvan zorgvuldig wordt vastgelegd. Dit is niet alleen noodzakelijk voor een zorgvuldige kwaliteitsbeoordeling maar ook om de overdracht van patiëntgegevens en wetenschappelijk onderzoek naar de zorg te faciliteren. Om meer inzicht te krijgen waar de meeste ruimte voor verbetering aanwezig is moet m.b.v. een nulmeting worden vastgesteld in welke mate de verschillende aanbevelingen op dit moment al wel of niet zijn gerealiseerd.

De expertgroep wijst bovendien op de noodzaak om niet alleen te bedenken hoe het ‘laaghangend fruit’ kan worden geoogst, maar ook na te gaan hoe het ‘hoger hangend fruit’ kan worden geplukt.

-
- Aanbeveling** 1 Het verdient aanbeveling om in het verlengde van deze rapportage een overleg te starten waarin wordt nagedacht over de verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn. Onderwerpen die hierbij aan bod moeten komen zijn onder meer¹⁰:
- a Het terugdringen van potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen die minder frequent vóórkomen¹¹.
 - b Het terugdringen van potentieel vermijdbare bijwerkingen die niet tot ziekenhuisopnamen leiden.
 - c Het voorkómen, opsporen en terugdringen van therapieontrouw en andere gebruiksgelateerde problemen die de medicatieveiligheid kunnen verminderen.
 - d Het uitbouwen van de aandacht die deze rapportage geeft aan risicofactoren. De medicatiebewaking kan verder worden verbeterd door meer systematisch rekening te gaan houden met risicofactoren (en aan hun onderlinge wisselwerkingen)¹².
 - e Het bevorderen van ‘clinical risk management’ door zorgprofessionals. Het is immers niet alleen belangrijk dat zij de goede dingen doen maar ook dat zij die dingen goed doen¹³. Vragen die in dit kader beantwoord zullen moeten worden zijn bijvoorbeeld:
 - Welke risicosituaties en risicoprocessen verdienen extra aandacht¹⁴?
 - Zijn er behalve risicopatiënten, risicogeneesmiddelen en risicoprocessen ook risicozorgverleners?
 - Hoe is het gesteld met de veiligheidscultuur van zorgverleners¹⁵?
 - Kan de prioritering van medicatiebewakingssignalen verder worden verbeterd?
 - Op welke wijze kan ieder risico het beste worden bewaakt?
 - f Het benutten van nieuwe ICT mogelijkheden, zoals het raadplegen en toepassen van elektronische patiëntgegevens via koppelingen tussen de computersystemen van zorgprofessionals en zorginstellingen in de eerste en tweede lijn.
 - g Het inrichten van een landelijk meldpunt waar medicatiefouten die extramuraal of transmuraal zijn gemaakt of bijna zijn gemaakt worden gemeld en geëvalueerd.

2 Beschikbaar studiemateriaal

2.1 IPCI studie

De IPCI studie was een retrospectieve cohortstudie naar ziekenhuisopnamen ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen op basis van de 'Integrated Primary Care Information' database. Opnamen ten gevolge van therapiefalen of therapieontrouw werden buiten beschouwing gelaten, omdat voor het vaststellen daarvan een prospectieve studie nodig zou zijn geweest (Sturkenboom and Dieleman 2006).

In de huisartsenpopulatie van de IPCI database werden 2238 ongeplande ziekenhuisopnamen geïdentificeerd (incidentie 3.4/100 persoonsjaren). Van deze opnamen werden de geanonimiseerde ontslagbrieven bij de huisarts opgevraagd en beoordeeld. Hieruit bleek dat 115 (5.1%) opnamen waarschijnlijk tot zeker het gevolg van een geneesmiddelbijwerking waren, wat overeenkwam met ruim 36.000 ongeplande geneesmiddelgerelateerde opnamen per jaar. Indien ook *mogelijke* bijwerkingen werden meegenomen steeg de bijdrage van geneesmiddelgerelateerde opnamen naar 237 (10.6%) (Sturkenboom and Dieleman 2006).

Bijwerkingen die het meest vaak in een opname resulteerden waren gastrointestinale bloedingen t.g.v. anticoagulantia, koorts en algehele malaise t.g.v. cytostatica¹⁶ en bradycardie/hypotensie t.g.v. cardiovasculaire middelen. Van de 115 opnamen die *waarschijnlijk tot zeker* het resultaat waren van een geneesmiddelbijwerking, werden 33 resp. 35 opnamen – afhankelijk van de gehanteerde set criteria – als potentieel vermijdbaar¹⁷ beoordeeld, d.w.z. 28.7% [21.2-37.5%] resp. 30.4% [22.8%-39.4%]¹⁸.

De hoogste absolute aantallen potentieel vermijdbare opnamen werden gevonden voor cardiovasculaire middelen, antithrombotica (anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers), middelen voor het centrale zenuwstelsel en NSAID's (Sturkenboom and Dieleman 2006).

Volgens een univariate analyse hielden (al dan niet vermijdbare) opnamen door een geneesmiddel bijwerking significant verband met een hogere leeftijd en met het gebruik van meer dan 7 geneesmiddelen. In de multivariate analyse bleef alleen een significant verband met de leeftijd over (Sturkenboom and Dieleman 2006).

Een wetenschappelijk artikel over de resultaten van de IPCI studie verscheen april 2008 in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (van der Hooft et al. 2008).

2.2 HARM studie

Deze prospectieve casus-controle studie vond plaats in 21 ziekenhuizen verspreid over Nederland. Gedurende 40 dagen werden alle acute opnamen (m.u.v. psychiatrische patiënten, bevallingsgerelateerde opnamen en patiënten jonger dan 18 jaar) beoordeeld op een mogelijk verband met één of meer geneesmiddelen. Wanneer de opname mogelijkwijze geneesmiddelgerelateerd was, werden nadere gegevens van de patiënt en een gematchede controlepatiënt verzameld. Van de 714 bruikbare ziekenhuisopnamen die mogelijk tot waarschijnlijk geneesmiddelgerelateerd waren geweest, werden er 332 (46%) als potentieel vermijdbaar¹⁹ beoordeeld (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006). Extrapolatie van deze cijfers naar Nederland resulteerde uiteindelijk in 16.000 potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen op jaarbasis²⁰ (Van den Bemt, Leendertse, and Egberts 2007). Bij 239 (72%) potentieel vermijdbare opnamen was sprake van een probleem gerelateerd aan het voorschrijven en bij 87 (26%) van een toedienings-/gebruiksprobleem (incl. therapieontrouw) (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006).

De tien belangrijkste geneesmiddelgroepen waaraan potentieel vermijdbare opnamen werden toegeschreven waren tezamen verantwoordelijk voor meer dan de helft van alle potentieel vermijdbare

opnamen²¹. De trombocytenuitlokkingsremmers, orale anticoagulantia, NSAID's en combinaties daarvan veroorzaakten vooral bloedingen. Psychofarmaca veroorzaakten nogal eens een trauma, terwijl de bloedglucoseverlagende middelen vaak werden gerelateerd aan een hypoglykemie. Een verminderde cognitie, meerdere aandoeningen in de medische voorgeschiedenis, een nierfunctiestoornis, het niet zelfstandig thuiswonen, polyfarmacie en therapieontrouw werden geïdentificeerd als de belangrijkste onafhankelijke risicofactoren voor het optreden van een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname. De invloed van een verminderde cognitie was veruit de grootste risicofactor [$HR_{corr} = 11.9; 3.9 - 36.3$]²². Een wetenschappelijk artikel over de resultaten van de HARM studie verscheen september 2008 in de *Archives of Internal Medicine* (Leendertse et al. 2008).

2.3 Samenvoeging van IPCI en HARM

Samenvoeging van de IPCI en HARM resultaten gaf een totaal van 829 geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen, waarvan er 367 (44%) als potentieel vermijdbaar waren beoordeeld. Wanneer binnen deze laatste categorie conform sectie 1.2 werd gekeken naar problemen gerelateerd aan het voorschrijven (m.a.w. niet naar gebruiksproblemen zoals therapieontrouw) sprongen 7 typen bijwerkingen en 10 bijbehorende geneesmiddelgroepen het meest in het oog. Tezamen hadden deze meer dan de helft van alle potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen veroorzaakt (Tabel 1).

Tabel 1 Belangrijke potentieel vermijdbare bijwerkingen en bijbehorende geneesmiddelgroepen volgens de samengevoegde IPCI en HARM gegevens

Potentieel vermijdbare bijwerking	Aantal gevallen	Belangrijkste geneesmiddelgroep(en)
Gastrointestinale/andere bloeding	84	Anticoagulantia Trombocytenuitlokkingsremmers NSAID's
Elektrolytstoornis/dehydratie	30	Diuretica RAS-remmers (hyperkaliëmie)
Nierinsufficiëntie/hartfalen	13	RAS-remmers (alleen nierinsufficiëntie) NSAID's (nierinsufficiëntie/hartfalen)
Fractuur	26	Psychofarmaca (via valincidenten) Corticosteroiden (via osteoporose)
Ontregeling/uitlokking diabetes	32	Bloedglucoseverlagende middelen (vooral hypoglykemie) Corticosteroiden (hyperglykemie)
Constipatie	11	Opioiden
Bradycardie	10	Cardiale middelen (digoxine, sotalol)
Totaal	206	56% van 367 potentieel vermijdbare gevallen

2.4 Buitenlandse studies

Een vergelijkbaar beeld is gevonden in een recent internationaal overzicht van 17 observationele studies naar potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen. (Howard et al. 2007) De tien geneesmiddelgroepen die hieruit als belangrijkste risicogroepen naar voren komen (Tabel 2) stemmen grotendeels overeen met de Nederlandse bevindingen (Tabel 1). In deze analyse waren de top vier groepen (trombocytenuitlokkingsremmers, diuretica, NSAID's en anticoagulantia) tezamen reeds verantwoordelijk voor meer dan de helft van alle casus. In de Tabel is nog een uitsplitsing gemaakt naar de reden van opname (bijwerking/overbehandeling, therapieontrouwprobleem, onderbehandeling). Hierbij past evenwel de kanttekening dat de laatste twee soorten problemen lang niet altijd in de onderliggende studies werden meegenomen²³.

Tabel 2 Geneesmiddelgroepen die het meest vaak in verband zijn gebracht met potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen volgens het internationale overzicht van (Howard et al. 2007)*

Geneesmiddelgroep	Alle potentieel vermijdbare opnamen	Opnamen tgv bijwerking/overbehandeling	Opnamen tgv therapietrouw probleem	Opname tgv onder-behandeling
Trombocytenaggregatieremmers	225 (16%)	219 (17%)	2 (2%)	4 (9%)
Diuretica	223 (16%)	202 (16%)	20 (20%)	3 (2%)
NSAID's	155 (11%)	151 (12%)	4 (4%)	0
Anticoagulantia	117 (8%)	113 (9%)	4 (4%)	0
Opioïde analgetica	69 (5%)	68 (5%)	1 (1%)	0
Bètablokkers	65 (5%)	56 (4%)	4 (4%)	5 (11%)
RAS-remmers	62 (4%)	58 (5%)	4 (4%)	0
Bloedglucoseverlagende middelen	49 (3%)	40 (3%)	9 (9%)	0
Positief inotrope middelen	45 (3%)	41 (3%)	3 (3%)	1 (2%)
Corticosteroiden	44 (3%)	41 (3%)	2 (2%)	1 (2%)
Totaal	1406 (100%)	1263 (100%)	98 (100%)	45 (100%)

* Alleen de top tien geneesmiddelgroepen zijn hier gereproduceerd.

Welke soorten symptomen de boventoon voeren, wordt het meest inzichtelijk gemaakt door een observationele studie van 1218 Duitse ziekenhuisopnamen die alle werden toegeschreven aan een al dan niet vermijdbare geneesmiddelbijwerking. (Schneeweiss et al. 2002) Herschikking van de oorspronkelijke gegevens²⁴ laat zien dat vier soorten symptomen tezamen 67% uitmaakten van alle bijwerkingen (Tabel 3). Opvallend genoeg behoorden deze symptomen niet tot de onvoorspelbare dosisafhankelijke type B bijwerkingen (zoals allergische reacties) maar tot de meer voorspelbare dosisafhankelijke type A bijwerkingen, waarbij de mogelijkheden om de bijwerking te vermijden wezenlijk groter zijn dan bij onvoorspelbare type B reacties.

Tabel 3 Belangrijkste al dan niet vermijdbare symptomen in een observationele studie in Duitse ziekenhuizen (Schneeweiss et al. 2002)

Symptoom	Aantal gevallen (% van totaal aantal gevallen)	Belangrijkste geneesmiddelgroepen
Gastrointestinale/ andere bloeding	394 (33%)	Antithrombotica NSAID's Salicylaten Calciumantagonisten ²⁵ Corticosteroiden
Hypoglykemie/ hypoglykemisch coma	176 (14%)	Bloedglucoseverlagende middelen ACE remmers Bètablokkers
Gastroduodenale lesies	130 (11%)	Antithrombotica NSAID's Salicylaten Corticosteroiden
Bradycardie/syncope	120 (10%)	Hartglycosiden Calciumantagonisten ACE remmers beta-blokkers Diuretica
Totaal	820 (67%)	

2.5 Verschillende soorten risicocategorieën

Bij het verbeteren van de medicatieveiligheid moet structureel worden gelet op de volgende soorten risicocategorieën:

2.5.1 Risicogeneesmiddelen

Uit de Tabellen 1-3 volgt dat de belangrijkste risicogeneesmiddelen behoren tot een beperkt aantal 'oude' geneesmiddelgroepen, die via een beperkt aantal farmacologisch voorspelbare bijwerkingen een substantieel deel van alle potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen veroorzaken.

2.5.2 Risicopatiënten

Uit de studies volgt ook dat *risicopatiënten* vaak patiënten zijn met een hoge leeftijd, polyfarmacie, multimorbiditeit, verminderde cognitie, therapieontrouw, nierfunctiestoornis en/of minder zelfstandige woonsituatie dan thuiswonen.

2.5.3 Risicoprocessen en -situaties

Een apert voorbeeld van een risicosituatie is het ontslagen worden uit het ziekenhuis na een geneesmiddelgerelateerde opname. De laatste jaren is meermalen in de literatuur beschreven dat sommige patiënten na hun ontslag worden teruggezet op hetzelfde (of daaraan nauw verwant) middel waarvan zij eerder een bijwerking hebben ondervonden²⁶(Visser, Graatsma, and Stricker 2002; van der Linden et al. 2006; Zhang et al. 2007). Een eerdere bijwerking is over het algemeen een beduidende risicofactor voor de kans dat de reactie wederom zal optreden wanneer de patiënt opnieuw aan eenzelfde geneesmiddel wordt blootgesteld (Beyth, Quinn, and Landefeld 1998; Ansell et al. 2004; Anonim 2003a; Feenstra et al. 2002). Met andere woorden, wanneer een middel in het ziekenhuis wordt gestaakt vanwege een bijwerking, is het belangrijk dat ook de zorgverleners buiten het ziekenhuis (huisarts, verpleeghuisarts en openbaar apotheker) hierover snel en duidelijk worden geïnformeerd. In dit verband is van belang dat de voorbereidende werkgroep de geanonimiseerde ontslagbrieven heeft ingezien die in kader van de IPCI studie waren opgevraagd. Sommige daarvan waren zo uitgebreid en onoverzichtelijk dat de belangrijkste informatie hieruit niet meer snel kon worden gedestilleerd.

Andere algemene risico's zijn dat verantwoordelijkheden van zorgverleners m.b.t. de farmacotherapie vaak onvoldoende duidelijk zijn afgebakend, dat relevante patiëntgegevens niet altijd voor alle betrokken zorgverleners beschikbaar zijn, dat de communicatie over indicatiestelling en therapieduur nog te wensen overlaat en dat bepaalde risicofactoren nog niet structureel worden meegenomen in de bewaking op risicogeneesmiddelen.

2.6 Algemene aanbevelingen

In de navolgende hoofdstukken doet de expertgroep gedetailleerde aanbevelingen waarmee een aantal geselecteerde typen probleem binnen afzienbare tijd kan worden teruggedrongen. De expertgroep heeft echter geconstateerd dat er ook verschillende algemene mechanismen zijn, die het optreden van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen in de hand werken. Zij doet daarom hieronder enkele overkoepelende aanbevelingen om de medicatieveiligheid in meer algemene zin te verbeteren.

Sommige aanbevelingen van de expertgroep vragen om de inzet van extra geneesmiddelen of extra laboratoriumbepalingen. Het berekenen van de hieruit voortvloeiende kosten (kostenconsequentie analyse)²⁷ en het afwegen daarvan tegen de medische en financiële schade die met iedere aanbeveling kan worden voorkómen (kosteneffectiviteitsanalyse)²⁸ vallen buiten het bestek van deze rapportage, maar verdienen zeker aandacht.

Aanbeveling 2 Zorgverleners zijn zich bewust van het feit dat een substantieel deel van alle potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen wordt veroorzaakt door een beperkt aantal farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een beperkt aantal 'oude' geneesmiddelgroepen. Zij implementeren juist voor deze geneesmiddelgroepen op korte termijn risicoreducerende strategieën.

Aanbeveling 3 Wanneer een oudere patiënt tenminste 5 geneesmiddelen chronisch gebruikt en deze geneesmiddelen door verschillende behandelaren worden voorgeschreven, spreken deze behandelaren onderling af wie als hoofdbehandelaar de regiefunctie over de farmacotherapie heeft. Zij leggen dit vast in hun computersysteem en communiceren dit naar degene(n) die de geneesmiddelen aflevert/afleveren^{29 30}.
Voorschrijvers die geen solopraktijk voeren geven per risicogeneesmiddel aan wie de feitelijke voorschrijver is. Apothekers leggen deze informatie vast in hun computersysteem³¹.
Bij de start van een risicogeneesmiddel dat niet per definitie bestemd is voor jarenlang gebruik (te weten, een oraal anticoagulans, NSAID, corticosteroïde, opioïde, benzodiazepine, neurolepticum of antidepressivum) maakt de voorschrijver indien mogelijk duidelijk aan de patiënt, eventuele andere voorschrijvers en de apotheker wat de beoogde of verwachte therapieduur is³². De voorschrijver en afleverende apotheker leggen de gewenste of verwachte therapieduur vast in het dossier van de patiënt.

Aanbeveling 4 Wanneer een medisch specialist een behandeling initieert, die vervolgens door de huisarts wordt voortgezet, stemmen deze zorgverleners onderling af wie verantwoordelijk is voor de periodieke controles, herevaluaties, herhaalmedicatie(s) en therapieduur en zij leggen dit vervolgens vast. Huisartsen die het uitschrijven van herhaalrecepten overnemen van een initiërende specialist kunnen zich er niet op beroepen dat de verantwoordelijkheid hiervoor nog steeds bij de specialist ligt, tenzij de specialist dit concreet heeft vastgelegd in zijn of haar ontslagbrief³³.
Voorschrijvers en apothekers gaan bij ouderen op polyfarmacie gezamenlijk na d.m.v. periodieke medicatie reviews welke herhaalmedicatie nog steeds terecht wordt voorgeschreven en welke medicatie ten onrechte in het medicatieprofiel ontbreekt³⁴. Zij zijn zich ervan bewust dat zulke medicatie reviews het meest geschikt zijn voor het opsporen van problemen die geleidelijk ontstaan en minder effectief zijn voor het voorkómen van HARM's die binnen 1-2 weken na de start of aanpassing van een therapie manifest worden³⁵.

Aanbeveling 5 De computersystemen van voorschrijvers en apothekers gaan het uitvoeren van de aanbevelingen in deze rapportage zo goed mogelijk ondersteunen. Voor zover dat nu nog niet mogelijk is, worden de systemen hiervoor alsnog geschikt gemaakt. De expertgroep denkt hierbij aan:

- het vastleggen van de hoofdbehandelaar en van de verantwoordelijkheden, indicatiestellingen en beoogde therapieduur m.b.t. risicogeneesmiddelen.
- het vastleggen van laboratoriumuitslagen (zoals creatinine, natrium, kalium) op een zodanige wijze dat deze geautomatiseerd kunnen worden toegepast bij de monitoring van patiënten op risicogeneesmiddelen en risicopatiënten in het algemeen.
- het vastleggen van eerdere patiëntervaringen met bijwerkingen, een verminderde cognitie en andere risicofactoren op een zodanige wijze dat deze zowel door voorschrijvers als door apothekers geautomatiseerd kunnen worden toegepast bij het identificeren en monitoren van risicopatiënten.
- het signaleren van complexe risicopatiënten en het aanbevelen van acties die juist bij deze risicopatiënten wenselijk zijn.

De computerondersteuning wordt zodanig opgezet dat kwaliteitstoetsen op het uitvoeren van de aanbevelingen relatief eenvoudig zijn uit te voeren.

Aanbeveling 6 Wanneer een geneesmiddel vanwege een ernstige bijwerking wordt gestaakt, geeft de arts in kwestie (ongeacht of deze nu binnen of buiten het ziekenhuis werkzaam is) snel en adequaat informatie hierover aan de patiënt en aan iedere andere arts en apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor die patiënt is betrokken (huisarts, verpleeghuisarts, medisch specialist, openbaar apotheker, ziekenhuisapotheker)³⁶.

Dit gebeurt bij voorkeur via een stoprecept of farmaceutisch ontslagbericht, waarin niet alleen staat wanneer welk middel is gestopt, maar ook waarom dat is gebeurd en welk middel hiervoor eventueel in de plaats is gekomen.

Iedere voorschrijver en apotheker verwerkt deze informatie zodanig in zijn computersysteem dat de patiënt geautomatiseerd wordt bewaakt op het risico dat het bewuste geneesmiddel (of een hieraan nauw verwant middel) per ongeluk toch weer wordt voorgeschreven en afgeleverd.

Wanneer een geneesmiddel ondanks een ernstige bijwerking wordt gecontinueerd (wat bijvoorbeeld nodig kan zijn bij een oraal anticoagulans of trombocytenaggregatieremmer), geeft de voorschrijver dit eveneens snel en adequaat door aan de patiënt en aan iedere andere arts en apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor die patiënt is betrokken.

3 Gastrointestinale en andere bloedingen

3.1 HARM en IPCI data

In deze studies werden tezamen 84 potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen gezien waarbij bloedingen centraal stonden (64 gastrointestinale en 20 andere/niet-gespecificeerde bloedingen). Hiervan hadden er 39 (46%) betrekking op patiënten \geq 80 jaar (Tabel 4).

In alle gevallen was sprake van een oraal anticoagulans (OAC), trombocytenaggregatieremmer (TAR) en/of NSAID (niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel) en in 47/84 (56%) gevallen was tevens een interacterend geneesmiddel gebruikt:

- Orale anticoagulantia (OAC's) al dan niet samen met antibiotica zonder relevante farmacokinetische interactie met OAC's (17);
- Trombocytenaggregatieremmers (TAR's) (15);
- NSAID's (5);
- Combinaties van een OAC en een TAR (5);
- Combinatie van een OAC en een NSAID (6);
- Combinaties van een OAC met andere interacterende middelen (6);
- Combinaties van een TAR en een andere TAR (6);
- Combinaties van een TAR met andere interacterende middelen (21);
- Combinaties van een NSAID met interacterende middelen (3).

Bij 11/64 (17%) gastrointestinale bloedingen was sprake van reeds bestaande GI problematiek en bij zeker 28/64 (44%) gastrointestinale bloedingen ontbrak adequate maagbescherming m.b.v. een protonpompremmer (PPI).

Een opvallend detail van bepaalde gastrointestinale casus was dat de eerste aanwijzingen voor een gastrointestinale bloeding (zoals een zwarte ontlasting) soms al enkele dagen vóór de uiteindelijke ziekenhuisopname manifest waren. Het verdient dan ook aanbeveling om gebruikers van OAC's, TAR's en NSAID's, zeker wanneer zij vanwege bijkomende risicofactoren een verhoogd risico op een gastrointestinale bloeding lopen, voor te lichten over de alarmsymptomen die daarop kunnen wijzen.³⁷

Om te voorkomen dat deze voorlichting een averechts effect heeft, is mondeling overleg met de patiënt gewenst, waarbij schriftelijke informatie ter ondersteuning van de mondelinge uitleg wordt meegegeven (Raynor et al. 2007).

Tabel 4 HARM/IPCI gevallen van gastrointestinale en andere bloedingen

Gastrointestinale bloedingen								
In verband gebracht met (a)	Leeftijd (jr)				Bestaande GI problematiek	Nierfunctie		
	< 75	75-79	≥ 80	?		Verminderd	Normaal	?
OAC (9)	3	2	4		Ulcus (1)	5	2	2
OAC + NSAID (2) (c) OAC + NSAID + 2 cortico (1) OAC + NSAID + nga (1) OAC + ngim (2)	3		3		Diverticulose (1)	4	2	
TAR (12)	3	2	7		Ulcus/ulcera (3) Diverticulitis (1) Maagprobleem (1)	5	7	
NSAID (5)	3	2				2	3	
OAC + TAR (3) TAR + TAR (6) (b)	5	2	2		Diverticulitis (1) Maagsectie (1)	4	4	1
TAR + NSAID (8) TAR + coxib (1) TAR + cortico (7) TAR + SSRI (1) TAR + ngim (2) TAR + NSAID + cortico (1)	4	1	14	1	Diverticulitis (1) Eerdere darmbloeding (1)	10	3	7
NSAID + cortico (2) NSAID + ngim (1)	1		2			1	1	1
Subtotaal (64)	22	9	32	1	Ulcus/ulcera (4) Diverticulose/-itis (4) Eerdere darmbloeding (1) Overige (2)	31	22	11
Andere en niet-gespecificeerde bloedingen								
In verband gebracht met (a)	Leeftijd (jr)				Specificatie van bloedingen (d)	Nierfunctie		
	< 75	75-79	≥ 80	?		Verminderd	Normaal	?
OAC (8)	5		2	1	Hersenbloeding (2) Epistaxis (2) Haemoptoe (1) Buikwandhematoom (1) Ngb (2)	2	4	2
TAR (3)	1	1	1		Hersenbloeding/CVA (2) Haemoptoe (1)	1	1	1
OAC + TAR (2)	2				Hersenbloeding (1) Haemoptoe (1)	2		
OAC + NSAID (2) OAC + SSRI (1) OAC + nga (1) OAC + ngim (2)	2		4		Hersenbloeding (2) Haemoptoe (1) Blaasbloeding (1) Psoas hematoom (1) Ngb (1)	2	4	
TAR + NSAID (1)		1			Postoperatieve bloeding uit perineumwond (1)		1	
Subtotaal (20)	10	2	7	1	Hersenbloeding/CVA (7) Haemoptoe (4) Epistaxis (2) Blaasbloeding (1) Psoas hematoom (1) Buikwandhematoom (1) Postoperatieve bloeding uit perineumwond (1) Ngb (3)	7	10	3
Totaal (84)	32	11	39	2		38	32	14

Aanvullende opmerkingen (a)

Onregelmatig OAC gebruik tgv alcohol abusius (1)

Combinatie met antibioticum zonder relevante farmacokinetische interactie met OAC (4) waarvan zeker helft (≥ 2) zonder extra controle

Rectale bloeding (1)

Slechte OAC compliance (1)

Onvoldoende OAC monitoring (1)

Geen (adequate) bescherming met ppi (2)

Wel bescherming met ppi (1)

Geen (adequate) bescherming met ppi (4)

Geen goede indicatie voor TAR (1)

Geen (adequate) bescherming met ppi (3)

Overdosering bij verminderde nierfunctie (1)

Geen (adequate) bescherming met ppi (2)

Geen duidelijke indicatie voor combinatie (2)

Divertikelbloeding (3) waarvan 1 tevens rectale bloeding

Geen (adequate) bescherming met ppi (14)

incl 1 geval met ranitidine 150 mg/dag

incl 2 gevallen waarin ppi was voorgeschreven maar niet trouw was gebruikt

Geen (adequate) bescherming met ppi (3)

Geen (adequate) bescherming met ppi (28)

Aanvullende opmerkingen (a)

Eerdere bloeding(en) (2)

Onvoldoende monitoring (1)

Combinatie met antibioticum zonder relevante farmacokinetische interactie met OAC zonder extra controle (4)

Relatief hoge dosis ASA (1)

Patiënt ondanks staken ASA overleden (1)

Onvoldoende OAC monitoring (1)

NSAID was op eigen initiatief genomen (1)

ASA had ivm operatie beter gestaakt kunnen worden (1)

- (a) OAC = *oraal anticoagulans*
SSRI = *selectieve serotonineheropnameremmer*
TAR = *trombocytenaggregatieremmer*
ASA = *acetylsalicylzuur*
NSAID = *non-steroidal anti-inflammatory drug*
nga = *niet gespecificeerd antidepressivum*
cortico = *systemisch corticosteroid*
ngim = *niet gespecificeerd interacterend middel*
ppi = *protonpompremmer*
- (b) *Waarvan 2x combinatie van dipyridamol met andere trombocytenaggregatieremmer*
- (c) *Waarvan 1x gecombineerd met 2e NSAID*
- (d) *ngb = niet gespecificeerde bloeding*

3.2 Orale anticoagulantia

3.2.1 Omschrijving

Bloedingen zijn de meest voorkomende bijwerking van coumarinederivaten die als oraal anticoagulans (OAC) worden gebruikt. Dit hangt samen met hun werking (remming van de productie van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren in de lever) en met hun smalle therapeutische breedte (Van Loenen 2007).

3.2.2 Epidemiologie

Gerapporteerde incidenties van ernstige bloedingen bij gebruikers van orale anticoagulantia lopen uiteen van 0.8 tot 7.8 per 100 patiëntjaren³⁸. De meest gebruikelijke plaats is het maagdarmkanaal (66%) (Schulman 2001).

3.2.3 Risicofactoren

Belangrijke risicofactoren voor het optreden van een ernstige bloeding bij OAC gebruikers zijn bijeengebracht in Tabel 5.

Als er sprake is van een locus minoris resistentiae (zoals een carcinoom, diverticulitis of ulcus zonder klachten) kunnen ernstige bloedingen zich ook bij een goed antistollingsniveau voordoen (Van Loenen 2007). Bij de 18 OAC gebruikers in de HARM en IPCI studies met een potentieel vermijdbare gastrointestinale bloeding was er tweemaal sprake van diverticulitis/diverticulose en eenmaal van een ulceratieve afwijking van het duodenum.

Tabel 5 Risicofactoren voor het optreden van een ernstige bloeding bij gebruikers van orale anticoagulantia*

Risicofactor	Opmerkingen
Therapie-gerelateerd	
Mate van antistolling	Sterke toename van bloedingsrisico bij International Normalized Ratio (INR) ≥ 6.0 (Cannegieter et al. 1995; van der Meer et al. 1996). Het bloedingsrisico van een OAC behandeling gericht op een INR van 2.5 (range, 2.0-3.0) is lager dan dat van een behandeling gericht op een INR >3.0 (Schulman et al. 2008).
Kortere TTR (Time in Therapeutic Range) (Ansell et al. 2004)	
Beginfase ontstollingstherapie	
Toenemende behandelduur	Dit hangt niet samen met een toegenomen risico per tijdseenheid maar met de langer durende blootstelling (Pauwe 2008).
Patiënt-gerelateerd	
Hogere leeftijd	Er is echter geen specifiek afkappunt
Mannen met aortaklepprothese (Forfar 1979)	Recente bronnen wijzen op een duidelijk verband tussen het risico op bloedingen en de nagestreefde intensiteit van de ontstollingsbehandeling bij patiënten met kunstmatige hartkleppen (Njaastad and Abildgaard 2006; Navarro et al. 2007; Schulman et al. 2008)
Bloeding in anamnese	Geldt in ieder geval voor maagdarmbloeding in anamnese [HR = 2.5]. Het lijkt aannemelijk dat ook een eerdere bloeding elders een risicofactor kan vormen voor een volgende bloeding maar in de literatuur is niet teruggevonden in welke mate het risico hierdoor daadwerkelijk wordt verhoogd
Perifere vaatziekte	
Cerebrovasculaire aandoening	Incl. cerebrovasculair accident in anamnese
Ernstige hartziekte	
Nierfalen	De invloed van een nierfunctiestoornis staat nog ter discussie (zie de tekst)
Maligniteit (Kuijjer et al. 1999)	
Diverticulitis	

Risicofactor	Opmerkingen
Overmatig alcoholgebruik in anamnese	
Verhoogd plasma trombomoduline	Mogelijk marker van endotheeldysfunctie en vaatziekte. In de praktijk niet gebruikt om het bloedingsrisico te schatten en te beheersen (Pauwe 2008).
Factor IX Ala-10 mutaties	Deze mutaties zijn uiterst zeldzaam (Pauwe 2008).
Cytochroom 450 CYP2C9 polymorfismen	
VKORC1 polymorfismen (Reitsma et al. 2005)	Dragers van ≥ 1 T allel hebben OR = 1.7 [95% BI 1.1-2.5] tov CC genotype (Reitsma et al. 2005)
Interacties met andere geneesmiddelen	Zie Tabel 6-Tabel 8

* *Tenzij anders vermeld ontleend aan (Beyth, Quinn, and Landefeld 1998), (Schulman 2001), de Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Venuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose 2006 p.211 (Anoniem 2006a) en het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 (Van Loenen 2007).*

Nierinsufficiëntie

Volgens verschillende handboeken zijn OAC's bij een (ernstige) nierinsufficiëntie gecontraïndiceerd (Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers 2007; Sweetman 2005; Van Loenen 2007). Oorspronkelijke gegevens die deze aanbeveling onderbouwen zijn echter niet in de literatuur aangetroffen. Volgens een recent overzichtsartikel kunnen acenocoumarol en warfarine bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie zonder dosisaanpassing worden gebruikt omdat zij in de lever worden gemetaboliseerd. Desondanks wordt aangeraden om patiënten met chronische nierinsufficiëntie nauwkeuriger dan gebruikelijk te monitoren omdat chronische nierinsufficiëntie de farmacokinetiek van OAC's toch zou kunnen veranderen en daardoor het risico op bijwerkingen zou kunnen vergroten (Grand'Maison, Charest, and Geerts 2005). Hierbij wordt gewezen op een studie waarin de plasma warfarine S/R ratio bij nierpatiënten in het eindstadium 50% hoger was dan bij controlepatiënten, wat wellicht zou kunnen komen door een selectieve afname van CYP 2C9 activiteit in de lever (Dreisbach et al. 2003).

De HARM-onderzoekers hebben een nierfunctiestoornis geïdentificeerd als een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor het optreden van potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen (zie sectie 2.2) en bij 16/34 (47%) bloedingen bij de OAC gebruikers in HARM/IPCI was sprake van een verminderde nierfunctie (Tabel 4). Daarom zijn nadere analyses uitgevoerd in de ERGO (Erasmus Rotterdam Health and the Elderly) database. Hieruit kwam bij acenocoumarol gebruikers geen verband naar voren tussen nierinsufficiëntie en de kans op $INR \geq 6$ ³⁹ (Teichert and Stricker 2007).

Leefwijze en co-morbiditeit

Factoren die de kans op een International Normalized Ratio (INR) ≥ 6.0 doen toenemen (wat het risico op bloedingen wezenlijk vergroot (Cannegieter et al. 1995; van der Meer et al. 1996.)) zijn onder meer leefwijze, leverfunctiestoornis, hartfalen, en intercurrente diarree of koorts (Tabel 6). Verder kan onregelmatig OAC gebruik en/of een wisselend voedingspatroon leiden tot een instabiele instelling, waarbij vervolgens zowel ontoereikende als overmatige ontstolling mogelijk zijn (Kumar et al. 1989; van der Meer et al. 1997). Zulke gebruiksproblemen werden in de HARM studie gedocumenteerd maar vallen buiten het bestek van deze 'laaghangend fruit' rapportage (zie sectie 1.2).

Tabel 6 Risicofactoren voor het optreden van International Normalized Ratio (INR) \geq 6.0 bij gebruikers van orale anticoagulantia*

Risicofactor	OR _{multivar} /RR _{adj} / HR _{adj} [95% BI]	Opmerkingen
Volgens (Penning-van Beest et al. 2001; Penning-van Beest et al. 2002)		
Body mass index <20 kg/m ² (tov >25 kg/m ²)	2.4 [1.0- 5.7]	
Body mass index 20-25 kg/m ² (tov >25 kg/m ²)	1.7 [1.2- 2.6]	
Recent gewichtsverlies \geq 2 kg	2.3 [1.0- 5.2]	
Minder dan gemiddelde lichamelijke activiteit	1.6 [1.0- 2.5]	
Vaker warme maaltijd	7.7 [1.4-42.7]	
Recente afname van alcoholgebruik	2.8 [1.2- 6.4]	
Nooit gerookt (tov rokers)	1.7 [1.0- 2.8]	
Vakantie	Niet berekend*	OR _{univar} = 10.7 [2.5-45.9] **
Intercurrente diarree	12.8 [1.6-104.9]	Wellicht gerelateerd aan verminderde inname en/of malabsorptie van vitamine K (Smith, Aljazairi, and Fuller 1999)
Intercurrente koorts	2.9 [1.1- 2.7]	
Leverfunctiestoornis	2.8 [1.1- 6.9]	
Hartfalen	1.6 [1.0- 2.6]	Vgl. Visser e.a. hieronder
Volgens (Visser et al. 2002; Visser et al. 2004; Visser et al. 2005)		
Gebruik van co-trimoxazol	20.1 [10.7- 37.9]	Geeft relevante interactie met OAC (Anoniem 2007b)
Gebruik van antibioticum zonder farmacokinetische interactie met OAC	Variërend van 4.3 [1.8-10.4] tot 13.6 [1.7-106.8]	Amoxicilline (alleen of met enzymremmer), claritromycine, doxycycline, norfloxacin, trimethoprim, vancomycine
Hartfalen	1.7 [1.3- 2.1]	
CYP2C9 *1/*1 plus NSAID gebruik	1.7 [1.1- 2.7]	tov CYP2C9 *1/*1 zonder NSAID
CYP 2C9 *2 of *3 plus NSAID gebruik	3.8 [2.0- 7.1]	tov CYP2C9 *2 of *3 zonder NSAID
Volgens Schalekamp e.a (Schalekamp et al. 2004; Schalekamp et al. 2006a)		
CYP2C9*2 (tov CYP2C9*1/*1)	3.1 [1.6- 6.1]	Onderzoek betrof alleen fenprocoumon
CYP2C9*3 (tov CYP2C9*1/*1)	2.4 [1.0- 5.6]	
VKOR polymorfisme plus CYP2C9 polymorfisme (tov geen/één VKOR/CYP2C9 polymorfisme)	3.8 [1.6- 9.1]	Onderzoek betrof alleen acenocoumarol

* Risicofactoren die reeds zijn vermeld in Tabel 5 zijn hier niet stelselmatig opnieuw meegenomen.

** Aangezien een vakantie tot veranderingen in leefwijze, voedingspatroon en andere factoren kan leiden werd afgezien van het bepalen van een OR_{multivar} en werd alleen een OR_{univar} berekend.

Geneesmiddelinteracties

Een overzicht van de potentiële interacties tussen OAC's en andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding vergroten wordt gegeven in Tabel 7. Het verband tussen deze interacterende geneesmiddelen en ernstige bloedingen bij OAC gebruikers is onderzocht in een recente Nederlandse observationele studie (Penning-van Beest et al. 2005). Laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat, NSAID's en antibacteriële middelen kwamen hieruit als belangrijkste risicogroepen naar voren (Tabel 8). Deze groepen waren betrokken bij 19/34 (56%) potentieel vermijdbare OAC-gerelateerde bloedingen in HARM/IPCI (Tabel 4).

Volgens een overzicht van studies bij patiënten met een hartklepprothese wordt het bloedingsrisico tijdens OAC gebruik niet alleen verhoogd door de toevoeging van ASA maar ook door de toevoeging van dipyridamol (Little and Massel 2003). Wanneer de resultaten van vier vergelijkende onderzoeken hiernaar worden samengevoegd bedraagt het percentage ernstige bloedingen 6.0% (23/386) bij de OAC plus dipyridamol gebruikers tegenover 2.7% (11/404) bij de OAC gebruikers zonder dipyridamol⁴⁰.

Tabel 7 Interacties tussen orale anticoagulantia en andere geneesmiddelen ontleend aan de Standaard afhandeling cumarine-interacties (Anoniem 2007b)

Karakterisering van interactie		Geneesmiddel(groep) *
Effect op INR	Ernst	
INR stijgt (toenemend OAC effect) *	Zeer sterke interactie (gecontraïndiceerd)	Miconazol
		Fenylbutazon
		Analgetisch ASA/carbasalaat (> 300 mg/dag)
	Sterke interactie	Allopurinol
		Amiodaron, propafenon
		Proteaseremmers, efavirenz
		Androgenen, anabole steroïden
		Benzbromaron
		Cefamandol (parenteraal)
		Cimetidine
		Co-trimoxazol
		Danazol
		Disulfiram
		Fibraten
		Fluconazol, voriconazol
		Ketoconazol, itraconazol
		Metronidazol
		Thyreomimetica
		Capecitabine, fluorouracil
		Sitaxentan
	Matige of nog onduidelijke interactie	Antibiotica
		Disopyramide
		Kinidine
Isoniazide		
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)		
Tamoxifen		
Rosuvastatine		
INR daalt (afnemend OAC effect) *	Zeer sterke interactie (gecontraïndiceerd)	Combinatiepreparaten met fytomenadion (incl. voedingssupplementen)
		Aminoglutethimide
	Zeer sterke interactie	Enzyminducerende antiepileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon)
		Hypericum
		Rifampicine, rifabutine
	Sterk	Colestyramine
		Griseofulvine
		Thyreostatica
		Ritonavir
		Bosentan
	Matig of onduidelijk	Azathioprine, mercaptopurine
		Enterale voeding met fytomenadion
		Aprepitant
Geen effect op INR		NSAID's (excl. analgetische salicylaten > 300 mg/dag) **
		Antitrombotisch ASA/carbasalaat (≤ 300 mg/dag) ***

* OAC = orale anticoagulantia; ASA = acetylsalicylzuur.

** NSAID's verhogen het bloedingsrisico maar de INR verandert niet, zodat trombosedienst niet kan 'bijsturen' door aanpassing van OAC dosering. NSAID's zo min mogelijk voorschrijven aan OAC gebruikers. Als toch wordt gecombineerd, wordt maagprotectie (protonpompremmer of misoprostol) geadviseerd.

*** Laag gedoseerd ASA/carbasalaat verhoogt het bloedingsrisico maar de INR verandert niet, zodat trombosedienst niet kan 'bijsturen' door aanpassing van OAC dosering.

Tabel 8 Verband tussen ernstige bloedingen en de start van potentieel interacterende geneesmiddelen tijdens het gebruik van orale anticoagulantia (Penning-van Beest et al. 2005)

Potentieel interacterend(e) geneesmiddel(groep)	Incidentie per 100 patiëntjaren gecombineerd gebruik	RR _{adj} [95% BI]
Antithrombotische acetylsalicylzuur/carbasalaat	2.9	3.0 [1.0- 9.4]
NSAID's		
Diclofenac	2.7	2.6 [1.3- 5.2]
Ibuprofen	2.4	2.2 [0.9 - 5.4]
Naproxen	6.8	6.5 [3.3-12.7]
Antibacteriële middelen		
Doxycyline	4.3	4.2 [1.9- 9.5]
Amoxicilline + clavulaanzuur	7.4	7.0 [3.1-15.8]
Co-trimoxazol	6.8	6.2 [2.0-19.5]
Norfloxacin	6.7	5.9 [1.9-18.6]

Voor het verhoogd risico van OAC combinaties met trombocytenuitstroomremmers of NSAID's wordt verwezen naar sectie 3.3 resp. sectie 3.4. Bij de antibacteriële geneesmiddelen is een onderscheid nodig tussen stoffen die de INR via een directe farmacokinetische interactie met OAC's verhogen (co-trimoxazol, metronidazol, isoniazide) en stoffen die dat niet doen. (Anoniem 2007b) Co-trimoxazol kan bijna altijd worden vervangen door een ander antibacterieel middel en behoort dan ook zo weinig mogelijk te worden voorgeschreven en afgeleverd aan OAC gebruikers⁴¹(Schalekamp et al. 2007).

Intercurrente koortsende ziekten

Antibacteriële middelen zonder farmacokinetische interactie met OAC's zijn eveneens in verband gebracht met INR-waarden ≥ 6.0 (Tabel 6) en ernstige bloedingen (Tabel 8). Bij 8/34 (24%) HARM/IPCI gevallen van potentieel vermijdbare bloedingen tijdens OAC gebruik was sprake van een antibioticum zonder farmacokinetische interactie en in tenminste 6 van deze gevallen was extra INR controle achterwege gebleven (Tabel 4). Hoewel deze antibiotica niet zelf de oorzaak waren van het versterkte OAC effect, had hun gebruik – vooral bij ernstig zieke patiënten – een indirecte aanwijzing kunnen opleveren dat de INR ontregeld zou kunnen raken (Anoniem 2007b). Antibiotica worden immers toegepast bij koortsende ziekten en in epidemiologisch onderzoek is gebleken dat koorts de kans op een INR ≥ 6.0 bijna driemaal verhoogt (Penning-van Beest et al. 2001). Dit hangt waarschijnlijk samen met een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende de koortsperiode (Ansell et al. 2004).

3.2.4 Risicoreducerende strategieën

Om de kans op bloedingen bij OAC gebruikers zo klein mogelijk te maken zijn de volgende aspecten van primair belang:

a) Zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen van OAC's tegen de mogelijke risico's ervan (waarbij het OAC therapie ook niet langer wordt gecontinueerd dan nodig is).

Een strikte OAC indicatiestelling is extra belangrijk, wanneer er sprake is van reeds bestaand maag-darmlijden, zoals diverticulitis of gastroduodenale ulceraties (zie sectie 3.2.3). Aangezien OAC's bij sommige indicaties kortdurend (zes weken tot zes maanden) worden ingezet en bij andere indicaties langdurig (jaren tot levenslang) (Van Loenen 2007), moet ook de behandelduur zorgvuldig worden gekozen en moet naar de patiënt en andere zorgverleners worden gecommuniceerd hoe lang het OAC naar verwachting moet worden gebruikt.

Uit het HARM onderzoek blijkt dat ook het risico op onregelmatig gebruik (bijv. t.g.v. verminderde cognitie of overmatig alcoholgebruik) moet worden meegewogen bij de beslissing om wel of niet een OAC therapie te starten.

Als een patiënt t.g.v. OAC gebruik een ernstige bloeding heeft gekregen vormt dit een risicofactor voor het ontstaan van een nieuwe bloeding (Beyth, Quinn, and Landefeld 1998). Indien er sprake is van een onderliggende oorzaak (zoals een ulcus t.g.v. NSAID-gebruik) moet dit probleem worden behandeld.

Uit de literatuur wordt niet duidelijk hoe men het beste kan handelen wanneer dit niet het geval is en men het noodzakelijk acht om de OAC therapie ondanks de bloeding voort te zetten⁴².

b) Zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen van OAC combinaties met interacterende geneesmiddelen tegen de mogelijke risico's daarvan.

Dit is extra belangrijk bij laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat (ASA) en NSAID's, omdat deze ulcerogene middelen het bloedingsrisico verhogen zonder de INR te veranderen, waardoor de tromboosedienst niet kan 'bijsturen' door aanpassing van de OAC dosering.

Voorbeelden van aanbevolen, toelaatbare en ontraden indicaties voor het combineren van een OAC met laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat zijn te vinden in Tabel 9. Volgens een recente meta-analyse is het risico op een ernstige bloeding bij de combinatie van OAC met ASA hoger dan bij OAC alleen [OR = 1.4; 1.0-2.0]. Bij patiënten met een mechanische hartklep staat hier tegenover dat de combinatie effectiever is dan OAC monotherapie in het voorkómen van arteriële tromboembolie [OR = 0.3; 0.2-0.5]. Dit voordeel is echter niet gezien bij patiënten met atriumfibrillatie [OR = 1.0; 0.5-2.1] of coronaire arteriële ziekte [OR = 0.7; 0.4-1.4], wat een vraagteken plaatst achter het gebruik van OAC plus ASA bij deze indicaties (Dentali et al. 2007).

Wanneer een behandelaar na zorgvuldige afweging besluit om een OAC te combineren met laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat of een NSAID, is het wenselijk om adequate maagbescherming toe te voegen om de kans op een hoge gastrointestinale bloeding zoveel mogelijk tegen te gaan⁴³. Het spreekt vanzelf dat de kans op een lage gastrointestinale bloeding of een bloeding elders in het lichaam hierdoor niet afneemt.

Tabel 9 Indicaties voor combinaties van een oraal anticoagulans (OAC) met laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat (ASA) gedurende ≥ 1 maand *

Na Coronaire Arterie Bypass Grafting (CABG)

ACCP (Becker et al. 2008)

Laag gedoseerd ASA voor onbepaalde tijd (graad 1A). Bij overgevoeligheid voor ASA: clopidogrel (graad 1B).

Als patiënten geen andere indicatie voor OAC hebben, kan worden overwogen geen OAC voor te schrijven (graad 2B). Als OAC wél is geïndiceerd (bijv. bij mechanische kunstklep), kan worden overwogen ASA toe te voegen (graad 2C). **

Bij reumatische mitraalklepstenose

ACCP (Salem et al. 2008)

Patiënten met reumatisch mitraalkleplijden met atriumfibrilleren, eerdere systemische embolie of trombus in linkeratrium behandelen met OAC (INR-streefwaarde 2.5, range 2.0-3.0) (graad 1A).

Bij patiënten met reumatisch mitraalkleplijden met atriumfibrilleren, die ondanks adequaat ingestelde therapie met OAC systemische embolie of trombus in linkeratrium hebben gekregen, toevoeging van laag gedoseerd ASA overwegen (hierbij ook het grotere bloedingsrisico meewegen) (graad 2C). Een alternatief zou het instellen op hogere INR-streefwaarde (3.0; range 2.5 - 3.5) kunnen zijn (graad 2C).

Patiënten met reumatisch mitraalkleplijden en normaal sinusritme maar met wijd linkeratrium behandelen met OAC (INR-streefwaarde 2.5, range 2.0-3.0) (graad 2C). Bij patiënten met reumatisch mitraalkleplijden en normaal sinusritme *zonder* wijd linkeratrium kan OAC achterwege blijven, tenzij hiervoor een aparte indicatie bestaat (graad 2C).

ESC (Vahanian et al. 2007)

Patiënten met mitraalklepstenose en permanent of paroxysmaal atriumfibrilleren behandelen met OAC (INR-streefwaarde 2.5-3.0).

Patiënten met mitraalklepstenose en sinusritme behandelen met OAC wanneer zij eerder embolie of trombus in linkeratrium hebben gehad (graad IC). Behandeling met OAC wordt ook aanbevolen, wanneer TEE (transoesophageale echocardiografie) een dicht spontaan echocontrast laat zien of wanneer patiënten een vergroot linkeratrium hebben (graad IIa C).

Bij mechanische hartkleprothese

ACCP (Salem et al. 2008)

Levenslang behandelen met OAC (graad 1A). De INR-streefwaarde is mede afhankelijk van de aard en positie van de klep (graad 1B) en van bijkomende tromboembolische risicofactoren (zoals atriumfibrilleren, anterior-apicaal myocardinfarct met ST-segment verhoging, vergroot linkeratrium, hypercoagulabiliteit, lage ejectiefractie) (graad 1B).

Laag gedoseerd ASA toevoegen bij bijkomende tromboembolische risicofactoren (zoals atriumfibrilleren, hypercoagulabiliteit, lage ejectiefractie) of atherosclerotisch vaatlijden (graad 1B), maar niet wanneer bloedingsrisico bijzonder hoog is (zoals bij patiënten met eerdere gastrointestinale bloeding of ouder dan 80 jaar) (graad 2C).

ASA toevoegen en/of INR-streefwaarde verhogen bij patiënten die ondanks adequaat ingestelde OAC therapie systemische embolie hebben doorgemaakt (graad 2C).

ESC (Vahanian et al. 2007)

Levenslang behandelen met OAC en bijkomende trombo-embolische risicofactoren behandelen.

Aangezien TAR toevoeging het risico op ernstige bloeding verhoogt, deze toevoeging alleen bij patiënten met specifieke indicatie (zoals bijkomende arteriële aandoening, in het bijzonder coronairlijden of andere significante atherosclerotische aandoening; terugkerende embolie of één zekere embolie ondanks een adequate INR). Bij toevoeging van TAR is volledige evaluatie en behandeling van bekende risicofactoren aangewezen (zoals atriumfibrilleren, hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, roken, chronische infecties en protrombotische bloedtest afwijkingen), evenals optimalisatie van de OAC behandeling.

Toevoeging van ASA en clopidogrel is nodig na intracoronaire stenting maar verhoogt bloedingsrisico. Het gebruik van drug-eluting stents beperken tot patiënten met mechanische prothese om de gebruiksduur van drievoudige antitrombotische therapie zoveel mogelijk te bekorten. Tijdens deze periode de INR wekelijks bepalen en overanticoagulatie vermijden.

Bij biologische hartkleprothese

ACCP (Salem et al. 2008)

Patiënten met biologische klep in mitraalpositie gedurende eerste 3 maanden behandelen met OAC (graad 1B). Na eerste 3 maanden: patiënten met sinusritme en zonder andere indicatie voor OAC behandelen met laag gedoseerd ASA (graad 1B).

Patiënten met biologische klep in aortapositie die in sinusritme zijn en geen andere indicatie voor OAC hebben behandelen met laag gedoseerd ASA (graad 1B).

Patiënten met biologische klep en een voorgeschiedenis van systemische embolie gedurende tenminste 3 maanden na plaatsing behandelen met OAC (graad 1C).

Patiënten met biologische klep die bij chirurgie een trombus in het linkeratrium blijken te hebben behandelen met OAC totdat trombus is opgelost (graad 1C).

Patiënten met biologische klep en bijkomende tromboembolische risicofactoren (zoals atriumfibrilleren, hypercoagulabiliteit, lage ejectiefractie) behandelen met OAC (graad 1C). Toevoeging van laag gedoseerd ASA overwegen, vooral bij patiënten met atherosclerotische vaatziekte in voorgeschiedenis (graad 2C), maar niet wanneer bloedingsrisico bijzonder hoog is (zoals bij patiënten met eerdere gastro-intestinale bloeding of ouder dan 80 jaar) (graad 2C).

ESC (Vahanian et al. 2007)

Behandeling met OAC in eerste 3 maanden na plaatsing en bijkomende trombo-embolische risicofactoren behandelen. Voor deze indicatie wordt vaak laag gedoseerd ASA als alternatief gebruikt, maar er zijn geen gerandomiseerde studies die de veiligheid van deze therapie onderbouwen.

Biologische kleppen zijn minder trombogene en vereisen alleen levenslange behandeling met OAC, wanneer hiervoor een andere indicatie bestaat (bijv. bij persisterend atriumfibrilleren).

Aangezien TAR toevoeging het risico op ernstige bloeding verhoogt, deze toevoeging alleen bij patiënten met specifieke indicatie (zoals bijkomende arteriële aandoening, in het bijzonder coronairlijden of andere significante atherosclerotische aandoening; terugkerende embolie of één zekere embolie ondanks adequate INR). Bij toevoeging van TAR is volledige evaluatie en behandeling van bekende risicofactoren aangewezen (zoals atriumfibrilleren, hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, roken, chronische infecties en protrombotische bloedtest afwijkingen), evenals optimalisatie van de OAC behandeling.

Er zijn geen aanwijzingen dat langdurige TAR therapie zinvol is wanneer patiënten geen andere TAR indicatie hebben dan de biologische klep zelf.

Na acuut coronair syndroom (ACS)

ACCP (Becker et al. 2008)

Na ACS liever behandelen met alleen ASA dan met OAC (alleen of in combinatie met ASA) tenzij er sprake is van hoog risico patiënten (zie hieronder) (graad 1B).

Wanneer deskundige OAC begeleiding met zorgvuldige INR controles beschikbaar is in plaats van ASA langdurige behandeling (tot 4 jaar) met OAC overwegen, ofwel zonder toevoeging van ASA (INR streefwaarde van 3.5) ofwel met toevoeging van ASA (INR streefwaarde van 2.5) (beide graad 2B).

Hoog risico patiënten (met groot anterior myocardinfarct, significant hartfalen, intracardiale trombus die zichtbaar is bij transthorax echocardiografie, atriumfibrilleren of tromboembolische gebeurtenis in voorgeschiedenis) behandelen met OAC (INR streefwaarde van 2.0) plus laag gedoseerd ASA gedurende 3 maanden na het myocardinfarct (graad 2A).

ESC

*Patiënten met NSTEMI ACS *** (Bassand et al. 2007)*

Deze worden tegenwoordig vooral behandeld met ASA plus clopidogrel. Een OAC wordt meestal ingezet wanneer daarvoor een andere indicatie bestaat, zoals atriumfibrilleren of een mechanische hartklep.

Toevoeging van ASA en clopidogrel aan patiënten die al op een OAC staan verhoogt het bloedingsrisico, terwijl afzien van TAR therapie het risico op trombotische gebeurtenissen vergroot, in het bijzonder als een stent is geplaatst. Staken van OAC's vergroot daarentegen weer het risico op trombo-embolische gebeurtenissen. Er zijn geen RCT data die de optimale therapie bij deze patiënten duidelijk maken en het is twijfelachtig of zulke studies haalbaar zijn. De therapie wordt daarom op individuele basis gekozen, rekening houdend met de risico's op bloedingen en tromboembolische gebeurtenissen. Volgens klinische ervaringen zou het bloedingsrisico door het geven van TAR plus OAC combinaties aan oudere patiënten slechts in bescheiden mate toenemen op voorwaarde dat een strikte INR controle kan worden bereikt. *Patiënten met STEMI ACS *** (Van de Werf et al. 2003)*

In de AFTER studie bood OAC na myocardinfarct geen duidelijk voordeel boven ASA (Julian, Chamberlain, and Pocock 1996). In andere studies was ASA plus laag gedoseerd of lage intensiteits behandeling met OAC niet beter dan ASA alleen, maar gaf matig tot hoge intensiteits behandeling (INR > 2.0) plus ASA minder reocclusies dan ASA alleen. Deze combinatie verminderde ook het risico op een samengesteld eindpunt bestaande uit overlijden, nieuw infarct of beroerte maar ten koste van significante toename in niet-fatale bloedingscomplicaties. Op dit moment (dwz 2003) kunnen geen aanbevelingen worden gedaan m.b.t. routinematig combineren van OAC en ASA na myocardinfarct. OAC kan worden overwogen bij patiënten die ASA niet verdragen.

Atriumfibrilleren en atriumflutter

ACCP (Singer et al. 2008)

Patiënten met atriumfibrilleren langdurig (dwz levenslang of totdat contraindicatie ontstaat) behandelen met OAC wanneer zij eerder ischemische beroerte, TIA of systemische embolie hebben gekregen (graad 1A) en/of wanneer zij twee of meer risicofactoren voor toekomstige ischemische beroerte hebben: (1) leeftijd > 75 jaar; (2) hypertensie in voorgeschiedenis; (3) diabetes mellitus; (4) matig tot ernstig verminderde systolische functie van linkerventrikel en/of hartfalen (graad 1A).

Patiënten met één van deze risicofactoren eveneens langdurig behandelen met OAC (graad 1A) of laag gedoseerd ASA (graad 1B), waarbij voorkeur uitgaat naar OAC (graad 2A). ****

Patiënten zonder risicofactor langdurig behandelen met laag gedoseerd ASA (graad 1B)

Bij deze aanbevelingen is aangenomen dat er geen hoog bloedingsrisico is en dat er goede controle op de antistolling is.

Voor patiënten met atrium flutter gelden dezelfde aanbevelingen (graad 1C).

ESC (Fuster et al. 2006)

Alle patiënten met atriumfibrilleren (behalve patiënten < 60 jaar zonder klinisch of echocardiografisch bewijs van cardiopulmonaire ziekte incl. hypertensie en behalve patiënten met contraindicatie) behandelen met antitromboticum (graad 1A). De keuze van het middel hangt af van verwacht nut en mogelijke risico's bij individuele patiënt (graad 1A).

Patiënten zonder mechanische hartklep met hoog risico op beroerte (eerdere beroerte, TIA, systemische embolie dan wel met reumatische mitraalstenose) behandelen met OAC (behoudens contraindicaties) (graad 1A).

Patiënten eveneens behandelen met OAC, wanneer zij ≥ 2 gevalideerde risicofactoren voor beroerte hebben (leeftijd ≥ 75 jaar, hypertensie, hartfalen, verminderde systolische functie van linkerventrikel, diabetes mellitus) (graad 1A).

Laag gedoseerd ASA kan worden gebruikt bij patiënten met contraindicatie voor OAC (graad 1A).

Voor patiënten met atrium flutter gelden dezelfde aanbevelingen (graad 1C).

ESC (Fuster et al. 2006) (vervolg vorige pagina)

Patiënten met 1 gevalideerde risicofactor voor beroerte kunnen worden behandeld met OAC of laag gedoseerd ASA (afhankelijk van bloedingsrisico, mogelijkheden tot stabiele antistolling en voorkeur van patiënt) (Graad IIa A). Patiënten met ≥ 1 minder goed gevalideerde risicofactor voor beroerte (leeftijd 65 - 74 jaar; vrouwelijk geslacht; coronaire arteriële ziekte) kunnen eveneens worden behandeld met OAC of laag gedoseerd ASA (afhankelijk van bloedingsrisico, mogelijkheden tot stabiele antistolling en voorkeur van patiënt) (graad IIa B). Het is redelijk om de noodzaak van antistolling geregeld te herevalueren (graad IIa C). Wanneer patiënten met atriumfibrilleren tijdens OAC behandeling met lage intensiteit (INR 2.0 - 3.0) een ischemische beroerte of systemische embolie krijgen kan het redelijk zijn om in plaats van TAR toevoeging de intensiteit van de antistolling te verhogen (INR 3.0 - 3.5) (graad IIb C).

Bij infrainguinale bypass

ACCP (Sobel and Verhaeghe 2008)

Voor patiënten die infrainguinale arteriële reconstructie ondergaan wordt laag gedoseerd ASA aanbevolen (graad 1A) en wordt langdurige antistolling met OAC ontraden (graad 1B).

Voor patiënten die infrainguinale veneuze bypass krijgen wordt laag gedoseerd ASA aanbevolen (graad 1A) en wordt routinematige antistolling met OAC ontraden (graad 2B). Wanneer zulke patiënten een hoog risico op occlusie of amputatie hebben, kan ASA in combinatie met OAC worden gebruikt (graad 2B).

- * Deze Tabel was aanvankelijk gebaseerd op de CBO Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose uit 2006 (Anoniem 2006a), die nauw aansloot bij de 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy van de American College of Chest Physicians (ACCP) uit 2004. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie heeft ons erop geattendeerd dat deze CBO/ACCP aanbevelingen niet altijd congruent zijn met de Richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC). Om deze reden zijn de ACCP en ESC aanbevelingen beide in deze Tabel opgenomen. De herziene CBO Conceptrichtlijn uit 2008 baseert zich nog steeds op de 7th ACCP Conference uit 2004 (Anoniem 2008c), maar in Tabel 9 is voorrang gegeven aan de onlangs verschenen 8ste editie van de ACCP Guidelines.
- ** Veel chronische OAC gebruikers krijgen OAC vanwege atriumfibrilleren. Bij deze indicatie is een combinatie van OAC met ASA niet aangewezen (zie de aparte entry verderop in deze Tabel).
- *** NSTEMI-ACS = Non-ST-segment Elevatie Acuut Coronair Syndroom, d.w.z. angineuze klachten zonder elevatie van ST-segmenten op ECG (dit komt grotendeels overeen met de minder precieze diagnoses 'onstabiele angina pectoris' en 'dreigend hartinfarct'). STE-ACS = Acuut Coronair Syndroom met elevatie van ST-segmenten, d.w.z. grotendeels overeenkomend met de minder precieze diagnose 'acuut hartinfarct'.
- **** Volgens de CBO Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose (Anoniem 2008c) lijkt er in de Nederlandse situatie, gegeven de relatief strikte INR-controle, geen plaats voor de combinatie van OAC en laag gedoseerd ASA om acuut coronair syndroom of herseninfarct te voorkómen.

c) Adequate overdracht van klinische informatie naar de trombosedienst.

Voor een goede regiefunctie van de trombosedienst m.b.t. OAC gebruikers is onder meer noodzakelijk dat deze dienst op de hoogte wordt gebracht van elke tijdelijke risicosituatie, waarbij extra moet worden gecontroleerd op het doorschieten van de INR.

Dit betreft bijvoorbeeld het starten van geneesmiddelen die een farmacokinetische interactie met OAC's geven (Tabel 7). Tot dusverre is in Nederland gebruikelijk dat de apotheker zulke interacties per fax aan de trombosedienst meldt of de patiënt instrueert om zelf de trombosedienst hierover in te lichten (Anoniem 2007b). Uit recent onderzoek is evenwel gebleken dat de trombosediensten niet altijd op de hoogte zijn van INR-beïnvloedende interacterende geneesmiddelen (Schalekamp et al. 2006b). Apothekers die zulke middelen aan een OAC-gebruiker afleveren dienen het informeren van de trombosedienst dan ook niet aan de patiënt over te laten maar zelf uit te voeren. Apothekers moeten bovendien stelselmatig aan de trombosedienst melden, wanneer een anti-bioticum wordt gestart, aangezien ook koortsende ziekten de kans op een relevante INR stijging vergroten (zie hierboven)⁴⁴.

De trombosedienst moet ook tijdig vernemen wanneer een geneesmiddel dat een farmacokinetische interactie met OAC's geeft weer wordt gestaakt. Er kan immers een bloeding ontstaan, wanneer een INR verlagend geneesmiddel wordt gestaakt terwijl de OAC gebruiker goed op de combinatie is ingesteld. Om deze reden zijn ook de INR verlagende geneesmiddelinteracties in Tabel 7 meegenomen. Het ligt voor de hand dat de behandelaar die het interacterend middel staakt de afleverend apotheker hiervan in kennis stelt middels een stoprecept en dat de apotheker op zijn beurt de trombosedienst hierover inlicht.

Artsen moeten de apotheker en trombosedienst ook tijdig informeren wanneer zich een andere relevante wijziging voordoet (bijv. het erger worden van hartfalen of van hartritmestoornissen, het ontstaan van een trauma of bloeding, alsmede een geplande operatieve ingreep of tandextractie) (Pauwe 2008).

d) Doseran van OAC gebruikers op geleide van farmacogenetische bepalingen.

Bij warfarine gebruikers is in observationele studies gezien dat afwijkende alleles van cytochroom P450 2C9 (CYP2C9*2 en CYP2C9*3) de onderhoudsdosering verlagen, het bereiken van stabiele antistolling vertragen en het risico op een ernstige bloeding verhogen. Bij acenocoumarol gebruikers zijn dezelfde effecten gezien, maar bij fenprocoumon is alleen duidelijk geworden dat het bereiken van stabiele antistolling wordt vertraagd. De effecten op de hoogte van de onderhoudsdosering en het risico op een ernstige bloeding zijn hier minder duidelijk (Becquemont 2008).

Polymorfismen in het vitamine K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) enzym verhogen de gevoeligheid voor alle OAC's in gelijke mate. Ieder VKORC1 A allel verlaagt de onderhoudsdosering en het VKORC1 A/A genotype verhoogt het risico op een ernstige bloeding (vooral in het begin van de behandeling) (Becquemont 2008).

Naar aanleiding van deze observationele gegevens heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) in 2007 in de bijsluitertekst van warfarine opgenomen dat een lagere startdoseran moet worden overwogen bij patiënten met bepaalde genetische CYP2C9 en VKORC1 varianten (Anonymous 2007). Volgens de meeste deskundigen is het echter te vroeg om CYP2C9 en VKORC1 bepalingen routinematig uit te voeren bij startende OAC gebruikers en moeten eerst de resultaten van reeds lopende en geplande gerandomiseerde interventiestudies op dit gebied worden afgewacht (Flockhart et al. 2008; Shurin and Nabel 2008; Stehle et al. 2008; Becquemont 2008; Limdi and Veenstra 2008; McClain et al. 2008). Dit neemt niet weg dat VKORC1 genotypering (en bij acenocoumarol ook CYP2C9 genotypering) nu al diagnostisch kan worden ingezet, wanneer een OAC dosering bij een individuele gebruiker ongebruikelijk laag is of wanneer de INR-waarden bij een gebruikelijke dosering ongebruikelijk hoog zijn (Flockhart et al. 2008; Stehle et al. 2008).

e) Toevoeging van een lage onderhoudsdosering vitamine K bij instabiele patiënten.

Volgens de 8th Clinical Practice Guidelines van de American College of Chest Physicians kan worden overwogen om patiënten met een instabiele INR respons op langdurige warfarine behandeling, die niet is toe te schrijven aan een van de gebruikelijke oorzaken, 100-200 µg vitamine K per dag te geven onder zorgvuldige controle van de INR en het bijstellen van de warfarine dosering⁴⁵ (Ansell et al. 2008). Nader prospectief onderzoek zal moeten uitwijzen of dit inderdaad is aan te bevelen als een interventie strategie, ook voor de orale anticoagulantia die in Nederland worden toegepast (Pauwe 2008).

f) OAC gebruikers en hun verzorgers moeten een adequate educatie ontvangen en blijven ontvangen.

Aangezien onderwerpen zoals het bevorderen van therapietrouw buiten het bestek van deze rapportage over 'laaghangend fruit' vallen, wordt hier volstaan met de constatering dat OAC gebruikers goed moeten worden voorgelicht over de aard van gastrointestinale alarmsymptomen (zie sectie 3.1) en over de risico's van intercurrente ziekten en veranderingen in leefstijl of voeding (Tabel 6). Zelfmanagement door OAC gebruikers kan de variabiliteit van INR waarden en het risico op tromboembolische gebeurtenissen verminderen (Fitzmaurice et al. 2005; Heneghan et al. 2006). Deze mogelijkheid verdient aanbeveling bij die gebruikers, die na een zorgvuldige selectie, educatie en training in staat zijn om dit zelfmanagement naar behoren uit te voeren (Vahanian et al. 2007; Ansell et al. 2008).

3.3 Trombocytenaggregatieremmers

3.3.1 Omschrijving

Orale trombocytenaggregatieremmers (TAR's) verlengen de stollingstijd en kunnen daardoor een verhoogd risico van bloedingen met zich meebrengen. Bij toepassing van laag gedoseerd ASA als TAR gelden in het algemeen dezelfde bijwerkingen, waarschuwingen/ voorzorgen, contra-indicaties en interacties die bekend zijn voor het gebruik van hogere doses als pijnstillers en koortsverlagend middel. Bij clopidogrel is het optreden van ernstige bijwerkingen min of meer vergelijkbaar met die bij het gebruik van ASA (Van Loenen 2007).

Uit de HARM/IPCI gegevens blijkt dat TAR's in absolute zin een belangrijke oorzaak waren van potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde bloedingen, meer in het bijzonder gastrointestinale bloedingen. TAR's waren betrokken bij 41/64 (64%) gastrointestinale bloedingen tegenover 18/64 (28%) OAC-gerelateerde gevallen en 21/64 (33%) NSAID-gerelateerde gevallen (Tabel 4)⁴⁶.

3.3.2 Epidemiologie

Er is toenemend bewijs dat laag gedoseerd ASA verantwoordelijk is voor een substantieel deel van alle ziekenhuisopnamen t.g.v. hoge gastrointestinale bloedingen (Lanas and Scheiman 2007). In een recente Spaanse studie lag de bijdrage van laag gedoseerd ASA aan al of niet fatale hoge en lage gastrointestinale complicaties van NSAID's of ASA tussen de 8.2% en 12.2% (Lanas et al. 2005). Uit verschillende observationele studies naar het risico van hoge gastrointestinale complicaties (bloedingen en perforaties) bij laag gedoseerd ASA (≤ 325 mg/dag) komen RR waarden naar voren van 2.0 [1.7-2.3] tot 4.0 [3.2-4.9] (Lanas and Scheiman 2007). Er is niet aangetoond dat bruisende toedieningsvormen van carbasalaatcalcium minder gastrointestinale complicaties veroorzaken dan ASA zelf (Van Loenen 2007; Van Oijen et al. 2008).

Recente observationele studies naar het risico op hoge gastrointestinale bloedingen waarin behalve ASA ook clopidogrel en dipyridamol werden geëvalueerd zijn samengevat in Tabel 10.

Tabel 10 Recente observationele studies naar het verband tussen hoge gastrointestinale bloedingen en het gebruik van risicogeneesmiddelen

Risicogeneesmiddel(en) *	RR _(adj) /OR _(adj) [95% BI]
Volgens de Asociación Española de Gastroenterología (AEG)	
studie van (Lanas et al. 2006)	
ASA (alle doseringen)	5.3 [4.5- 6.3]
- 100 mg per dag	2.7 [2.0- 3.6]
- 300 mg per dag	6.1 [4.3- 8.7]
Clopidogrel/ticlopidine **	2.8 [1.9- 4.2]
NSAID	5.3 [4.5- 6.2]
- Lage/medium dosering	4.0 [3.2- 5.0]
- Hoge dosering	6.8 [5.3- 8.8]
Rofecoxib	2.1 [1.1- 4.0]
Celecoxib	1.0 [0.4- 2.1]
Laag gedoseerd ASA + NSAID	12.7 [7.0-23.0]
Laag gedoseerd ASA + coxib	14.5 [3.3-63.9]
Paracetamol	0.9 [0.7- 1.1]
Volgens (Ibanez et al. 2006)	
ASA (alle doseringen)	4.0 [3.2-4.9]
- ≤ 100 mg per dag	3.8 [2.8- 5.2]
- >200 mg per dag	3.9 [2.5- 5.9]
Clopidogrel	2.3 [0.9-6.0]
Dipyridamol	0.9 [0.4-2.0]
ASA + PPI	1.1 [0.5- 2.6]
ASA + H ₂ receptor antagonist	3.0 [1.6- 5.4]
ASA + antacida	6.6 [4.5- 9.8]
ASA + misoprostol	5.0 [1.5-16.8]

Risicogeenesmiddel(en) *	RR _{adj} / OR _(adj) [95% BI]
Niet-ASA TAR + PPI	0.9 [0.4- 2.3]
Volgens (Hallas et al. 2006)	
ASA (laag gedoseerd)	1.8 [1.5- 2.1]
Clopidogrel	1.1 [0.6-2.1]
Dipyridamol	1.9 [1.3-2.8]
OAC	1.8 [1.3-2.4]
ASA + clopidogrel	7.4 [3.5-15]
ASA + OAC	5.3 [2.9-9.5]
ASA + dipyridamol	2.3 [1.7-3.3]
Volgens (Delaney et al. 2007)	
Warfarine	1.9 [1.6- 2.3]
ASA (laag gedoseerd)	1.4 [1.3- 1.5]
Clopidogrel	1.7 [1.3- 2.2]
NSAID	1.8 [1.6- 2.0]
COX-2 remmer	1.6 [1.3- 2.1]
Warfarine + ASA	6.5 [4.3- 9.9]
Warfarine + NSAID	4.8 [2.8- 8.2]
Warfarine + COX-2 remmer	4.6 [1.5-14.4]
ASA + clopidogrel	3.9 [2.8- 5.5]
Clopidogrel + niet-selectieve NSAID	2.9 [1.6- 5.4]
Clopidogrel + COX-2 remmer	2.6 [1.1- 6.2]

* OAC = orale anticoagulans; TAR = trombocytenuitremmer; ASA = acetylsalicylzuur/ carbasalaat; PPI = protonpompremmer.

** De risico's van clopidogrel en ticlopidine afzonderlijk waren vergelijkbaar; ticlopidine is in Nederland niet in de handel.

De bevindingen m.b.t. clopidogrel waren niet eenduidig. In twee studies gaf clopidogrel eenzelfde risicoverhoging als laag gedoseerd ASA, in een derde studie had clopidogrel geen effect, terwijl in een vierde studie een niet-significante risicoverhoging werd gevonden (Tabel 10). Hierbij kan hebben meegespeeld dat clopidogrel relatief vaak kan zijn voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd bloedingsrisico ('channelling'). In de grote gerandomiseerde CAPRIE trial gaf clopidogrel (75 mg per dag gedurende 1-3 jaar) t.o.v. ASA (325 mg per dag) minder vaak ernstige gastrointestinale bloedingen (0.49% vs 0.71%; $p < 0.05$) maar het verschil in ernstige intercraniële bloedingen was niet significant (0.31% vs 0.43%; $p > 0.05$) (CAPRIE Steering Committee 1996). In deze studie waren verschillende soorten risicopatiënten uitgesloten, zodat de uitkomsten niet zo informatief zijn voor de bloedingsrisico's in risicogroepen. Al met al lijkt clopidogrel veiliger dan ASA bij niet-risicopatiënten, maar dit betekent nog niet dat een bloedingsrisico bij risicopatiënten is uitgesloten (zie sectie 3.3.3).

De observationele studies in Tabel 10 zijn eveneens tegenstrijdig m.b.t. dipyridamol: één studie liet wel een risicoverhoging zien en een andere studie niet. Ook hier kan 'channelling' een rol hebben gespeeld. In de European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2) traden matig ernstige tot ernstige bloedingen bij dipyridamol met vertraagde afgifte (DVA) niet significant vaker op dan bij placebo (1.5% vs 1.3%) (Diener et al. 1996). Ook in deze studie waren bepaalde patiëntgroepen met een verhoogd bloedingsrisico uitgesloten zodat een bloedingsrisico van dipyridamol bij risicopatiënten wederom niet kan worden uitgesloten. Aangezien dipyridamol doorgaans wordt gecombineerd met een OAC of ASA (Van Loenen 2007) is het bij deze TAR vooral belangrijk om te weten welk bloedingsrisico zulke combinaties geven. Zoals besproken in sectie 3.2.3 zijn er duidelijke aanwijzingen dat dipyridamol het bloedingsrisico bij OAC gebruikers met een hartklepprothese verhoogt (Little and Massel 2003). Voor het risico van ASA plus dipyridamol wordt verwezen naar sectie 3.3.3.

Lage gastrointestinale bloedingen

TAR's zijn niet alleen in verband gebracht met hoge gastrointestinale bloedingen maar ook met lager gesitueerde bloedingen. Bij de HARM/IPCI gevallen van gastrointestinale bloeding in Tabel 4 was bij 4/53 (8%) TAR en/of NSAID-gebruikers sprake van een bestaande diverticulitis/diverticulose en bij nog eens 3/53 (6%) van een divertikelbloeding, die in 1 geval was voorafgegaan door een eerdere darmbloeding.

Specifieke gegevens over lage gastrointestinale bloedingen t.g.v. TAR gebruik zijn nog schaars.⁴⁷ In een observationele studie uit Zwitserland was er in 16% van 197 gastrointestinale bloedingen sprake van een diverticulaire bloeding en was het ontstaan daarvan bij oudere patiënten sterk gerelateerd aan ASA gebruik⁴⁸ (Geyer et al. 2006).

3.3.3 Risicofactoren

ASA

Risicofactoren voor het ontstaan van hoge gastrointestinale complicaties van laag gedoseerd ASA worden weergegeven in Tabel 11⁴⁹. Deze vertonen duidelijke parallellen met de risicofactoren voor hoge gastrointestinale complicaties die bij NSAID gebruikers aannemelijk zijn (Tabel 16). Volgens sommigen is ook de doseringshoogte van ASA van invloed (García Rodríguez, Hernandez-Diaz, and de Abajo 2001; Serebruany et al. 2005), maar dit wordt door anderen weer betwist (Laine and McQuaid 2005; McQuaid and Laine 2006). De studies in Tabel 10 hebben eveneens wisselende resultaten m.b.t. de doseringshoogte opgeleverd⁵⁰.

Tabel 11 Risicofactoren voor hoge gastrointestinale complicaties van laag gedoseerd ASA (Lanas and Scheiman 2007)

Peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in anamnese
Gastrointestinale bloeding in anamnese
Infectie met <i>Helicobacter pylori</i>
Hogere leeftijd (vooral > 70 jaar)
Ernstige comorbiditeit (?)*
Gelijktijdig gebruik van niet-selectief NSAID of selectieve COX-2 remmer
Gelijktijdig gebruik van oraal anticoagulans
Interactie met ander risicogeneesmiddel (zie Tabel 12)

* In het onderliggende artikel wordt deze risicofactor genoemd maar in het geheel niet onderbouwd m.b.v. onderzoeksgegevens.

Van de potentieel vermijdbare TAR-gerelateerde bloedingen in HARM/IPCI was in 32/47 (68%) gevallen sprake van een interacterend geneesmiddel (Tabel 4). In Tabel 10 is te zien hoe het risico op een hoge gastrointestinale bloeding kan toenemen wanneer laag gedoseerd ASA wordt gecombineerd met een OAC, clopidogrel, niet-selectieve NSAID of selectieve COX-2 remmer. Verdere gegevens over geneesmiddelinteracties van laag gedoseerd ASA zijn bijeengebracht in Tabel 12.

Tabel 12 Nadere gegevens over interacties tussen laag gedoseerd ASA en andere geneesmiddelen

Niet-selectieve NSAID's

Uit verscheidene observationele studies komt naar voren dat het risico op een hoge gastrointestinale bloeding of complicatie circa twee tot vier maal zo hoog is wanneer laag gedoseerd ASA niet alleen wordt gebruikt maar in combinatie met een niet-selectieve NSAID (Laine 2006; Lanas et al. 2006; García Rodríguez and Barreales 2007). Omgekeerd geeft de combinatie van een niet-selectieve NSAID met laag gedoseerd ASA 1.3 tot 2.4 maal zoveel risico als een NSAID alleen (Lanas et al. 2006; Rahme et al. 2007; García Rodríguez and Barreales 2007). Er is dus alle reden om strikt te bewaken op interacties tussen laag gedoseerd ASA en niet-selectieve NSAID's.

Ibuprofen

Bij gezonde vrijwilligers nam de trombocytenuitremmende werking van laag gedoseerd ASA (in enteric coated vorm) af, wanneer eenmalig ibuprofen (400 mg) twee uur vóór ASA was ingenomen. De ASA werking werd niet minder, wanneer 400 mg ibuprofen twee uur na ASA was ingenomen. Paracetamol (1000 mg) en rofecoxib (25 mg) bleken deze interactie niet te vertonen. Wanneer ibuprofen (400 mg 3x per dag) gedurende 6 dagen werd gegeven twee uur na inname van enteric coated ASA werd de interactie eveneens gezien, terwijl dat bij diclofenac (75 mg 2x per dag) niet het geval was (Catella-Lawson et al. 2001). Een mogelijke verklaring is dat ibuprofen zich reversibel bindt aan het COX-1 enzym en daardoor de irreversibele binding van ASA voorkomt. ASA heeft een korte halfwaardetijd, dus tegen de tijd dat ibuprofen weer van de bindingsplaats af gaat is een deel van het ASA reeds geëlimineerd. Hierdoor kan minder ASA aan het enzym binden met als gevolg dat het trombocytenuitremmend effect afneemt (Anonymous 2006a; Ellison and Dager 2007).

Zes observationele studies naar de klinische gevolgen van de interactie tussen ASA en ibuprofen hebben tot dusverre tegenstrijdige resultaten opgeleverd. In drie studies werd geen nadelig effect gezien (Curtis et al. 2003; Garcia Rodriguez et al. 2004; Patel and Goldberg 2004) en in drie studies juist wel (MacDonald and Wei 2003; Kimmel et al. 2004; Hudson et al. 2005). Volgens een grote nog niet gepubliceerde cohortstudie zou gelijktijdig gebruik van ASA het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen verminderen bij rofecoxib en wegnemen bij celecoxib, sulindac, meloxicam en indometacine, maar niet bij ibuprofen (Strand 2007).

Een nadelig effect van ibuprofen komt ook naar voren uit drie van vier recente prospectieve ex vivo studies⁵¹.

Al met al is het raadzaam om laag gedoseerd ASA niet te combineren met ibuprofen en in plaats daarvan zo mogelijk voor paracetamol te kiezen (Steinhubl 2005; Le Comte, Heersche, and Wensveen 2007). Wanneer men toch een NSAID wil voorschrijven is de keuze op grond van de thans voorliggende onderzoeksgegevens niet eenvoudig. Zie voor een nadere toelichting noot⁵².

Selectieve COX-2 remmers

In endoscopisch onderzoek is gevonden dat toevoeging van een selectieve COX-2 remmer aan laag gedoseerd ASA de kans op ulcera verhoogde van 7.3% naar 16.1% (Laine et al. 2004). In een grote gerandomiseerde studie naar hoge gastrointestinale ulcuscomplicaties bij gebruik van een COX-2 remmer (lumiracoxib) dan wel niet-selectieve NSAID (ibuprofen of naproxen) gedurende 12 maanden hadden de COX-2 remmer gebruikers in de afwezigheid van laag gedoseerd ASA een significant lagere kans op ulcuscomplicaties dan de niet-selectieve NSAID-gebruikers [HR = 0.2; 0.1-0.4]. Bij patiënten die wel op laag gedoseerd ASA stonden was deze daling evenwel veel geringer en niet langer significant [HR = 0.8; 0.4-1.6] (Schnitzer et al. 2004). Ook sommige observationele studies laten zien dat de gastrointestinale voordelen van een COX-2 remmer verdwijnen wanneer gelijktijdig laag gedoseerd ASA wordt gebruikt (Lanas et al. 2006; García Rodríguez and Barreales 2007; Rahme et al. 2007). In één van deze studies was het risico op een gastrointestinale bloeding bij een COX-2 remmer plus laag gedoseerd ASA significant lager dan bij een niet-selectieve NSAID plus laag gedoseerd ASA (Rahme et al. 2007), maar dit was in één van de twee andere studies niet het geval (Lanas et al. 2006).

Al met al is er voldoende reden om te bewaken op de combinatie van laag gedoseerd ASA en een selectieve COX-2 remmer.

Corticosteroïden

In een observationele studie gaf de combinatie laag gedoseerd ASA met een corticosteroïde een RR van 5.3 [2.9 - 8.8] op een hoge gastrointestinale bloeding (Nielsen et al. 2001). Dit risico werd niet rechtstreeks afgezet tegen het risico van laag gedoseerd ASA zonder corticosteroïde, maar hiervoor was in een andere studie in dezelfde database een Standardized Incidence Ratio van 2.6 [2.2 - 2.9] gevonden (Sørensen et al. 2000). Bijgevolg is aannemelijk dat corticosteroïden het risico van laag gedoseerd ASA verhogen⁵³ (Laine 2006).

Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

Uit observationele studies komt naar voren dat laag gedoseerd ASA het risico op hoge gastrointestinale bloedingen bij SSRI gebruikers versterkt, zij het in mindere mate dan NSAID's (Yuan, Tsoi, and Hunt 2006; de Abajo et al. 2006).

In een casus-controle studie gaf een SSRI plus laag gedoseerd ASA een RR van 7.2 [3.1-17.1] vergeleken met een RR van 2.6 [1.7-3.8] voor een SSRI zonder ASA (de Abajo, Rodriguez, and Montero 1999). In een cohort studie bedroeg het risico voor SSRI's plus laag gedoseerd ASA 5.2 [3.2-8.0] tegenover 3.6 [2.7-4.7] voor SSRI's alleen (Dalton et al. 2003). Beide studies maken melding van een interactie-effect tussen de SSRI's en ASA, maar helaas geven ze geen van beiden aan welk RR voor de gebruikers van laag gedoseerd ASA zonder SSRI werd gevonden. Op grond van de beschikbare gegevens lijkt het raadzaam om bij gebruikers van laag gedoseerd ASA rekening te houden met de mogelijkheid dat SSRI's het risico op een hoge gastrointestinale bloeding verhogen.

Spiroinolacton

Naar aanleiding van case reports over maagulceratie ten gevolge van spironolacton (Mackay and Stevenson 1977; Goodman 1977) en een gecontroleerd onderzoek waarin spironolacton het therapeutisch effect van carbenoxolon op maagulcera antagoneerde (Doll, Langman, and Shawdon 1968) werd een Nederlands casus-controle onderzoek uitgevoerd naar het risico op hoge gastrointestinale bloedingen of ulcera bij spironolacton gebruikers. Bij gelijktijdig gebruik van spironolacton en een 'ulcerogeen geneesmiddel' (in het kader van de studie gedefinieerd als een TAR, NSAID, anticoagulans of corticosteroïd) was de OR_{adj} beduidend hoger [7.3; 2.9-18.7] dan bij spironolacton alleen [3.7; 1.1-13.1] of een 'ulcerogeen geneesmiddel' alleen [2.5; 1.9-3.2] (Verhamme et al. 2006).

Recent hebben twee nieuwe studies bevestigd dat gebruikers van spironolacton een verhoogd risico lopen op hoge gastrointestinale bloedingen, alleen of vooral bij een hoge dosering spironolacton (Russo, Autelitano, and Bisanti 2008) resp. (Gulmez et al. 2008). In geen van beide studies werd gevonden dat het risico sterker was verhoogd wanneer gelijktijdig een NSAID werd gebruikt. Gezien de aanwijzingen dat de ulcerogene werking van spironolacton lijkt samen te hangen met een remmend effect op de ulcusheling (Doll, Langman, and Shawdon 1968; Verhamme et al. 2006) acht de expertgroep een interactie tussen spironolacton en ulcerogene middelen toch aannemelijk. Het is derhalve raadzaam om bij gebruikers van laag gedoseerd ASA of een NSAID die tevens met spironolacton worden behandeld te zorgen voor maagbescherming (zie hiervoor noot 56.)

Clopidogrel

De specifieke risicofactoren zijn voor clopidogrel-gerelateerde bloedingen minder goed in kaart gebracht dan voor ASA. In een retrospectieve cohort studie naar de veiligheid van 75mg clopidogrel per dag bij patiënten met een niet-ASA-gerelateerd peptisch ulcus of met een ASA-gerelateerd peptisch ulcus of dyspepsie in de anamnese ontwikkelden 9/70 (12%) patiënten binnen een jaar een gastrointestinale bloeding en kreeg 1 patiënt een geperforeerd peptisch ulcus (Ng et al. 2003). In twee gerandomiseerde trials bij patiënten met een eerder ulcus of eerdere ulcuscomplicatie keerde dit probleem veel vaker terug bij clopidogrel gebruikers dan bij gebruikers van ASA met een PPI erbij (Tabel 13). Tenslotte werden hoge gastrointestinale bloedingen in twee observationele studies vaker gezien bij de combinatie van clopidogrel met ASA dan bij clopidogrel zonder ASA erbij (Tabel 10). Al met al lijkt het raadzaam om zolang additionele gegevens ontbreken voor clopidogrel voorzichtigheidshalve dezelfde risicofactoren aan te houden die voor laag gedoseerd ASA zijn beschreven (Tabel 11).

Dipyridamol

Over de specifieke risicofactoren die bij dipyridamol een rol zouden kunnen spelen is nog minder bekend. In één observationele studie was het risico op gastrointestinale bloedingen bij de combinatie van dipyridamol plus ASA niet significant hoger dan bij dipyridamol of ASA alleen (zie (Hallas et al. 2006) in Tabel 10). In grote gerandomiseerde onderzoeken naar de secundaire preventie na een herseninfarct of TIA traden bloedingen bij dipyridamol plus ASA niet vaker op dan bij ASA alleen maar leidde deze combinatie wel vaker tot bloedingen dan clopidogrel alleen⁵⁴. Zie ook de geneesmiddel-interacties bij 3.2.3.

3.3.4 Risicoreducerende strategieën

a) Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Aangezien een infectie met *Helicobacter pylori* de kans op een hoge gastrointestinale bloeding bij gebruikers van laag gedoseerd ASA beduidend verhoogt [OR = 4.7; 2.0-10.9] (Lanas et al. 2002), wordt *Helicobacter* eradicatie bij gebruikers van laag gedoseerd ASA in de literatuur zinvol geacht, vooral wanneer er sprake is van risicopatiënten (Lanas and Scheiman 2007). In een RCT bij 250 Aziatische patiënten⁵⁵ met een *H. pylori* infectie, die eerder een hoge gastrointestinale bloeding tijdens ASA therapie hadden ontwikkeld, gaf eradicatie gevolgd door 80mg ASA per dag gedurende 6 maanden een vergelijkbare kans op een nieuwe bloeding als 80mg ASA en 20mg omeprazol per dag gedurende 6 maanden (1.9% vs 0.9%) (Chan et al. 2001). In een latere studie is evenwel gevonden dat *Helicobacter* eradicatie plus een protonpompremmer bij zulke patiënten gunstiger is dan *Helicobacter* eradicatie alleen (zie de eerste studie in Tabel 13).

b) Toevoeging van maagbescherming

Wanneer ASA gebruikers een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen lopen (Tabel 11), dient men zich af te vragen of adequate maagbescherming nodig is, zoals een protonpompremmer (PPI) in standaarddosering⁵⁶. De expertgorep acht de verwachte voordelen van PPI therapie bij patiënten met een beduidend risico groter dan de thans bekende nadelen, zoals een verhoogde kans op pneumonie (vooral in het begin van de behandeling)⁵⁷.

Het vervangen van ASA door clopidogrel bij *Helicobacter* negatieve ASA-gebruikers die eerder een gastrointestinale complicatie tijdens ASA therapie hebben ontwikkeld wordt ontraden. In onderzoek is meermalen aangetoond dat deze patiënten beter af zijn met ASA plus een PPI dan met clopidogrel zonder PPI (Tabel 13)⁵⁸.

Tabel 13 Gerandomiseerde dubbel-blind studies naar de toevoeging van een protonpompremmer (PPI) bij TAR-gebruikers met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen

Studie	Onderzoekspopulatie	Interventies	Resultaten
(Lai et al. 2002)	123 patiënten met geheelde eerdere ulcus-complicatie na gebruik van laag gedoseerd ASA bij wie eerst <i>Helicobacter</i> was geëradiceerd	Gedurende 12 mnd (A) 100 mg ASA + plac (B) 100 mg ASA + PPI	Terugkeer ulcuscomplicaties (A) 14.8% (B) 1.6%
(Chan et al. 2005)	320 <i>Helicobacter</i> negatieve patiënten met geheelde eerder ulcus na gebruik van laag gedoseerd ASA	Gedurende 12 mnd (A) 75 mg clopidogrel + plac (B) 80 mg ASA + PPI	Terugkeer ulcusbloedingen (A) 8.6% (B) 0.7%
(Lai et al. 2006)	170 patiënten met geheelde eerdere ulcus-complicatie na gebruik van laag gedoseerd ASA bij wie eerst <i>Helicobacter</i> was geëradiceerd	Gedurende 12 mnd (A) 75 mg clopidogrel + plac (B) 100 mg ASA + PPI	Terugkeer ulcuscomplicaties (A) 13.6% (B) 0%

Gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van PPI's bij ASA gebruikers met andere risicofactoren dan een eerdere gastrointestinale complicatie zijn niet voorhanden. Maagprotectie lijkt echter ook belangrijk bij patiënten op hoge leeftijd (Tabel 11) en bij combinaties van ASA met een OAC (Tabel 9), clopidogrel (Tabel 13), niet-selectieve NSAID, selectieve COX-2 remmer, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton (Tabel 12).

Gelet op de overeenkomst in risicofactoren tussen gebruikers van laag gedoseerd ASA en NSAID gebruikers (zie sectie 3.3.3) heeft de expertgroep bij haar aanbevelingen betreffende maagbescherming bij ASA gebruikers zoveel mogelijk laten aansluiten bij de CBO Richtlijn voor het voorkomen van maagschade bij NSAID gebruikers (Anoniem 2003a). De groep heeft hierbij echter nadrukkelijk meegewogen dat de aantallen hoge gastrointestinale complicaties bij gebruikers van laag gedoseerd ASA minder hoog zijn dan bij NSAID gebruikers^{60, a}.

Zoals reeds in de inleiding van dit rapport werd aangegeven, valt een kosteneffectiviteitsanalyse m.b.t. de PPI toevoeging bij verschillende categorieën ASA gebruikers buiten het bestek van deze rapportage. De expertgroep heeft kennis genomen van een recente Amerikaanse analyse waarin PPI toevoeging bij oudere gebruikers (≥ 65 jaar) van laag gedoseerd ASA met een *gemiddeld risico* op hoge gastrointestinale bloedingen kosteneffectief bleek te zijn, wanneer voor de PPI kosten een OTC prijspeil werd gehanteerd⁶¹. Werden de PPI kosten daarentegen op prescriptie niveau gesteld, dan was alleen sprake van kosteneffectiviteit bij *hoog risico* gebruikers (Saini et al. 2008). De expertgroep acht het zeer wenselijk dat een dergelijke kosteneffectiviteitsanalyse voor de Nederlandse situatie wordt uitgevoerd en dat daarbij rekening wordt gehouden met de beperkingen van de Amerikaanse studie⁶² en met het gegeven dat de minimale kosten van een PPI behandeling in Nederland sterk afhankelijk zijn van de specifieke setting⁶³.

c) Strikte indicatiestelling

Ook een strikte indicatiestelling kan ertoe bijdragen dat de gastrointestinale risico's van laag gedoseerd ASA worden ingeperkt. Dit is extra belangrijk bij patiënten met een diverticulaire aandoening of eerdere lage bloeding in de voorgeschiedenis⁶⁴ alsook bij patiënten bij wie wordt overwogen om ASA te combineren met een OAC (Tabel 9) of met een tweede TAR (Tabel 14)^{65, a}.

^a Zie evenwel voor maagbescherming bij clopidogrel het naschrift op p.120.

Tabel 14 Indicaties voor combinaties van acetylsalicylzuur/carbasalaat (ASA) met clopidogrel of dipyridamol gedurende ≥ 1 maand*

Combinatie met clopidogrel	<p>Na percutane coronaire interventie (PCI)</p> <p>ACCP (Becker et al. 2008) Na PCI langdurig behandelen met laag gedoseerd ASA (graad 1A). Na PCI met plaatsing van bare metal stent, liever laag gedoseerd ASA plus clopidogrel dan alleen ASA (graad 1A). Als PCI met plaatsing van bare metal stent volgt op ACS, liever laag gedoseerd ASA plus clopidogrel dan alleen ASA gedurende 12 maanden (graad 1A). Na PCI met plaatsing van drug-eluting stent, laag gedoseerd ASA plus clopidogrel gedurende tenminste 12 maanden (graad 1A voor 3-4 maanden; graad 1B voor 4-12 maanden). Na 1 jaar, ASA plus clopidogrel voor onbepaalde tijd indien er geen bloedingen of intoleranties ontstaan (graad 2C). Overweeg drievoudige antitrombotische therapie, wanneer patiënten met stentplaatsing tegelijkertijd duidelijke indicatie voor OAC hebben (graad 2C). Overweeg om clopidogrel 4 weken voort te zetten na plaatsing van bare metal stent en 1 jaar na plaatsing van drug-eluting stent (graad 2C).</p> <p>ESC (Silber et al. 2005) Bij patiënten met stabiele coronairlijden max 100 mg ASA per dag (graad 1B). Na plaatsing van bare metal stent clopidogrel aan ASA toevoegen gedurende 3-4 weken (graad 1A). Toevoeging gedurende meer dan 4 weken is niet nodig tenzij er sprake is van brachytherapie (dan 12 maanden clopidogrel toevoegen) of van plaatsing van drug-eluting stent (dan 6-12 maanden clopidogrel toevoegen) (graad 1C).</p> <p>Overige informatie In CREDO studie was ASA + clopidogrel gedurende 12 maanden na PCI significant gunstiger dan deze combinatie gedurende 1 maand (Steinhubl et al. 2002). Aangezien in deze studie hoofdzakelijk patiënten met ACS werden geïncludeerd is niet zeker dat 12 maanden clopidogrel beter is dan 1 maand voor patiënten die PCI ondergaan voor stabiel coronairlijden (Anoniem 2008c). De optimale dosering voor chronische ASA behandeling na PCI is niet onderzocht maar na ACS is dosering > 100 mg per dag niet effectiever dan dosering van <100 mg per dag, terwijl er wel meer gastrointestinale bloedingen ontstaan (Peters et al. 2003). Bij overgevoeligheid voor ASA is clopidogrel een goed alternatief, maar dient bij een verhoogd risico op maagbloeding een PPI te worden toegevoegd (zie Tabel 13) (Anoniem 2008c). Volgens een recente richtlijn van de American College of Cardiology/American Heart Association/ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions bedraagt de minimale duur van clopidogrel toevoeging aan ASA na PCI 1 maand bij bare-metal stent, 3 maanden bij sirolimus-eluting stent en 6 maanden bij paclitaxel-eluting stent. Volgens deze richtlijn kan na plaatsing van drug-eluting stent worden overwogen om clopidogrel 12 maanden lang toe te voegen bij patiënten zonder hoog bloedingsrisico (King, III et al. 2008).</p>
	<p>Na acuut coronair syndroom (ACS)</p> <p>ACCP (Becker et al. 2008) Patiënten met ACS (met of zonder STE) voor onbepaalde tijd behandelen met laag gedoseerd ASA (graad 1A). Als ASA gecontraïndiceerd is of niet wordt verdragen behandelen met clopidogrel als monotherapie (graad 1A). ** Bij patiënten met symptomatisch coronairlijden laag gedoseerd ASA plus clopidogrel overwegen (graad 2B).</p> <p>Patiënten met NSTEMI ACS *** ACCP (Becker et al. 2008; Harrington et al. 2008) Clopidogrel gedurende 12 maanden aan ASA toevoegen (graad 1A). Wanneer patiënten na NSTEMI-ACS Coronaire Arterie Bypass Grafting (CABG) ondergaan, toevoeging van clopidogrel aan ASA gedurende 9-12 maanden overwegen (graad 2B).</p>

Patiënten met NSTEMI ACS * (vervolg vorige pagina)**

ESC (Bassand et al. 2007)

Alle patiënten zonder contra-indicatie voor ASA langdurig behandelen met laag gedoseerd ASA (graad I-A). Clopidogrel gedurende 12 maanden toevoegen tenzij excessief bloedingsrisico aanwezig is (graad I-A). Bij contra-indicatie voor ASA behandelen met clopidogrel (graad I-B). **

Patiënten met STEMI ACS (#)

ACCP (Becker et al. 2008; Goodman et al. 2008)

Clopidogrel gedurende max 28 dagen aan ASA toevoegen (graad 1A) Wanneer geen coronaire stent wordt geplaatst deze toevoeging voor max 1 jaar overwegen (graad 2B).

ESC (Van de Werf et al. 2003)

Laag gedoseerd ASA reduceert de kans op nieuw infarct en overlijden met 25%.

Overige informatie

Het bijwerkingenprofiel van clopidogrel is gunstiger dan dat van ASA (met name t.a.v. maagdarmlaedingen) en clopidogrel is in vergelijking met ASA iets effectiever m.b.t. chronische secundaire preventie (CAPRIE Steering Committee 1996). Vanwege de (veel) hogere kosten heeft clopidogrel ASA in de praktijk echter niet vervangen. Het middel is een alternatief als patiënten allergisch voor ASA zijn, maar geen alternatief voor ASA als er tijdens ASA therapie een maagdarmlaeding optreedt. **

Combinatie van ASA + clopidogrel wordt na ACS aanbevolen, ook al treden vaker ernstige bloedingen op, want combinatie voorkomt atherosclerotische complicaties en sterfte significant beter dan ASA alleen. In de recente CHARISMA trial was voortzetting van clopidogrel + ASA gedurende 28 maanden bij patiënten met manifeste cardiovasculaire aandoening of multiple risicofactoren niet effectiever dan ASA alleen, maar gaf deze combinatie wel een toename van het bloedingsrisico (Bhatt et al. 2006). Gezien deze CHARISMA studie clopidogrel + ASA niet langer dan 12 maanden combineren. Alleen bij patiënten met uitzonderlijk hoog risico op recidieven en/of complicaties kan dit worden overwogen (Anoniem 2008c). In CURE studie gaf clopidogrel + ASA bij patiënten met NSTEMI-ACS minder vaak cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarcten of cerebrovasculaire accidenten dan clopidogrel alleen (9.3% vs 11.4%) maar vaker ernstige bloedingen (3.7% vs 2.7%) (Yusuf et al. 2001).

Secundaire preventie TIA-herseneninfarct zonder potentiële cardiale emboliebron

ACCP (Albers et al. 2008)

TAR therapie aanbevolen (graad 1A). Liever TAR therapie dan OAC therapie (graad 1A). Liever 50-100 mg ASA per dag verdient dan hogere doses (graad 1B). Liever ASA plus dipyridamol met vertraagde afgifte dan ASA alleen (zie hieronder). Liever clopidogrel dan ASA alleen (graad 2B).

Voor patiënten die allergisch voor ASA zijn wordt clopidogrel aanbevolen (graad 1A).

Bij meeste patiënten moet langdurige toediening van ASA plus clopidogrel worden vermeden (graad 1B). Bij patiënten met recent myocardinfarct, ander acuut coronaire syndroom, of recent geplaatste coronaire stent wordt ASA plus clopidogrel wel aanbevolen (graad 1A). De therapieduur van deze TAR combinatie hangt af van de specifieke cardiale indicatie.

Overige informatie

In MATCH studie had ASA + clopidogrel bij hoogrisico patiënten met TIA of niet-invaliderend herseneninfarct geen beter effect op recidief herseneninfarct of hartinfarct dan clopidogrel alleen, terwijl significant vaker levensbedreigende bloedingen optraden in de combinatiegroep (2.6% versus 1.3%) (Diener et al. 2004).

Volgens meta-analyse van gerandomiseerde studies naar de preventieve werking van ASA op myocardinfarct, cerebrovasculair accident en overlijden bij hoog-risicopatiënten ligt meest effectieve dosering voor alle vasculaire patiënten tussen 75 en 150 mg ASA per dag en zijn hogere doses op langere termijn niet effectiever (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Gezien de European Stroke Prevention Study (ESPS 2) kan zelfs 50 mg ASA per dag voldoende zijn (Diener et al. 1996). Gezien gering verschil in effectiviteit tussen ASA en clopidogrel (CAPRIE Steering Committee 1996) en de hoge prijs van clopidogrel is dit laatste middel niet eerste keus voor profylaxe van patiënten met herseneninfarct. Er bestaat alleen een indicatie voor clopidogrel bij patiënten die bekend zijn met een contra-indicatie voor ASA (bijvoorbeeld ASA allergie) (Anoniem 2008c) **

ASA + dipyridamol	<p>Na coronaire arterie bypass grafting (CABG)</p> <p>ACCP (Becker et al. 2008) Bij patiënten die CABG ondergaan wordt toevoeging van dipyridamol aan ASA ontraden (graad 1A).</p>
	<p>Secundaire preventie TIA-herseneninfarct zonder potentiële cardiale emboliebron</p> <p>ACCP (Albers et al. 2008) Liever ASA plus dipyridamol met vertraagde afgifte dan ASA alleen (graad 1A).</p> <p>Overige informatie ASA + dipyridamol met vertraagde afgifte krijgt ook elders de voorkeur omdat deze beter beschermt tegen vasculaire complicaties dan ASA alleen (Wiersma and Werkgroep TIA 2006; Van der Worp and van 2007). In de ESPRIT studie trad het primaire eindpunt (vasculaire sterfte, niet fataal herseneninfarct, niet fataal hartinfarct of ernstige bloeding) op bij 13% van de patiënten die ASA + dipyridamol met vertraagde afgifte gebruikten tegenover 16% bij de ASA gebruikers, wat overeenkwam met een absolute risicoreductie van 1% per jaar (Halke et al. 2006).</p>

- * Deze Tabel was aanvankelijk gebaseerd op de CBO Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Venueuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose uit 2006 (Anoniem 2006a), die nauw aansloot bij de 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy van de American College of Chest Physicians (ACCP) uit 2004. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie heeft ons erop geattendeerd dat deze CBO/ACCP aanbevelingen niet altijd congruent zijn met de Richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC). Om deze reden zijn de ACCP en ESC aanbevelingen beide in deze Tabel opgenomen. De herziene CBO Conceptrichtlijn uit 2008 baseert zich nog steeds op de 7th ACCP Conference uit 2004 (Anoniem 2008c), maar in Tabel 14 is voorrang gegeven aan de onlangs verschenen 8ste editie van de ACCP Guidelines.
- ** NSTE-ACS = Non-ST-segment Elevatie Acut Coronair Syndroom, d.w.z. angineuze klachten zonder elevatie van ST-segmenten op ECG (dit komt grotendeels overeen met de minder precieze diagnoses 'onstabiele angina pectoris' en 'dreigend hartinfarct'). STE-ACS = Acut Coronair Syndroom met elevatie van ST-segmenten, d.w.z. grotendeels overeenkomend met de minder precieze diagnose 'acut hartinfarct'.
- *** Clopidogrel is echter geen alternatief voor ASA als er tijdens een ASA therapie een maagdarmlaeding is opgetreden. Uit de studies in Tabel 13 blijkt dat patiënten met een eerdere gastrointestinale complicatie tijdens laag gedoseerd ASA gebruik beter af zijn met ASA plus PPI dan met clopidogrel zonder PPI.

d) ASA minder vrij verkrijgbaar

In de HARM studie werd één geval van een bloedig cerebrovasculair accident toegeschreven aan een ASA product dat de patiënt in de handverkoop had aangeschaft. De wenselijkheid om vrij verkrijgbare ASA producten de 'Uitsluitend Apotheek' (UA) status te geven wordt nader toegelicht in sectie 3.4.4.

e) Verlaging van de ASA dosering

De expertgroep heeft een suggestie in de literatuur om ASA voor te schrijven in doseringen lager dan 100 mg per dag (Lanas and Scheiman 2007) niet overgenomen aangezien de effectiviteit van deze maatregel onzeker is (zie hierboven) en niet kan worden uitgesloten dat het klinisch relevante probleem van ASA resistentie hierdoor zou kunnen toenemen (Pamukcu 2007; Bode-Boger et al. 1998).

3.4 Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

3.4.1 Omschrijving

Gastrointestinale bijwerkingen van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) variëren in ernst van bovenbuikklachten (zoals misselijkheid, zuurbranden en buikpijn) tot evidente ernstige maagdarmlucera die gepaard gaan met een perforatie, obstructie en/of bloeding (hier verder afgekort als PUOB's). De relatie tussen de niet-ernstige klachten en het ontstaan van ernstige complicaties is beperkt. Hoewel NSAID's gewoonlijk in het begin van de behandeling lokale effecten kunnen veroorzaken berusten de ernstige gastrointestinale bijwerkingen vooral op remming van het enzym cyclooxygenase (COX). Hierdoor wordt de synthese van prostaglandinen onderdrukt, wat er toe leidt dat de beschermende functie van het maagdarmslijmvlies afneemt. Tevens kunnen niet-selectieve NSAID's de bloedingstijd verlengen door een trombocytenuitremmend effect. Aangezien de remming van

de prostaglandinesynthese een systemisch effect is, kunnen NSAID's hun ernstige gastrointestinale bijwerkingen ook bij niet-orale toediening ontplooiën (Anoniem 2003a; Van Loenen 2007). Het gewenste ontstekingsremmende effect van NSAID's berust vooral op remming van het enzym COX-2, terwijl de gastrointestinale schade ontstaat door remming van het enzym COX-1. Om deze reden is men op zoek gegaan naar COX-2-selectieve middelen. Dit heeft enerzijds geleid tot de ontdekking dat sommige stoffen binnen de bestaande groep NSAID's (zoals meloxicam en nabumeton) COX-2 *in vitro* meer selectief remmen dan andere en anderzijds tot de ontwikkeling van nieuwe selectieve COX-2 remmers (zoals rofecoxib en celecoxib). Uiteindelijk gaat het echter niet om de mate van *in vitro* gemeten COX-2 selectiviteit, maar om de mate van gastrointestinale veiligheid in de praktijk. Dit laatste is voor nabumeton en meloxicam nog niet voldoende onderbouwd (Anoniem 2003a; van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007; Van Loenen 2007). Voor de selectieve COX-2 remmers zijn grote dubbel-blind gerandomiseerde onderzoeken met als eindpunt ernstige gastrointestinale complicaties wel beschikbaar⁶⁶. Deze studies hebben als beperking dat zij onvoldoende inzicht geven in de gevolgen voor hoog-risicopatiënten (d.w.z. patiënten met een grote kans op PUOB's) (Van Loenen 2007) alsook in de gastrointestinale veiligheid op de lange termijn (van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007).

3.4.2 Epidemiologie

Volgens een meta-analyse van 16 trials waarin NSAID's werden vergeleken met placebo lopen NSAID-gebruikers een relatief risico (RR) van 5.4 [1.8-16.1] op PUOB's. Dezelfde auteurs berekenden uit 9 cohort studies een RR van 2.7 [2.1-3.5] en uit 23 casus-controle studies een RR van 3.0 [2.5-3.7] (Ofman et al. 2002). Vijf tot tien procent van de PUOB's is fataal (van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007). Voor Nederland is op basis van de PHARMO-database becijferd dat er in het jaar 2000 2823 NSAID-gerelateerde ziekenhuisopnamen waren, waarbij 165 patiënten overleden⁶⁷ (Anoniem 2003a). Recente observationele studies naar het risico op hoge gastrointestinale complicaties bij verschillende typen NSAID's zijn samengevat in Tabel 15. Deze studies bevestigen niet alleen het risicoverhogend effect van conventionele NSAID's, maar laten zien dat ook meloxicam, nabumeton en COX-2 remmers een verhoogd risico kunnen geven. Er is echter ook beschreven dat gebruikers van COX-2 remmers vaker gastrointestinale risicofactoren hebben dan gebruikers van conventionele NSAID's (Moride et al. 2005) en dat het risico op gastrointestinale bloedingen wel lager is dan bij niet-selectieve NSAID's, wanneer voor deze 'channelling' wordt gecorrigeerd (MacDonald et al. 2003). Belangrijk is dat gelijktijdig gebruik van laag gedoseerd ASA de gastrointestinale voordelen van de COX-2 remmers grotendeels teniet lijkt te doen (zie sectie 3.3).

Tabel 15 Recente observationele studies naar het verband tussen hoge gastrointestinale complicaties en het gebruik van verschillende typen NSAID

Studie (GI eindpunt) *	Typen NSAID	RR [95% BI]
(Laporte et al. 2004) (Hoge GI bloedingen)	Aceclofenac	1.4 [0.6 - 3.3]
	Dexketoprofen	4.9 [1.7 - 13.9]
	Meloxicam	5.7 [2.2 - 15.0]
	Nimesulide	3.2 [1.9 - 5.6]
	Celecoxib	0.3 [0.03- 4.1]
	Rofecoxib	7.2 [2.3 -23.0]
(Ashworth et al. 2005) (GI bloedingen)	Diclofenac + misoprostol (comb.prod.)	Ref.
	Naproxen	7.9 [3.9-15.9]
	Nabumeton	2.6 [1.0- 6.6]
	Diclofenac + los cytoprotectivum	6.8 [3.5-13.4]
(Hippisley-Cox, Coupland, and Logan 2005) (GI bloedingen, perforaties, chirurgie)	Ibuprofen	1.6 [1.4- 1.8]
	Diclofenac	2.1 [1.8- 2.4]
	Naproxen	2.0 [1.5- 2.6]
	Rofecoxib	1.8 [1.4- 2.3]
	Celecoxib	1.3 [0.9- 1.7]

Studie (GI eindpunt) *	Typen NSAID	RR [95% BI]
(Lanas et al. 2006)	Niet-selectieve NSAID's	5.3 [4.5- 6.2]
(Hoge GI bloedingen)	Rofecoxib	2.1 [1.1- 4.0]
	Celecoxib	1.0 [0.4- 2.1]
(García Rodríguez and Barreales 2007)	Niet-selectieve NSAID's	3.7 [3.1- 4.3]
(Hoge GI bloedingen, perforaties)	- Met halfwaardetijd \geq 12 uur **	4.5 [3.3- 6.2]
	- met vertraagde afgifte	6.5 [4.7- 8.9]
	COX-2 remmers	2.6 [1.9- 3.6]

* Wanneer studies analyseerden op meer dan één eindpunt is hier gekozen voor het meest ernstige eindpunt; GI = gastrointestinaal

** Hiertoe werden onder meer naproxen, piroxicam, sulindac, meloxicam en nabumeton gerekend

Gebruikers van conventionele NSAID's lopen niet alleen een verhoogd risico op hoge gastrointestinale complicaties maar ook op lage gastrointestinale bloedingen (van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007). Volgens een recent overzicht blijkt uit 6 van de 8 casus-controle studies hiernaar een relatief risico dat meestal tussen 1.9 [1.2-3.1] en 3.8 [1.8-7.9] ligt met een uitschieter naar boven van 18.4 [5.1-66.2] (Laine et al. 2006).

Grote observationele studies naar het risico van lage bloedingen bij COX-2 remmer gebruikers zijn nog niet voorhanden. Gerandomiseerde vergelijkende studies naar coxibs versus conventionele NSAID's hebben tot dusverre tegenstrijdige resultaten opgeleverd⁶⁸.

3.4.3 Risicofactoren

Tabel 16 geeft een overzicht van risicofactoren waarvan aannemelijk is dat zij op onafhankelijke wijze de kans op hoge gastrointestinale complicaties (maagbloedingen en perforaties) bij NSAID-gebruikers verhogen. Behalve OAC's, TAR's, corticosteroiden en SSRI's moet ook spironolacton worden gerekend tot de geneesmiddelen die de gastrointestinale risico's van NSAID's kunnen versterken (Tabel 12).

Tabel 16 Aannemelijke risicofactoren voor hoge gastrointestinale (GI) complicaties, zoals bloedend ulcus en maagperforatie, bij NSAID gebruikers *

Aannemelijke Risicofactor	OR _{adj} /RR _{adj} [95% BI] **	Opmerkingen
Hoge dosering	1.4 [1.0-2.0]	Voor dubbele van maximale dosering (tov maximale dosering)
Gebruik van meer dan één NSAID	Var 7.8 tot 11.0	
Therapieduur		Er is weinig reden om aan te nemen dat kans op GI complicaties afneemt naarmate NSAID langer wordt gebruikt.
Hogere leeftijd	1.04 [1.02-1.06]	Per jaar leeftijdsstijging
GI ulcera/complicaties in anamnese	Var 1.6 tot 2.5	
<i>Helicobacter pylori</i> infectie		Definitieve conclusie hierover kan echter nog niet worden getrokken (Anoniem 2003a; Zullo et al. 2007)
Diabetes	3.1 [1.2-4.3]	
Hartfalen	5.9 [2.3-13.1]	
Ernstige invaliderende reumatoïde artritis	1.3 [1.0-1.7]	
Gelijktijdig gebruik oraal anticoagulans	3.8 [1.9-7.8]	
Gelijktijdig gebruik ASA	1.9 [1.2-2.8]	
Gelijktijdig gebruik oraal corticosteroid	Var 1.8 tot 4.4	
Gelijktijdig gebruik SSRI	Var 2.8 tot 4.6	

* Tenzij anders vermeld ontleend aan de CBO Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade (Anoniem 2003a).

** Var = variërend van

Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van hoge gastrointestinale complicaties bij gebruik van selectieve COX-2 remmers zijn samengevat in Tabel 17. Een vergelijking met Tabel 16 maakt aannemelijk dat er duidelijke parallellen zijn met de risicofactoren bij niet-selectieve NSAID's⁶⁹. Gegevens over het risico van selectieve COX-2 remmers in combinatie met een oraal corticosteroid of SSRI zijn nog schaars. In een observationele studie was het risico van een COX-2 remmer plus een SSRI vergeleken

met dat van een COX-2 remmer zonder SSRI wel verhoogd maar niet significant [OR_{adj} 1.3; 0.7-2.5] (Helin-Salmivaara et al. 2007).

Tabel 17 Mogelijke risicofactoren voor hoge gastrointestinale complicaties bij gebruikers van selectieve COX-2 remmers (Zullo et al. 2007) *

Potentiële Risicofactor	Opmerkingen
Therapie duur	In celecoxib arm van CLASS studie was aantal GI complicaties in tweede 6 studiem maanden niet beduidend lager dan in eerste 6 studiem maanden (Juni, Rutjes, and Dieppe 2002). Met andere woorden, het risico op een GI complicatie neemt toe als de therapie duur toeneemt.
Hogere leeftijd	$HR_{adj} = 3.2$ [1.4-7.2] voor patiënten ≥ 65 jaar in TARGET studie naar lumiracoxib (Hawkey et al. 2007)
Bloedend GI ulcus in anamnese	In RCT bij <i>Helicobacter</i> negatieve patiënten met geheelde ulcusbloeding in anamnese was bij 5% van de celecoxib gebruikers binnen 6 maanden wederom een bloedend ulcus ontstaan (Chan et al. 2002).
Gelijktijdig gebruik van oraal anticoagulans	In casus-controle analyse van hoge GI bloedingen bij oudere warfarine gebruikers gaf gelijktijdig gebruik van COX-2 remmer een vergelijkbare risicostijging als het gebruik van een niet-selectieve NSAID (Battistella et al. 2005)
Gelijktijdig gebruik van ASA of niet-selectieve NSAID	zie Tabel 10

* GI = gastrointestinaal; RCT = Randomized Controlled Trial

3.4.4 Risicoreducerende strategieën

De conclusies van de CBO Richtlijn NSAID-Gebruik en Preventie van Maagschade t.a.v de effectiviteit van verschillende preventieve strategieën zijn samengevat in Tabel 18⁷⁰ (Anoniem 2003a).

Tabel 18 Effectiviteit van preventieve strategieën volgens de CBO Richtlijn NSAID-Gebruik en Preventie van Maagschade (Anoniem 2003a)

Strategie	Conclusies
<i>Helicobacter pylori</i> eradica tie	<ul style="list-style-type: none"> - Het is aannemelijk dat eradica tie voorafgaand aan NSAID-gebruik de kans op ulcera en complicaties daarvan vermindert* - Er zijn aanwijzingen dat na eradica tie een verhoogd risico op maagulcera tie tijdens NSAID-gebruik blijft bestaan
Toevoeging van antacidum of sucralfaat	- Er zijn geen aanwijzingen dat algeldraat en sucralfaat werkzaam zijn
Toevoeging van H ₂ -receptorantagonist	<ul style="list-style-type: none"> - Ranitidine en famotidine zijn in standaarddosering onvoldoende effectief - Een dubbele dosering ranitidine (300mg 2x per dag) is in endoscopische studies wel effectief gebleken ter preventie van zowel maag- als duodenumulcera⁷¹.
Toevoeging van protonpomp remmer	- Omeprazol (20mg), lansoprazol (15mg) en pantoprazol (40mg) verminderen het risico op endoscopische ulcera
Toevoeging van misoprostol	<ul style="list-style-type: none"> - 400-800µg per dag vermindert het risico op endoscopische ulcera - 800µg per dag vermindert het risico op GI ulcuscomplicaties (perfora tie, obstructie, bloeding) - Alle doseringen geven meer diarree dan placebo en bij 800µg stoppen meer patiënten dan bij placebo⁷²
Vervanging door meloxicam of Nabumeton	- Er is geen onderzoek van voldoende omvang en duur op klinische eindpunten
Vervanging door selectieve COX-2 remmer	- Kleinere kans op klinisch relevante maagulcera is bewezen voor rofecoxib en aannemelijk voor celecoxib

* Zie voor nadere informa tie sec tie 3.4.4 (sub a).

Tabel 19 geeft aan in welke gevallen de CBO Richtlijn het *nemen* dan wel *overwegen* van preventieve maatregelen aanbeveelt. De expertgroep onderschrijft het CBO standpunt inzake het *nemen* van preventieve maatregelen⁷³, maar heeft de CBO aanbevelingen inzake het *overwegen* van preventieve maatregelen geherformuleerd, omdat het *overwegen* van maagbescherming in de praktijk moeilijk kan worden gecontroleerd. In plaats hiervan heeft de expertgroep de CBO waarschuwing voor het gestegen risico bij aanwezigheid van meer risicofactoren (omdat deze cumulatief werken) omgezet in een concrete aanbeveling om maagbescherming toe te voegen bij gebruikers van 60-70 jaar,⁷⁴ wanneer deze:

- langdurig een hoge NSAID dosering moeten gebruiken;
- gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, ASA, clopidogrel, oraal corticosteroïd, SSRI, spironolacton);
- ernstige comorbiditeit hebben (zoals invaliderende reuma, hartfalen en diabetes mellitus).

Tabel 19 Aanbevelingen in de CBO Richtlijn NSAID-Gebruik en Preventie van Maagschade (Anoniem 2003a)

Neem preventieve maatregelen bij	Overweeg preventieve maatregelen bij
<ul style="list-style-type: none"> - voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan; - leeftijd boven 70 jaar; - onbehandelde <i>H. pylori</i>-infectie in het kader van ulcuslijden. 	<ul style="list-style-type: none"> - leeftijd 60-70 jaar - gebruik van anticoagulans of ASA - ernstige invaliderende reumatoïde artritis - hartfalen of diabetes - hoge NSAID dosering - gebruik van een corticosteroïde - gebruik van een SSRI

* De genoemde risicofactoren werken cumulatief, dus het risico stijgt als er meerdere aanwezig zijn..

a) Eradicatie van Helicobacter pylori

De beschikbare trials naar het nut van *Helicobacter* eradicatie bij NSAID-gebruikers laten wisselende resultaten zien. Positieve resultaten zijn tot dusverre alleen gevonden bij patiënten die niet eerder met een NSAID waren behandeld⁷⁵. In overeenstemming hiermee acht de CBO-Richtlijn NSAID-Gebruik en Preventie van Maagschade (Anoniem 2003a) aannemelijk dat *Helicobacter* eradicatie de kans op ulcera en complicaties vermindert, wanneer deze eradicatie vóór de start van een NSAID therapie plaatsvindt. Het risico op een NSAID-ulcus moet echter ook na een succesvolle eradicatie als verhoogd worden beschouwd.

b) Toevoeging van maagbescherming

Bij risicopatiënten (Tabel 19) is het zinvol om adequate maagbescherming (zoals een protonpompremmer in standaarddosering) toe te voegen (Anoniem 2003a) ook wanneer het NSAID kortdurend of intermitterend wordt gebruikt⁷⁶. Het is belangrijk dat het maagbeschermend middel voldoende trouw wordt ingenomen⁷⁷ en dat het middel niet wordt gecontinueerd, wanneer het NSAID weer wordt gestaakt (Sturkenboom et al. 2003).

c) Strikte indicatiestelling van het NSAID

Bij het afwegen van de verwachte voordelen van een NSAID tegen de mogelijke risico's moet men niet alleen de kans op gastrointestinale schade meewegen, maar ook het risico dat nierinsufficiëntie en hartfalen kunnen optreden (zie secties 4.5 en 4.6).

Indien mogelijk wordt gekozen voor een andere vorm van pijnstilling (zoals paracetamol).

d) Vervanging door selectieve COX-2 remmer

Wanneer er geen risicofactoren zijn die de kans op een PUOB t.g.v. NSAID gebruik vergroten (Tabel 16), is er geen aanleiding om in plaats van een niet-selectieve NSAID een selectieve COX-2 remmer voor te schrijven. De gastrointestinale risico's van selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's in algemene patiëntenpopulaties zijn vergeleken in de Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) (Schnitzer et al. 2004) en in een analyse van drie samengevoegde gerandomiseerde trials (MEDAL, EDGE en EDGE II) (Cannon et al. 2006). Een significant verschil t.a.v. het

optreden van PUOB's werd alleen in de TARGET trial gevonden en dan nog alleen voor patiënten die niet gelijktijdig ASA gebruikten⁷⁸.

Uit deze vergelijkende onderzoeken komen geen specifieke gegevens naar voren over patiënten die om een andere reden dan ASA-gebruik een grote kans op gastrointestinale complicaties liepen (Van Loenen 2007). Er zijn echter verschillende trials uitgevoerd, waarin selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's rechtstreeks met elkaar werden vergeleken bij patiënten die eerder een gastrointestinale ulcuscomplicatie tijdens NSAID gebruik hadden ontwikkeld. Volgens deze onderzoeken is een selectieve COX-2 remmer zonder protonpompremmer bij deze risicopatiënten niet wezenlijk veiliger dan een niet-selectieve NSAID met een protonpompremmer. Wel is in één recente trial gevonden dat een selectieve COX-2 remmer met een protonpompremmer (in dubbele dosering) veiliger was dan een selectieve COX-2 remmer zonder protonpompremmer⁷⁹. De combinatie van een selectieve COX-2 remmer met een protonpompremmer in dubbele dosering lijkt dan ook het overwegen waard, wanneer een patiënt eerder ondanks adequate maagbescherming een of meer gastrointestinale ulcuscomplicaties tijdens NSAID gebruik heeft doorgemaakt en verdere alternatieven (zoals het vervangen door paracetamol of het staken van een interacterend geneesmiddel) ontbreken⁸⁰.

Een belangrijk nieuw element bij de afweging of een selectieve COX-2 remmer moet worden gegeven in plaats van een conventionele NSAID zijn recente gegevens over de cardiovasculaire risico's van beide typen ontstekingsremmers, die worden bepaald door (Anonymous 2006b; van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007):

- Cardiorenale effecten (hypertensie, hartfalen, oedeem). Deze kunnen bij alle NSAID's optreden, zijn dosisafhankelijk en kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de cardiovasculaire risico's van NSAID's op de lange termijn⁸¹.
- Trombotische effecten, waarbij vooral de aandacht vooral uitgaat naar de kans op een myocardinfarct⁸².

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas (dat zich weer baseert op de European Medicines Agency (Anonymous 2006b)) zijn de cardiovasculaire risico's van selectieve COX-2 remmers zodanig dat deze niet meer mogen worden voorgeschreven aan patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifere arterieel vaatlijden. Bovendien moet hun toepassing bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden (Van Loenen 2007).

Het is echter maar de vraag, in hoeverre cardiovasculaire risicopatiënten beter af zijn met een niet-selectieve NSAID. Er komen immers steeds meer aanwijzingen dat ook hoog gedoseerde conventionele NSAID's een verhoogd risico op trombotische effecten kunnen geven⁸³.

De aanbeveling om zo kort en laag mogelijk voor te schrijven bij cardiovasculaire risicopatiënten geldt daarom eveneens voor conventionele NSAID's⁸⁴ (Anonymous 2006b; van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007).

Als een NSAID-gerelateerd bloedend ulcus is ontstaan blijft het risico op een recidief na heling van het ulcus verhoogd, ook wanneer een PPI aan het NSAID wordt toegevoegd of wanneer het NSAID wordt vervangen door een selectieve COX-2 remmer⁸⁵. Gegevens over het combineren van een COX-2 remmer met een protonpompremmer bij risicopatiënten zijn nog beperkt⁸⁶.

e) NSAID's en ASA minder vrij verkrijgbaar

Zelfzorgmiddelen met een NSAID of ASA kunnen niet alleen gastrointestinale en andere bloedingen veroorzaken (dit hoofdstuk), maar kunnen ook leiden tot nierinsufficiëntie (zie sectie 4.5) en tot het verergeren van hartfalen (zie sectie 4.6) of astma. Bovendien bestaat het risico dat ibuprofen de trombocytanaggregatieremmende werking van ASA kan verminderen (Tabel 12).

Uit observationele studies blijkt dat vrij verkrijgbare NSAID producten een gering risico op ernstige gastrointestinale complicaties geven, wanneer gebruikers zonder verhoogd risico deze middelen incidenteel toepassen in een lage dosering. Het risico kan echter beduidend stijgen, wanneer er sprake is van een hoog risico gebruiker (Tabel 16) en/of een hoge dosering gedurende langere tijd (Fries and Bruce 2003; Tarone, Blot, and McLaughlin 2004; Lewis et al. 2005; Biskupiak et al. 2006). Dit roept de vraag op, in hoeverre gebruikers van zelfzorgmiddelen zelf afdoende kunnen bepalen of hun individuele risico op ernstige gastrointestinale complicaties verwaarloosbaar klein zal zijn. In een recent Frans onderzoek naar het gebruik van ibuprofen als zelfzorgmiddel was bij 12% van de gebruikers

sprake van een contra-indicatie voor ibuprofen en had 38% voorafgaand aan het ibuprofen gebruik eerst een arts had moeten raadplegen (Pigeon et al. 2006).

In het HARM onderzoek werd geen strikt onderscheid gemaakt tussen zelfzorgmiddelen versus middelen op recept, maar is wel vastgelegd of de patiënt het NSAID of ASA wel of niet 'op eigen initiatief' had ingenomen. Zulke casus behoeven niet perse het gebruik van een zelfzorgmiddel te betreffen (het middel zou immers ook een bewaard restant van een eerder recept geweest kunnen zijn of zou verkregen kunnen zijn van de omgeving). In totaal werden 10 NSAID of ASA gevallen 'op eigen initiatief' gezien:

- 4x was er sprake van een UR product (3x diclofenac en 1x 600mg ibuprofen; 1 van deze casus werd door de HARM-onderzoekers evenwel als niet vermijdbaar beoordeeld);
- 3x werd gedocumenteerd dat het om een zelfzorgmiddel ging (2x ASA en 1x ibuprofen);
- 3x is niet voldoende duidelijk of er sprake is geweest van zelfzorg dan wel van een eerder op recept verkregen NSAID (2x ibuprofen en 1x naproxen).

Dit betekent enerzijds dat er meer aandacht moet komen voor het gebruik op eigen initiatief van NSAID's die eerder op recept werden verkregen (3/332 oftewel 0.9% van de potentieel vermijdbare casus). Anderzijds is er bij minimaal 3 (0.9%) en maximaal 6 (1.8%) van de 332 potentieel vermijdbare casus sprake geweest van zelfzorg met een NSAID of ASA. Op een totaal van 16.000 potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen per jaar corresponderen deze percentages met 144 resp. 288 gevallen per jaar.

De expertgroep is dan ook van mening dat naast de preventieve maatregelen die per patiënt kunnen worden genomen, het ook zinvol is om de thans vrij verkrijgbare NSAID en ASA producten een 'Uitsluitend Apotheek' (UA) status te geven⁸⁷. Zij benadrukt hierbij dat een dergelijke wijziging alleen effectief zal zijn, wanneer de apothekers zulke middelen gaan behandelen, zoals zij thans met UR geneesmiddelen omgaan, d.w.z.

- iedere aflevering op naam van de gebruiker (d.w.z. voorzien van een persoonlijk etiket), zodat de gebruiker weet dat het afgeleverde middel uitsluitend voor hem/haarzelf is bedoeld.
- invoer van iedere UA aflevering in het apotheekrecord van de desbetreffende gebruiker, zodat het middel consequent kan worden meegenomen in de medicatiebewaking.

3.5 Aanbevelingen m.b.t. bloedingen

Bloedingen (sectie 3)

-
- Aanbeveling 7** Antithrombotica worden uitsluitend op strikte indicatiestelling voorgeschreven. De behandelaar legt de indicatiestelling vast en geeft deze samen met de beoogde therapieduur door aan de patiënt en aan de andere zorgverleners die direct bij de zorg voor de desbetreffende patiënt zijn betrokken. Deze algemene aanbeveling geldt in het bijzonder als patiënten:
- a eerder tijdens het gebruik van een antithromboticum een bloeding hebben gekregen;
 - b een OAC/TAR combinatie of TAR/TAR combinatie gaan gebruiken, aangezien deze een verhoogd risico op bloedingen geven.
- Het verdient aanbeveling dat de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie Tabellen 9 en 14 van deze rapportage verder uitwerken tot evidence-based standpunten over het al dan niet aanvaardbaar zijn van de verschillende indicaties voor combinatie-therapieën en hierbij specificeren hoe lang zo'n combinatiebehandeling mag worden voortgezet. Deze standpunten worden regelmatig aangepast aan de nieuwe inzichten die hierover in de literatuur verschijnen.

Bloedingen t.g.v. orale anticoagulantia (sectie 3.2)

-
- Aanbeveling 8** De behandelaar weegt bij het starten van een OAC therapie mee, welke kans er bestaat op onregelmatig gebruik (bijv. bij verminderde cognitie of overmatig alcoholgebruik).

Aanbeveling 9 OAC gebruikers die eerder een bloeding hebben gehad of bij wie de INR instabiel is met meerdere uitschieters naar boven worden extra zorgvuldig gemonitord op signalen van te sterke ontstolling. De arts die een ernstige bloeding constateert geeft dit rechtstreeks (dus niet via de patiënt) door aan de andere zorgverleners die bij de farmaceutische zorg voor de patiënt zijn betrokken (inclusief de trombosedienst). De arts geeft bovendien aan de trombosedienst door wanneer de comorbiditeit zodanig verandert dat extra controles van de INR wenselijk zijn (als diabetes ontregelt of hartfalen erger wordt). De trombosedienst licht op haar beurt de andere zorgverleners in wanneer de INR instabiel is en (on) regelmatig doorschiet naar waarden ≥ 6 .

Aanbeveling 10 Wanneer een OAC gebruiker start met een geneesmiddel dat een farmacokinetische interactie met OAC's geeft (Tabel 7) meldt de apotheker dit rechtstreeks aan de trombosedienst en laat deze het doorgeven niet over aan de patiënt. Aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol tot een aanzienlijke INR stijging kan leiden en vervanging van co-trimoxazol door een ander antibacterieel middel bijna altijd mogelijk is, wordt co-trimoxazol voor meerdaags gebruik niet langer aan OAC gebruikers voorgeschreven en afgeleverd.^a Wanneer een voorschrijver bij een OAC gebruiker een geneesmiddel staakt dat een sterke farmacokinetische interactie geeft met het OAC (Tabel 7) geeft de voorschrijver dit via een stoprecept door aan de afleverende apotheker die op zijn beurt de trombosedienst hierover inlicht. Apotheeksystemen gaan stelselmatig signaleren wanneer een antibioticum wordt voorgeschreven aan een OAC gebruiker. De apotheker meldt dit rechtstreeks aan de trombosedienst en laat het doorgeven niet over aan de patiënt.

Aanbeveling 11 VKORC1 genotypering (en bij acenocoumarol ook CYP2C9 genotypering) kunnen als diagnostisch hulpmiddel worden overwogen, wanneer de INR-waarden bij een gebruikelijke dosering ongebruikelijk hoog zijn of wanneer de OAC dosering bij een individuele gebruiker ongebruikelijk laag uitvalt.

Aanbeveling 12 OAC gebruikers worden goed geïnformeerd over het omgaan met de risico's van intercurrente ziekten en veranderingen in leefstijl of voeding (Tabel 6). Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan. Zelfmanagement door OAC gebruikers verdient aanbeveling bij die gebruikers, die na een zorgvuldige selectie, educatie en training in staat zijn om dit zelfmanagement naar behoren uit te voeren.

Bloedingen t.g.v. acetylsalicylzuur/carbasalaat (sectie 3.3) en NSAID's (sectie 3.4)

Aanbeveling 13 NSAID's worden indien mogelijk vermeden en het voorschrijven van laag gedoseerd ASA of clopidogrel wordt zorgvuldig afgewogen als patiënten:

- ouder dan 70 jaar zijn;
- een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben;
- een diverticulaire aandoening hebben of een lage gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben;
- door toevoeging van het NSAID of ASA een hoge NSAID dosering, verschillende NSAID's naast elkaar of een NSAID plus laag-gedoseerd ASA zouden gaan gebruiken;
- gelijktijdig worden behandeld met een oraal anticoagulans, selectieve COX-2 remmer, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton;
- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes hebben.

^a Naschrift: deze aanbeveling geldt niet voor de toepassing van co-trimoxazol bij HIV-geïnfecteerde patiënten.

³ Gastrointestinale en andere bloedingen

Aanbeveling 14 Adequate maagbescherming⁵⁶ is noodzakelijk bij NSAID-gebruikers die:

- a een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis hebben;
- b ouder zijn dan 70 jaar;
- c 60-70 jaar zijn en bovendien:
 - langdurig een hoge NSAID dosering moeten gebruiken;
 - gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, ASA, clopidogrel^b, oraal corticosteroid, SSRI, spironolacton);
 - ernstige comorbiditeit hebben (zoals invaliderende reuma, hartfalen en diabetes mellitus).

Het verdient aanbeveling om de kosteneffectiviteit van bovenstaande maatregelen die op klinische gronden worden aanbevolen nader te analyseren.

Men dient zich te realiseren dat lage gastrointestinale complicaties niet voorkomen kunnen worden door maagbescherming toe te voegen.

Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen t.g.v. een NSAID worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan.

Aanbeveling 15 Adequate maagbescherming⁵⁶ is noodzakelijk bij ASA-gebruikers die

- a 60 jaar of ouder zijn en een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis hebben;
- b 70 jaar of ouder zijn en gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, clopidogrel^b, NSAID, oraal corticosteroid, SSRI, spironolacton);
- c 80 jaar of ouder zijn.

Dezelfde aanbevelingen gelden voorzichtigheidshalve ook voor clopidogrel.^b

Het verdient aanbeveling om de kosteneffectiviteit van bovenstaande maatregelen (die op klinische gronden worden aanbevolen) nader te analyseren.

Men dient zich te realiseren dat lage gastrointestinale complicaties en bloedingen buiten het maag-darmkanaal niet voorkomen kunnen worden door maagbescherming toe te voegen.

Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen t.g.v. een TAR worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan.

Aanbeveling 16 Wanneer een maagbeschermend middel wordt toegevoegd om de kans op gastrointestinale complicaties van een NSAID of TAR te verminderen lichten de voorschrijver en de apotheker de patiënt voor over het belang van een goede therapietrouw.

Wanneer het NSAID of TAR product wordt gestopt, wordt het maagbeschermend middel eveneens gestaakt.

Aanbeveling 17 Wanneer een NSAID of TAR wordt gestart bij patiënten met een doorgemaakt ulcuslijden (d.w.z. in combinatie met een PPI), worden deze zo spoedig mogelijk op *Helicobacter* getest en zo nodig behandeld, als zij niet eerder zijn getest en ook niet eerder eradicatietherapie hebben gekregen.

Aanbeveling 18 Wanneer *Helicobacter* negatieve ASA-gebruikers eerder een gastrointestinale complicatie tijdens ASA therapie hebben ontwikkeld heeft de toevoeging van een protonpompremmer (PPI) de voorkeur boven de omzetting op clopidogrel zonder PPI.

^b De aanbeveling om niet alleen ASA gebruikers maar ook clopidogrel gebruikers adequate maagbescherming te geven wanneer zij tot een van de genoemde risicogroepen behoren moet worden gemitigeerd (zie Naschrift op p.120).

Aanbeveling 19 Wanneer een selectieve COX-2 remmer wordt gecombineerd met laag gedoseerd ASA, doet dit afbreuk aan de relatieve maagveiligheid van de COX-2 remmer. Voor het combineren van ASA met een COX-2 remmer gelden dan ook dezelfde aanbevelingen die voor het combineren van ASA met een niet-selectief NSAID gelden.

Aanbeveling 20 Gezien de risico's van NSAID's en ASA verdient het aanbeveling om de vrij verkrijgbare producten in deze geneesmiddelgroepen een 'Uitsluitend Apotheek' status te geven, zodat deze middelen voortaan in de apotheek op naam aan de gebruiker worden afgeleverd en stelselmatig in de medicatiebewaking van de apotheek worden meegenomen.

Aanbeveling 21 Selectieve COX-2 remmers worden niet meer voorgeschreven aan patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden. Bovendien moet hun toepassing bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden. De toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden moet eveneens zo veel mogelijk worden vermeden. Als een NSAID niet kan worden vermeden wordt de toepassing zo kort en de dosering zo laag mogelijk gehouden. Dit geldt ook voor de toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken).

4 Elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen

4.1 HARM en IPCI data

In de HARM en IPCI studies werden 44 potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen gezien, waarvan er 29 (66%) betrekking hadden op patiënten van ≥ 80 jaar. De volgende associaties stonden op de voorgrond (Tabel 20):

- thiazidediuretica en hyponatriëmie (8);
- kaliumverliezende diuretica en hypokaliëmie (7) of dehydratie (8);
- RAS-remmers/kaliumsparende diuretica en hyperkaliëmie (7)⁸⁸;
- RAS-remmers/NSAID's en nierinsufficiëntie (8);
- NSAID's en hartfalen (5); in zeker 2 van deze gevallen was sprake van nierinsufficiëntie en in 4 gevallen was het NSAID gegeven aan een patiënt met een reeds bestaande hartziekte.

Tabel 20 HARM/IPCI gevallen van elektrolytstoornissen, uitdroging, nierinsufficiëntie en hartfalen

Probleem	Gepaard gaande met	Leeftijd (jr)			In verband gebracht met
		< 75	75-79	≥ 80	
Hyponatriëmie (8)	Hypokaliëmie en dehydratie (1) Nierfunctiestoornis (3)	1	1	6	- Thiazide (8)
Hypokaliëmie (7) *	Hypomagnesiëmie (1) Dehydratie tgv diarree (1) Nierfunctiestoornis (3)	1	1	5	- Thiazide (2) - Thiazide + RAS-remmer (1) - Thiazide + kaliumspaarder + polystyrensulfonaat (1) - Lisdiureticum (3)
Uitdroging(8) **	Collaps (1) Cardiogene shock (1) Mogelijk pneumonie (1) Diarree (1) Nierfunctiestoornis (5)	1		7	- Thiazide (3) Thiazide + kaliumspaarder (1) - Lisdiureticum (1) - Thiazide + kaliumspaarder + lisdiureticum (2) - RAS-remmer (1)
Elektrolytstoornis (1)				1	- Thiazide + kaliumspaarder (1)
Hyperkaliëmie (7)	Dehydratie (1) Metabole acidose (1) Nierfunctiestoornis (5)	3		4	- Thiazide + kaliumspaarder (2) - RAS-remmer + kaliumspaarder (3) - RAS-remmer + kaliumspaarder + kalium (1) - RAS-remmer + 2 ^e RAS-remmer + kaliumspaarder + polystyrensulfonaat (1)
Nierinsufficiëntie (8) ***	Dehydratie (1)	2	2	4	- RAS-remmer (1) - RAS-remmer + thiazide (1) - RAS-remmer + cardiacum (1) - RAS-remmer + NSAID (1) - RAS-remmer + NSAID + lisdiureticum (1) - NSAID (3)
Hartfalen (5)	Nierinsufficiëntie (2) Mogelijk pneumonie (1)	2	1	2	- NSAID (1) - NSAID + lisdiureticum (1) - NSAID + RAS-remmer + lisdiureticum (1) - NSAID + RAS-remmer + corticosteroid (2)
Totaal (44)		10	5	29	

* Exclusief 1 geval waarin tevens hyponatriëmie en dehydratie werden gedocumenteerd.

** Exclusief 1 geval van dehydratie tgv nierinsufficiëntie en 3 gevallen waarbij tevens hyponatriëmie, hypokaliëmie of hyperkaliëmie werd gedocumenteerd.

*** Exclusief 3 gevallen waarbij tevens hyperkaliëmie werd gedocumenteerd.

Potentieel relevante Comedicatie	Aanvullende opmerkingen
NSAID (1)	Natrium al laag voor start/verhoging therapie (2) 25 mg HCT bij ≥ 85 jaar (2) eerdere hyponatriëmie op HCT (1)
Digoxine (1) Macrogol (1)	Diarree tgv macrogol (1)
	25 mg HCT bij ≥ 85 jaar (1) Dehydratie tgv nierfunctiestoornis door RAS-remmer (1)
	Niet nader omschreven verstoring van de elektrolytenbalans t.g.v. onvoldoende monitoring (1)
Digoxine (1) Beta-blokker + cotrimoxazol (1)	Geen actie op eerdere metingen (1) Nierfunctie tevoren onbekend (1) Adequate monitoring (1)
	NSAID gestart bij pre-existerende nierinsufficiëntie (3) NSAID gestart op eigen initiatief (1) Dosis RAS-remmer te hoog gezien nierfunctie (1)
	NSAID gegeven bij bestaande hartziekte (4)

4.2 Hyponatriëmie t.g.v. thiazidediuretica

4.2.1 Omschrijving

Thiazidediuretica kunnen bij daarvoor gevoelige patiënten hyponatriëmie veroorzaken door het induceren van hypovolemie waarbij secundair de ADH-secretie toeneemt. Lisdiuretica vertonen deze effecten ook maar in mindere mate. Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie kan de hyponatriëmie verergeren doordat kalium van intra- naar extracellulair verschuift, waarbij natrium naar intracellulair verschuift. Ernstige hyponatriëmie komt veel minder frequent voor dan een geringe, asymptotische hyponatriëmie, maar kent een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (Kalksma and Leemhuis 2002).

Hyponatriëmie bij gebruik van thiazidediuretica ontstaat meestal in de eerste 2-12 dagen van gebruik maar kan zich soms ook later in de therapie voordoen (Kalksma and Leemhuis 2002; Sharabi et al. 2002; Chow et al. 2003; Clayton et al. 2006). Bij patiënten met hyponatriëmie ten gevolge van een thiazide in de voorgeschiedenis kan één enkele dosis voldoende zijn om de natriumspiegel met 5.5 mmol/L te laten dalen (Friedman et al. 1989).

Bij lichte gevallen van asymptotische hyponatriëmie is zorgvuldige observatie noodzakelijk, maar hoeft het verdachte middel (als dit essentieel wordt gevonden) niet altijd te worden gestaakt. Bij meer ernstige vormen kunnen vloeistofbeperking en het staken van het verdachte middel wel noodzakelijk zijn (Adrogué and Madias 2000; Fourlanos and Greenberg 2003).

4.2.2 Epidemiologie

In een Britse studie werd hyponatriëmie gezien bij 130 van 951 (13.7%) thiazidegebruikers in de 1e lijn. Bij negen patiënten (ca.1% van alle thiazidegebruikers) was de natriumspiegel zo laag dat symptomen konden worden verwacht (dwz <125 mmol/l) (Clayton et al. 2006).

4.2.3 Risicofactoren

In een case-control studie uit Hong Kong naar 223 thiazidegebruikers die vanwege een ernstige symptotische hyponatriëmie waren opgenomen in het ziekenhuis werden univariabel de volgende risicofactoren gevonden t.o.v. 216 gebruikers zonder hyponatriëmie:

- hogere leeftijd (76 ± 9 jaar vs 66 ± 13 jaar);
- lagere serumkaliumspiegel (3.4 ± 0.9 mmol/L vs 4.0 ± 0.6 mmol/L);
- niet meer zelfstandig wonend en fysieke immobiliteit.

Daarentegen werd geen significant verband gevonden met geslacht⁸⁹, nierfunctie, duur van het thiazidegebruik, of gelijktijdig gebruik van lisdiuretica, ACE-remmers of NSAID's (Chow et al. 2003). Ernstige hyponatriëmie is diverse malen gezien binnen de eerste weken na toevoeging van een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) of venlafaxine⁹⁰ aan een thiazidetherapie (Kirby, Harrigan, and Ames 2002; Rosner 2004; Jacob and Spinler 2006; Roxanas, Hibbert, and Field 2007). Deze antidepressiva kunnen eveneens de ADH-secretie stimuleren (Adrogué and Madias 2000; Fourlanos and Greenberg 2003). Een vergroot risico op hyponatriëmie bij thiazidegebruikers is ook toegeschreven aan andere geneesmiddelen die de ADH-secretie of gevoeligheid voor dit hormoon kunnen vergroten, zoals NSAIDs, lisdiuretica en carbamazepine (Kalksma and Leemhuis 2002; Adrogué and Madias 2000; Fourlanos and Greenberg 2003).

4.2.4 Risicoreducerende strategieën

a) Controle van de natriumspiegel

De expertgroep is van oordeel dat voor het leveren van goede zorg natriumbepalingen wenselijk zijn in de volgende risicosituaties⁹¹:

- Bij het starten van een thiazidediureticum of het verhogen van een thiazidedosering wordt de natriumspiegel gecontroleerd in de eerste 5-9 dagen indien de patiënt ≥ 70 jaar is en gelijktijdig een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum⁹² gebruikt of indien de patiënt ≥ 80 jaar is.
- Bij het starten van een interacterend geneesmiddel (SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum) of het verhogen van de dosering van zo'n middel wordt de natriumspiegel in de eerste 5-9 dagen gecontroleerd, indien de patiënt ≥ 70 jaar is en gelijktijdig een thiazidediureticum gebruikt.

Wanneer een intercurrente ziekte (zoals diarree, braken) het risico op elektrolytstoornissen verhoogt, is zorgvuldige observatie (zo nodig aangevuld met een controle van de natriumspiegel) noodzakelijk, indien de patiënt ≥ 70 jaar is en een thiazidediureticum gebruikt⁹³.

b) Voorlichting aan de patiënt en bevordering van zelfmanagement

Patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie moeten mondeling en schriftelijk worden voorgelicht over het risico dat zij lopen, over de (eerste) verschijnselen van hyponatriëmie en over de risicosituaties die extra vocht- en zoutverlies kunnen geven (zoals infectie, braken, diarree, grote inspanning, hoge omgevingstemperatuur – zie sectie 4.3.4 (sub c) (Anoniem 2007a; Rutten et al. 2005).

Bij kwetsbare oudere gebruikers van een thiazidediureticum kan extra begeleiding nodig zijn, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies (bij warm weer, diarree, braken, etc.).

4.3 Hypokaliëmie/dehydratie t.g.v. kaliumverliezende diuretica

4.3.1 Omschrijving

Thiazide- en lisdiuretica verhogen de beschikbaarheid van natrium in de meer distale segmenten van de nier en daardoor de actieve uitwisseling van natrium tegen kalium. Hypovolemie en onderliggende ziekten (hartfalen, levercirrose) kunnen de kaliumuitscheiding eveneens vergroten door het stimuleren van de aldosteronsecretie (Van Loenen 2007).

Diuretica kunnen ook leiden tot dehydratie en een vermindering van het effectief circulerend volume met als gevolg slapte, malaise, orthostatische hypotensie en spierkrampen. Dit kan zich niet alleen voordoen bij agressieve behandeling, maar ook wanneer een minder hoge dosering wordt gegeven aan gevoelige patiënten (zoals ouderen) (Van Loenen 2007; Schnieders and Kolb 2004).

Het verband tussen laag gedoseerde thiaziden en het risico op aritmieën of plotselinge hartdood is ondanks een jarenlange discussie nog altijd controversieel⁹⁴ (Greenberg 2000; Papademetriou 2006).

4.3.2 Epidemiologie

In een Britse studie naar thiazide gebruikers in de 1e lijn werd hypokaliëmie minder vaak gezien dan hyponatriëmie: 8.5% (79/951 patiënten) tegenover 13.7%. Bij tien patiënten (ca. 1% van alle thiazide gebruikers) was de kaliumspiegel ernstig verlaagd (< 3.0 mmol/l) (Clayton et al. 2006).

4.3.3 Risicofactoren

Tabel 21 geeft een overzicht van factoren die de kans op hypovolemie t.g.v. een kaliumverliezend diureticum vergroten.

Tabel 21 Risicofactoren die het ontstaan van een hypovolemie bij diureticagebruikers kunnen bevorderen (Greenberg 2000)

Bij de start of aanpassing van de behandeling

- Excessieve dosering

Zonder aanpassing van de dosering van het diureticum

- Toename van de therapietrouw (bijv. na een medicatiereview of bij ziekenhuisopname)
- Afname van de inname van natrium via voedsel (bijv. t.g.v. nieuwe dieetmaatregelen, betere trouw aan dieetadviezen t.g.v. ziekenhuisopname, of een intercurrente ziekte die tot verminderde eetlust of misselijkheid leidt)
- Extrarenaal natriumverlies (bijv. bij diarree of darmfistel)⁹⁵
- Het staken van medicaties die de werkzaamheid van het diureticum verminderen (bijv. NSAID's)
- Verbetering in de onderliggende ziekte-toestand (hartfalen, nefrotisch syndroom, cirrose) waardoor de neiging om natrium vast te houden afneemt of de werkzaamheid van het diureticum toeneemt⁹⁶

4.3.4 Risicoreducerende strategieën

a) Controle van kalium- en creatininespiegels

De expertgroep is van oordeel dat voor het leveren van goede zorg kalium- en creatininebepalingen wenselijk zijn in de volgende risicosituaties ⁹⁷:

- *Vóór de start van een kaliumverliezend diureticum* ófwel indien de patiënt ≥ 70 jaar is ófwel indien er sprake is van:
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
 - een verhoogd risico *op* dan wel *van* hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).
- *Binnen 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging* ófwel indien de patiënt ≥ 80 jaar is ófwel indien de patiënt ≥ 70 jaar is en er is tevens sprake van:
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
 - een verhoogd risico *op* dan wel *van* hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).

b) Combinatie met een kaliumsparend diureticum

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas geeft een lage thiazidedosering bij hypertensie over het algemeen weinig problemen. Er zijn evenwel omstandigheden die een lichte kaliumdaling (3–3.5 mmol/l) kunnen versterken, zoals een stressreactie (waarschijnlijk door een verhoogde kaliuminstroom in de cellen door het β_2 -adrenerge effect van norepinefrine, activering van het RAS systeem (vooral tijdens strenge zoutrestrictie), overmatig braken en diarree, en overmatige dropconsumptie. Bij een verhoogd risico voor hypokaliëmie (bijv. bij ritmestoornissen, coronaire hartziekte, gedigitaliseerde patiënten, corticosteroïdegebruik, hoge dosering lis- of thiazidediureticum) alsook in alle gevallen waarin de kaliumspiegel ernstig is verlaagd (3.0 mmol/l), is toevoeging van een kaliumsparend diureticum zinvol. Controle van de kaliumspiegel blijft hierbij noodzakelijk, omdat het gebruik van een kaliumsparend diureticum hypokaliëmie niet uitsluit (Van Loenen 2007).

c) Voorlichting aan de patiënt en bevordering van zelfmanagement

Patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie en/of dehydratie moeten mondeling en schriftelijk worden voorgelicht over de (eerste) verschijnselen daarvan en over bijkomende risicofactoren (Tabel 21).

De NHG-Standaard/CBO Richtlijn cardiovasculair risicomanagement beveelt aan om bij extra vocht- en zoutverlies ten gevolge van diarree, braken of transpireren (warm weer) het diureticagebruik in overleg met de voorschrijver of volgens eerder gemaakte afspraken tijdelijk aan te passen (halvering dosis of gebruik om de dag) om dehydratie en hyponatriëmie te voorkomen (Anoniem 2006b; Anoniem 2006c).

Bij kwetsbare oudere gebruikers van een diureticum kan extra begeleiding nodig zijn, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies (bij warm weer, diarree, braken, etc.).

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas moet de patiënt voldoende drinken om vermindering van het circulerend volume te voorkomen. Dit is vooral van belang wanneer een lisdiureticum wordt gebruikt. Teveel drinken kan echter aanleiding geven tot hyponatriëmie, zodat regelmatige controle van de hydratietoestand, natrium en kalium bij gebruikers van met name lisdiuretica is aangewezen (Van Loenen 2007).

4.4 Hyperkaliëmie t.g.v. RAS-remmers en kaliumsparende diuretica

4.4.1 Omschrijving

Bij het gebruik van RAS-remmers ('angiotensin converting enzyme' (ACE)-remmers en angiotensine II (AT1)-antagonisten) kan de kaliumspiegel secundair aan de verminderde aldosteronsecretie toenemen (Van Loenen 2007). Zonder bijkomende risicofactoren is ernstige hyperkaliëmie een ongebruikelijke complicatie (Palmer 2004).

4.4.2 Epidemiologie

In een Amerikaanse studie naar 1818 ambulante gebruikers van een ACE-remmer werd bij 194 (11%) patiënten hyperkaliëmie (kaliumspiegel > 5.1 mmol/l) gezien; bij 37 (19%) patiënten was de kaliumspiegel \geq 5.6 mmol/l en bij 3 (1.5%) was sprake van een ernstige hyperkaliëmie (\geq 6.0 mmol/l). Van de 155 patiënten die een ACE-remmer bleven gebruiken, ontwikkelden er 15 (9.7%) een kaliumspiegel \geq 6.0 mmol/l (Reardon and Macpherson 1998).

4.4.3 Risicofactoren

Hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie treden vooral op bij behandeling van hartfalen, omdat het cardiovasculaire en renale systeem dan meer afhankelijk is van RAS. Kaliumsparende diuretica en kaliumzouten kunnen het effect op de kaliumspiegel versterken en het risico hierop wordt eveneens vergroot door combinaties met een aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon) en/of een β -blokker, die vaak bij chronisch hartfalen worden toegepast. Het risico wordt nog groter indien tevens een NSAID wordt gegeven of indien tevens sprake is van diabetes mellitus of een verminderde nierfunctie (Van Loenen 2007).

Voor verdere risicofactoren wordt verwezen naar Tabel 22 (Palmer 2004). Bijzondere risicomomenten zijn de start van de therapie, dosisverhogingen en intercurrente gebeurtenissen zoals chirurgie (Raebel et al. 2007b).

Tabel 22 Factoren die het risico op hyperkaliëmie tijdens het gebruik van een RAS-remmer verhogen (Palmer 2004)

Risicofactor	Opmerkingen
Hoge leeftijd	Bij gebruikers die ondanks een hyperkaliëmie een RAS-remmer blijven gebruiken is een leeftijd > 70 jaar een significante risicofactor voor het ontstaan van een ernstige hyperkaliëmie (Reardon and Macpherson 1998).
Chronische nieraandoening	In het bijzonder wanneer glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min is ⁹⁸
Diabetes mellitus	
Hartfalen	Eenderde tot de helft van de patiënten met hartfalen heeft nierinsufficiëntie
Hypovolemie	Cave intercurrente acute gebeurtenissen die tot dehydratie kunnen leiden (Raebel et al. 2007b).
Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die met de renale uitscheiding van kalium interfereren ⁹⁹	Niet-selectieve NSAID's Selectieve COX-2 remmers Calcineurine remmers (ciclosporine, tacrolimus) Heparine Ketoconazol Kaliumsparende diuretica Trimethoprim Pentamidine
Kaliumsupplementen	Incl. middelen ter vervanging van keukenzout en kruidenmiddelen die rijk aan kalium zijn (zoals noni sap (Morinda citrifolia), alfalfa (Medicago sativa), paardenbloem (Taraxacum officinale), paardenstaart (Equisetum arvense) en netel (Urtica dioica).

4.4.4 Risicoreducerende strategieën

Tabel 23 geeft een overzicht van maatregelen die bij gebruikers van een RAS-remmer met een verhoogd risico op hyperkaliëmie moeten worden overwogen (Palmer 2004).

Tabel 23 Maatregelen die bij RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie moeten worden overwogen (Palmer 2004)

Maatregelen
<ul style="list-style-type: none">- Het zo mogelijk staken van bijkomende geneesmiddelen die interfereren met de renale uitscheiding van kalium (denk vooral aan NSAIDs en selectieve COX-2 remmers);- Het wijzen van de patiënt op de risico's van middelen ter vervanging van keukenzout en kruidenmiddelen of voedingsmiddelen die rijk aan kalium zijn;- Het voorschrijven van een thiazide of lisdiureticum (het laatste type middel is noodzakelijk wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min is)⁹⁸;- Het voorschrijven van natriumbicarbonaat ter correctie van een metabole acidose bij patiënten met een chronische nieraandoening: 8-16 mEq (= 0.65-1.3g) tweemaal per dag (hierbij moet eerst worden gezorgd voor een effectieve diuretische therapie om het risico op overvulling te verkleinen);- Het starten met een lage dosering van de RAS-remmer;- Het verminderen van de dosering van de RAS-remmer, indien het kalium stijgt tot een waarde ≥ 5.5 mmol/l; overweeg wanneer de patiënt een combinatie gebruikt van een ACE-remmer, een AT₁-antagonist en een aldosteronantagonist, om één van deze middelen te staken en het kalium daarna opnieuw te bepalen;- Het staken van de RAS-remmende therapie, indien het kalium ondanks bovenstaande stappen >5.5 mmol/l is;- Het toevoegen van een kaliumsparend diureticum vraagt om zorgvuldige monitoring; bij combinatie van spironolacton met een RAS-remmer mag de spironolactondosering niet hoger zijn dan 25 mg per dag; bij een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min is deze combinatie gecontraïndiceerd;- Het geven van extra aandacht aan patiënten met een onderliggende verstoring van de hartgeleiding, aangezien deze patiënten zelfs bij geringe hyperkaliëmie een hartblokkade kunnen ontwikkelen.

a) Controle van kalium- en creatininespiegels

De patiënten die het meeste risico op hyperkaliëmie lopen zijn ook de patiënten die het meeste baat hebben bij een RAS-remmer (Palmer 2004). Met andere woorden, wanneer er sprake is van één of meer risicofactoren behoeft men niet van een RAS-remmer af te zien, maar is wel zorgvuldige monitoring van de kaliumspiegel vereist¹⁰⁰.

Het is nog niet duidelijk wanneer en hoe vaak de kaliumspiegel precies gecontroleerd zou moeten worden om ernstige hyperkaliëmie t.g.v. een RAS-remmer effectief en kosteneffectief te voorkomen¹⁰¹ (Palmer 2004; Raebel et al. 2007b). De expertgroep is evenwel van oordeel dat men met het verbeteren van de dagelijkse praktijk niet moet wachten totdat dit in nader onderzoek nauwkeurig is vastgesteld. Volgens bestaande richtlijnen en andere literatuur zijn voor het leveren van goede zorg kalium- en creatininebepalingen wenselijk in de volgende risicosituaties¹⁰²:

- *Vóór de start van een RAS-remmer*¹⁰³.
- *Binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer en vervolgens tenminste iedere 6 maanden alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging*, indien er sprake is van een verhoogd risico op/van hyperkaliëmie, bijv. bij hartfalen¹⁰⁴, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, een leeftijd ≥ 70 jaar¹⁰⁵, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica.
- *Binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum*¹⁰⁶.

b) Strikte indicatiestelling van riskante co-medicatie

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die met de renale uitscheiding van kalium interfereren moet zoveel mogelijk worden vermeden. Dit geldt in het bijzonder voor niet-selectieve NSAID's en selectieve COX-2 remmers (Palmer 2004).

c) Voorlichting aan de patiënt en bevordering van zelfmanagement

Patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie moeten mondeling en schriftelijk worden voorgelicht over de (eerste) verschijnselen daarvan en over bijkomende risicofactoren (Tabel 22).

Zij moeten bijvoorbeeld worden gewezen op de risico's van intercurrente gebeurtenissen die tot dehydratie kunnen leiden (Raebel et al. 2007b) en van middelen ter vervanging van keukenzout en kruidenmiddelen of voedingsmiddelen die rijk aan kalium zijn (Tabel 23).

Bij kwetsbare oudere gebruikers van RAS-remmers kan extra begeleiding nodig zijn, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies (bij warm weer, diarree, braken, etc.).

4.5 Nierinsufficiëntie t.g.v. RAS-remmers en NSAID's

4.5.1 Omschrijving

RAS-remmers

Naast het risico op hyperkaliëmie behoort ook de kans op nierinsufficiëntie tot de belangrijkste gevaren van RAS-remmers. In het algemeen tast een RAS-remmer de nierfunctie niet aan, maar bij nierarteriostenose of een preëxistente nierfunctiestoornis kunnen de intraglomerulaire druk en glomerulaire filtratiesnelheid sterk afnemen. Bij een eenzijdige nierarteriostenose kan functieverlies van de desbetreffende nier ontstaan zonder dat de creatininespiegel daarbij oploopt. Indien dit niet tijdig wordt onderkend, kan een ernstige, soms irreversibele nierfunctiestoornis ontstaan. Met name bij patiënten met gegeneraliseerde atherosclerose dient men op het risico van een nierarteriostenose bedacht te zijn (Van Loenen 2007).

RAS-remmers kunnen ook tot nierinsufficiëntie leiden, wanneer er sprake is van een verminderd effectief circulerend volume (bijv. t.g.v. matig ernstig tot ernstig hartfalen) of van een absolute vermindering van het intravasculair volume (bijv. bij gastroenteritis, agressieve diurese, of ontoereikende vochtinname). In deze situaties gaat angiotensine II door het vernauwen van de afvoerende arteriole de afname van de glomerulaire filtratiesnelheid tegen, die anders onder invloed van de afgenomen perfusiedruk in de nier zou ontstaan (Palmer 2002).

Hoewel het risico op een acute nierinsufficiëntie t.g.v. een RAS-remmer het grootst is onmiddellijk na de start van de therapie, blijft dit risico gedurende de gehele therapie aanwezig (Knight and Avorn 2001).

NSAID's

NSAID's vergroten de kans op nierinsufficiëntie door hun remmend effect op de prostaglandinesynthese. Onder normale omstandigheden spelen prostaglandinen geen belangrijke rol in het handhaven van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid, maar als het effectief circulerend volume is afgenomen (bijv. t.g.v. hartfalen, levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie) neemt de prostaglandineproductie toe om de nierdoorbloeding toch op peil te houden. Doordat NSAID's dit effect remmen ontstaat er een excessieve vasoconstrictie gevolgd door een afname van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid. Dit kan zelfs leiden tot acute nierinsufficiëntie (Bleumink et al. 2003; Van Loenen 2007).

4.5.2 Epidemiologie

RAS-remmers

In een Britse studie is gevonden dat 9/135 (7%) ziekenhuisopnamen vanwege uremie verband hielden met het gebruik van een ACE-remmer; bij 3 van deze opnamen was sprake van een renovasculaire aandoening, bij de andere 6 van hartfalen in combinatie met een intercurrente ziekte. Uit deze wat oudere studie bleek verder dat de nierfunctie slechts bij 29% van de ACE-remmer gebruikers in een grote Britse huisartsenpraktijk na de start van de behandeling werd gemonitord (Kalra et al. 1999).

NSAID's

In een studie naar het verband tussen NSAIDs en acute nierinsufficiëntie (acute renal failure = ARF) gaf NSAID-gebruik een drievoudige verhoging van het risico [$RR_{\text{adj}} = 3.2; 1.8-5.8$] (Huerta et al. 2005). Ook COX-2 remmers zijn met een verhoogd risico op ARF in verband gebracht¹⁰⁷.

Een effect van NSAID-gebruik op de progressie van chronische nierinsufficiëntie is eveneens beschreven¹⁰⁸.

4.5.3 Risicofactoren

RAS-remmers

Behalve de factoren die reeds zijn genoemd in sectie 4.5.1. vergroten ook sepsis en het gebruik van een calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus) het risico op een acute nierinsufficiëntie bij RAS-remmer gebruikers. Het onderliggend mechanisme is vergelijkbaar met dat van de RAS-remmers zelf (Palmer 2002).

De combinatie van een ACE-remmer met een laag gedoseerd thiazide geeft doorgaans geen verandering van de nierfunctie. Daarentegen kan de combinatie met een lisdiureticum tot uremie leiden, wanneer de diurese zo sterk is dat deze door het mobiliseren van oedemateuze vloeistoffen niet meer gecompenseerd kan worden, met als gevolg een daling van het effectieve arteriële volume (Palmer 2002).

NSAID's

In een Australische studie werd een zwak verband gevonden tussen het ontstaan van een nierfunctiestoornis en NSAID gebruik in de voorafgaande maand [OR_{adj} 1.8; 1.0–3.4], maar de OR_{adj} was beduidend hoger bij patiënten met een nieraandoening [6.6; 0.8–57.8] of jicht/hyperurikemie (7.2; 1.3–40.2) in de anamnese (Henry et al. 1997).

In de hierboven genoemde studie naar het verband tussen NSAID's en ARF (zie sectie 4.5.2) werden aanwijzingen gevonden dat NSAID-gebruik de kans op ARF meer dan additief verhoogde bij patiënten met hartfalen [RR_{adj} = 7.6; 2.7–21.6] of hypertensie [RR_{adj} = 6.1; 2.5–14.8] en bij gebruikers van diuretica [RR_{adj} = 11.6; 4.2–32.2] of calciumantagonisten [RR_{adj} = 7.8; 3.0–20.5] (Huerta et al. 2005).

Combinaties van RAS-remmers en NSAID's

In een Nederlandse casus-controle studie was de kans van ACE-remmer gebruikers op een ziekenhuisopname als gevolg van een nierfunctiestoornis verhoogd, wanneer in de 3 voorafgaande maanden een NSAID was gestart [OR_{adj} 2.2; 1.1–4.5]. Deze risicoverhoging was het meest uitgesproken bij patiënten > 70 jaar [OR_{adj} 2.7; 1.0–7.2] en bij patiënten die in de 3 voorafgaande maanden met een NSAID waren gestart en tenminste 3 NSAID recepten hadden ontvangen [OR_{adj} 7.1; 1.8–28.7] (Bouvy et al. 2003). Aangezien ACE-remmers, NSAID's en diuretica alle in staat zijn om de nierfunctie te verminderen, wordt in de literatuur extra gewaarschuwd voor de zogeheten 'triple whammy', waarbij deze drie typen geneesmiddelen met elkaar worden gecombineerd (Thomas 2000). Deze waarschuwing geldt ook voor angiotensine II (AT₁)-antagonisten (Loboz and Shenfield 2005) en voor selectieve COX-2 remmers¹⁰⁹ (Boyd, Mathew, and Thomas 2000; Perazella 2003).

4.5.4 Risicoreducerende strategieën

RAS-remmers

De expertgroep heeft in sectie 4.4.4 (sub a) al een aantal risicosituaties benoemd waarin kalium- en creatininebepalingen bij het gebruik van een RAS-remmer wenselijk zijn. De nierfunctie moet eveneens worden gevolgd bij patiënten met een gegeneraliseerde atherosclerose (vanwege het risico op nierarteriestenose)¹¹⁰ (Van Loenen 2007).

Men dient extra bedacht te zijn op het risico van nierinsufficiëntie indien er sprake is van:

- Een *preëxistente nierfunctiestoornis of nierarteriestenose*. De potentieel nadelige renale effecten van RAS-remmers moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de gunstige effecten die deze middelen bij nieraandoeningen, waaronder diabetische nefropathie, kunnen uitoefenen (Van Loenen 2007). Uit een systematische analyse van gerandomiseerde studies naar de progressie van nierlijden bij ACE-remmer gebruikers met een preëxistente nierinsufficiëntie (met en zonder diabetes of hartfalen) is gebleken dat deze patiënten een acute daling van de glomerulaire filtratiesnelheid en/of stijging van serumcreatinine vertoonden, maar dat voortzetting van de ACE-remmer toch de voorkeur verdiende, wanneer de creatininespiegel niet meer steeg dan 30% boven de uitgangswaarde (Bakris and Weir 2000).

Wanneer de nierfunctie is verminderd kan bij de meeste ACE-remmers cumulatie van een actieve metabooliet optreden, waardoor het risico op bijwerkingen wordt verhoogd. De aanvangsdosering

en maximale dosering zijn bij deze middelen afhankelijk van de creatinineklaring¹¹¹ (Anoniem 2007a).

- Een *verminderd effectief circulerend volume* bijvoorbeeld t.g.v. hartfalen (cave intercurrente ziekten zoals gastroenteritis), ontoereikende vochtinname of agressieve diurese. De kans op uremie bij gelijktijdig gebruik van een lisdiureticum kan worden verminderd door het diureticum zodanig te doseren dat de patiënt niet meer dan 1 kg lichaamsgewicht per dag verliest (Palmer 2002).
- Sepsis
- Het gebruik van een niet-selectieve NSAID's of selectieve COX-2 remmer
- Het gebruik van een calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus).

NSAID's

De belangrijkste preventieve maatregel om te voorkómen dat niet-selectieve NSAID's en selectieve COX-2 remmers tot nierinsufficiëntie leiden is een strikte indicatiestelling, waarbij zorgvuldig wordt gelet op¹¹²:

- de *cardiovasculaire contraïndicaties en waarschuwingen* (zie sectie 3.4.4 (sub c)), inclusief *preëxistent hartfalen en hypertensie*;
- een *nieraandoening of jicht/hyperurikemie* in de anamnese;
- een *afgenomen effectief circulerend volume* (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie)¹¹³;
- gelijktijdig gebruik van *geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen* (zoals een RAS-remmer of diureticum – zie ook hieronder)¹¹⁴.

Indien enigszins mogelijk wordt gekozen voor een andere vorm van pijnstilling (zoals paracetamol of in het geval van jicht colchicine) en als een NSAID niet kan worden vermeden, wordt zo kort en laag mogelijk voorgeschreven.

Bij patiënten die tot de zojuist genoemde risicogroepen behoren verdient het aanbeveling om voorafgaand aan en 1 week na de start van het NSAID de nierfunctie te controleren¹¹⁵ (Anoniem 2007a).

Combinaties van RAS-remmer en NSAID

De combinatie van een RAS-remmer en een NSAID geeft meer risico bij patiënten > 70 jaar en lijkt extra riskant wanneer tevens een diureticum wordt gebruikt (zie sectie 4.5.3). Wanneer er sprake is van renale hypoperfusie of een nierfunctiestoornis moet de combinatie zeker worden vermeden (Bleumink et al. 2003).

Verder is van belang voor welke indicatie de RAS-remmer wordt gebruikt (Anoniem 2007a):

- bij *nefropathie en na een myocardinfarct* speelt alleen het risico op nierinsufficiëntie.
- bij *hypertensie* is tevens mogelijk dat het NSAID de bloeddrukverlagende werking van het diureticum vermindert, vooral wanneer het NSAID langer dan 2 weken wordt gebruikt.
- bij *hartfalen* bestaat het gevaar dat deze aandoening door het NSAID zodanig wordt verergerd dat een ziekenhuisopname nodig wordt (zie sectie 4.6.4). NSAID's moeten bij RAS-remmer gebruikers met hartfalen dan ook indien enigszins mogelijk worden vermeden¹¹⁶.

4.6 Hartfalen t.g.v. NSAID's

4.6.1 Omschrijving

Het gebruik van NSAID's kan reeds bestaand hartfalen verergeren. Het meest aannemelijke mechanisme is dat NSAID's door hun remmend effect op de prostaglandinesynthese de nierfunctie verminderen. Onder normale omstandigheden spelen prostaglandinen geen belangrijke rol in het handhaven van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid, maar als het effectief circulerend volume is afgenomen (bijv. t.g.v. hartfalen, levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie) neemt de prostaglandine productie toe om de nierdoorbloeding toch op peil te houden (zie sectie 4.5.1). Doordat NSAID's dit effect remmen ontstaat er een excessieve vasoconstrictie gevolgd door een afname van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid. Dit kan dan weer leiden tot oedeemvorming en natriumretentie met als gevolg (een verergering van) hartfalen¹¹⁷ (Bleumink et al. 2003).

NSAID's kunnen ongewenste interacties geven met de geneesmiddelen die bij hartfalen worden toegepast. Zij kunnen bij patiënten met ondervulling t.g.v. hartfalen de werking van lisdiuretica afzwakken en daardoor ernstige vochtretentie veroorzaken. De combinatie van een NSAID met een RAS-remmer heeft onder normale omstandigheden geen groot effect op de nier, maar als de nierdoorbloeding of nierfunctie is verlaagd, zullen beide interfereren met de fysiologische mechanismen die de glomerulaire filtratiesnelheid op peil moeten houden (Bleumink et al. 2003).

4.6.2 Epidemiologie

Observationele studies naar het verband tussen NSAID-gebruik en hartfalen zijn bijeengebracht in Tabel 24. NSAID's verdubbelden de kans op een ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen, als geen rekening werd gehouden met de aan- of afwezigheid van een hartziekte.

Tabel 24 Observationale studies naar het verband tussen NSAID-gebruik en hartfalen*

Type Studie en Studiepopulatie	Eindpunt	RR _{adj} /OR _{adj} [95% BI]
Cohort studie bij oudere diureticagebruikers (Heerdink et al. 1998)	Eerste ZHO i.v.m. HF	1.8 [1.4- 2.4]
Casus-controle studie bij patiënten met acute ZHO (Page and Henry 2000)	ZHO i.v.m. HF	2.8 [1.5- 5.1] **
Cohort studie bij oudere patiënten met eerdere ZHO i.v.m. HF (Feenstra 2000)	Hernieuwde ZHO i.v.m. HF	2.2 [1.4- 3.4]
Cohort studie bij oudere patiënten zonder HF (Feenstra et al. 2002)	1 ^e maal HF	1.2 [0.8- 1.8]
Cohort studie bij oudere patiënten met HF (Feenstra et al. 2002)	ZHO i.v.m. recidief HF	9.9 [1.7-57.0]

* HF = hartfalen; ZHO = ziekenhuisopname

** Uitsplitsing naar wel of geen NSAID en wel of geen bestaande hartziekte leverde de volgende OR's op (t.o.v. geen NSAID en geen bestaande hartziekte):

Wel NSAID en geen bestaande hartziekte OR = 1.6 [0.7-3.7]

Geen NSAID en wel bestaande hartziekte OR = 2.5 [1.4-4.3]

Wel NSAID en wel bestaande hartziekte OR = 26.3 [5.8-119.1]

4.6.3 Risicofactoren

In de studies in Tabel 24 is gevonden dat NSAID's het risico op een ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen aanzienlijk verhoogden bij patiënten met een bestaande hartziekte [OR = 26.3 en RR_{adj} = 9.9], maar geen significant effect hadden bij patiënten zonder bestaande hartziekte (Page and Henry 2000; Feenstra et al. 2002).

Tot de overige risicofactoren behoort het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden die ten gevolge van hun mineralocorticoïde werking eveneens natrium- en vochtretentie kunnen veroorzaken (Rutten et al. 2005; Van Loenen 2007).

4.6.4 Risicoreducerende strategieën

a) Vermijden van het NSAID

Aangezien een bestaande hartziekte het NSAID-gerelateerde risico op een ziekenhuisopname sterk verhoogt en NSAID's interfereren met de geneesmiddelen die bij hartfalen worden toegepast moet men deze middelen zo min mogelijk voorschrijven aan patiënten met hartfalen (Bleumink et al. 2003; Rutten et al. 2005). Stoffen zoals sulindac en nabumeton bieden geen alternatief, omdat niet is bewezen dat zij veiliger voor de nier zouden zijn dan andere NSAID's (Bleumink et al. 2003). Selectieve COX-2 remmers zijn evenmin een optie, omdat zij vergelijkbare effecten op de nier hebben als niet-selectieve NSAID's en daardoor een vergelijkbaar risico met zich meebrengen¹¹⁸ (Bleumink et al. 2003). In recent onderzoek is gebleken dat Nederlandse apotheeksystemen nog niet adequaat zijn gevuld m.b.t. de contra-indicatie hartfalen (Buurma et al. 2005). Om dit te verbeteren moeten voorschrijvers systematischer dan tot nu toe aan apothekers doorgeven, welke patiënten hartfalen hebben dan wel

via een koppeling tussen huisarts- en apotheekstelsel voldoende inzage geven in hun medische patiëntgegevens. Waar dit niet snel kan worden gerealiseerd kan de apotheker als noodoplossing een algoritme inzetten om patiënten met hartfalen te identificeren aan de hand van hun medicatiegegevens. Dit algoritme kan ook worden gebruikt om een brutolijst te maken van alle patiënten in het apotheekstelsel die hartfalen lijken te hebben om deze vervolgens door de huisarts te laten verifiëren¹¹⁹.

(b) Intensieve monitoring en bevordering van zelfmanagement

Indien een NSAID toch noodzakelijk wordt geacht, is een intensieve monitoring van de nierfunctie en klinische symptomen van het grootste belang (Bleumink et al. 2003). In zulke gevallen moet de patiënt uitleg krijgen hoe deze ook zelf kan monitoren of het wel goed gaat¹¹⁶.

c) NSAID's minder vrij verkrijgbaar

Zie hiervoor sectie 3.4.4 (sub e).

4.7 Aanbevelingen m.b.t. elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen

Elektrolytstoornissen, algemeen (sectie 4)

Aanbeveling 22 Patiënten met een verhoogd risico op een elektrolytstoornis (hyponatriëmie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie) worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over het risico dat zij lopen. Deze voorlichting gaat in op de (eerste) verschijnselen van de elektrolytstoornis en op de risicosituaties die extra vocht- en zoutverlies kunnen geven (zoals infectie, braken, diarree, grote inspanning, hoge omgevingstemperatuur). Kwetsbare ouderen worden indien nodig extra begeleid, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies.

Hyponatriëmie t.g.v. thiazidediuretica (sectie 4.2)

Aanbeveling 23 Bij het starten van een thiazidediureticum of bij het verhogen van een thiazidedosering wordt de natriumspiegel in de eerste 5-9 dagen gecontroleerd indien:

- de patiënt ≥ 80 jaar is;
- de patiënt ≥ 70 jaar is en tevens een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruikt.

Bij thiazidegebruikers ≥ 70 jaar wordt de natriumspiegel in de eerste 5-9 dagen gecontroleerd indien wordt gestart met een interacterend geneesmiddel (SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum) of indien de dosering van zo'n interacterend middel wordt verhoogd. Bij thiazidegebruikers ≥ 70 jaar is zorgvuldige observatie (zo nodig aangevuld met een controle van de natriumspiegel) noodzakelijk wanneer een intercurrente ziekte (zoals diarree, braken) het risico op elektrolytstoornissen verhoogt.

Hypokaliëmie/dehydratie t.g.v. kaliumverliezende diuretica (sectie 4.3)

Aanbeveling 24 Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een kaliumverliezend diureticum indien:

- de patiënt ≥ 70 jaar is;
- er sprake is van:
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
 - een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);

- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).

Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien er sprake is van:

- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte, leeftijd \geq 80 jaar);
- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).

Hyperkaliëmie t.g.v. RAS-remmers en kaliumsparende diuretica (sectie 4.4)

Aanbeveling 25 Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een RAS-remmer indien:

- a de patiënt \geq 70 jaar is;
- b het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gebruik van spironolacton, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica).

Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer en vervolgens tenminste iedere 6 maanden alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging, indien:

- a het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica, leeftijd \geq 80 jaar);
- b Binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum.

Aanbeveling 26 Bij RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (Tabel 22) wordt het voorschrijven van NSAID's (incl. selectieve COX-2 remmers) indien enigszins mogelijk vermeden.

Nierinsufficiëntie t.g.v. RAS-remmers (sectie 4.5)

Aanbeveling 27 De toename van het risico op nierinsufficiëntie wordt bij het voorschrijven van een RAS-remmer zorgvuldig afgewogen tegen de verwachte voordelen en wordt m.b.v. creatininebepalingen gemonitord indien er sprake is van:

- preëxistente nierfunctiestoornis of nierarteriostenose (cave gegeneraliseerde atherosclerose);
- verminderd effectief circulerend volume (cave hartfalen, intercurrente ziekten, ontoereikende vochtinname of agressieve diurese met een lisdiureticum);
- sepsis;
- gelijktijdig gebruik van een NSAID (incl. selectieve COX-2 remmer) of calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus).

Aanbeveling 28 Bij een bestaande verminderde nierfunctie wordt rekening gehouden met het risico dat de meeste ACE-remmers de nierfunctie via accumulatie van een actieve metaboliet verder kunnen compromitteren. Dosisaanpassing is niet nodig bij fosinopril en ook niet bij de meeste angiotensine-II-antagonisten (maar wel bij olmesartan)¹³.

Nierinsufficiëntie/hartfalen t.g.v. NSAID's (secties 4.5 en 4.6)

- Aanbeveling 29** Het voorschrijven van NSAID's (incl. selectieve COX-2 remmers) wordt indien enigszins mogelijk vermeden bij
- cardiovasculaire risicopatiënten (sectie 3.4.4 (sub c)), inclusief patiënten met hartfalen en hypertensie;
 - een nieraandoening of jicht/hyperurikemie in de anamnese;
 - een afgenomen effectief circulerend volume (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie)
 - gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen, zoals een RAS-remmer en/of diureticum (de combinatie van deze twee samen met een NSAID lijkt extra riskant).
- Indien een NSAID bij een risicopatiënt niet kan worden vermeden wordt het NSAID zo kort en laag mogelijk voorgeschreven en wordt de nierfunctie voorafgaand aan en 1 week na de start van het NSAID gecontroleerd. De patiënt krijgt mondelinge en schriftelijke uitleg hoe deze ook zelf kan monitoren of het goed gaat.

5 Overige bijwerkingen

5.1 Fracturen t.g.v. valincidenten

5.1.1 HARM en IPCI data

In de HARM studie werden 20 potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen in verband met een fractuur t.g.v. een valincident gezien, waarvan er 12 (60%) betrekking hadden op patiënten van ≥ 80 jaar. In alle gevallen was tenminste één psychofarmakon gebruikt. In 13 gevallen (65%) was er sprake van verschillende psychofarmaca en/of alcoholmisbruik en in 4 van deze gevallen (20%) waren 3-4 psychofarmaca naast elkaar voorgeschreven. In 6 gevallen (30%) viel op dat tenminste één psychofarmakon in een hoge dosering was gegeven gezien de leeftijd en/of nierfunctie van de patiënt.

5.1.2 Omschrijving

Psychofarmaca (benzodiazepinen, sedativa/hypnotica, antidepressiva en antipsychotica) verhogen de kans op valincidenten bij ouderen (Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999b; Ensrud et al. 2003). Hierbij kunnen verschillende mechanismen een rol spelen, zoals een vertragend effect op het reactievermogen en het induceren van spierhypotonie, duizeligheid, orthostatische hypotensie of een verstoring van de balans (die deels weer het gevolg kan zijn van extrapiramidale bijwerkingen) (Daal and Van Lieshout 2003; Van Loenen 2007).

Ook *bepaalde cardiovasculaire middelen* (antiarrhythmica type Ia, digoxine en diuretica) verhogen het risico om te vallen¹²⁰ (Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999a). Bij diuretica kan duizeligheid ten gevolge van orthostatische hypotensie ontstaan (Ziere et al. 2006) en kan de valneiging door spierzwakte t.g.v. hypokaliëmie toenemen.

5.1.3 Epidemiologie

Vallen is bij thuiswonende ouderen ≥ 65 jaar een veelvoorkomend probleem: 30% valt ten minste één keer per jaar en de helft van dezevallers valt binnen de volgende 12 maanden nogmaals. In verzorgings- en verpleeghuizen komen valincidenten nog vaker voor: 30-70% van de bewoners valt minstens eenmaal per jaar en 15-40% tweemaal of vaker (Anoniem 2004a; Ziere 2007).

Ongeveer 10% van de valpartijen bij ouderen leidt tot ernstige letsels, waaronder heupfracturen (1-2%), andere fracturen (3-5%) en letsel van de weke delen en hoofdtrauma (5%). Met name heupfracturen gaan gepaard met een hoge mortaliteit en hoge kans op blijvende afhankelijkheid. In Nederland worden jaarlijks 28.900 ouderen na een val in het ziekenhuis opgenomen, waaronder 3.600 bewoners van een verzorgingshuis (Anoniem 2004a; Ziere 2007).

In een Nederlands onderzoek waarin 25/106 (24%) in het ziekenhuis opgenomen patiënten ≥ 70 jaar een ernstige geneesmiddelbijwerking bleken te hebben, was de opname bij 5 van deze patiënten (d.w.z. 5% van alle ziekenhuisopnamen) voorafgegaan door een ernstig valincident (Mannesse et al. 2000).

5.1.4 Risicofactoren

Risicogeneesmiddelen vormen slechts één van de vele risicofactoren voor het optreden van valincidenten bij zelfstandig wonende ouderen. In Tabel 25 staan de factoren die in ten minste twee verschillende onderzoeken als onafhankelijke risicofactor werden gevonden.

Tabel 25 Onafhankelijke risicofactoren voor valincidenten bij zelfstandig wonende ouderen (Anoniem 2004a)

Onafhankelijke risicofactor	Aantal malen gevonden/ Aantal malen onderzocht	OR/RR/DR *
Mobiliteitstoornis (balans, lopen, spierkracht)	13/16	0.5-3.9 **
Eerder gevallen	7/13	1.2-3.3
Psychofarmaca	6/12	1.6-28.3
Ziekte van Parkinson	2/4	7.7-9.5
Gewrichtsaandoening	4/10	2.0-2.7
Duizeligheid	2/5	1.8-2.0
Moeite met activiteiten van dagelijks leven (ADL)	4/12	1.5-3.8
Urine-incontinentie	2/6	1.6-1.7
Visusstoornis	4/14	1.2-2.3
Lichamelijke activiteit	2/8	0.4-0.6
Leeftijd	3/14	0.6-8.1
Polyfarmacie	2/10	2.6-4.5
Vrouwelijk geslacht	2/11	1.6-2.1
Depressieve symptomen	2/11	1.4-2.2
Cognitieve stoornis	2/11	1.1-5.0

* OR = odds ratio; RR = relatief risico; DR = density ratio (aantal vallen per 10.000 persoonsdagen in blootgestelde groep gedeeld door aantal vallen per 10.000 persoonsdagen in niet-blootgestelde groep)

** de 0.5 waarde was afkomstig uit een studie waarin werd gevonden dat in staat zijn om snel op te staan uit een stoel een beschermende factor voor vallen was.

Er zijn aanwijzingen dat het valrisico toeneemt wanneer meer dan één risicogeneesmiddel wordt gebruikt (Weiner, Hanlon, and Studenski 1998; Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999b). Voor de benzodiazepinen is meermalen beschreven dat de doseringshoogte een belangrijke rol speelt (Herings et al. 1995; Wang et al. 2001; Abrahamowicz et al. 2006; Ziere 2007). Bijgevolg kan het risico op een valincident niet alleen worden verlaagd door een benzodiazepinegebruiker volledig te laten stoppen, maar mogelijkerwijze ook door een hoge benzodiazepinedosering naar een lagere (geriatrische) dosering terug te brengen. Aanvankelijke berichten dat benzodiazepinen met een kortere halfwaardetijd veiliger zouden zijn dan stoffen met een langere halfwaardetijd zijn in later onderzoek niet bevestigd (Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999b; Wagner et al. 2004; Landi et al. 2005).

5.1.5 Risicoreducerende strategieën

a) Psychofarmaca niet onnodig starten of continueren ¹²¹

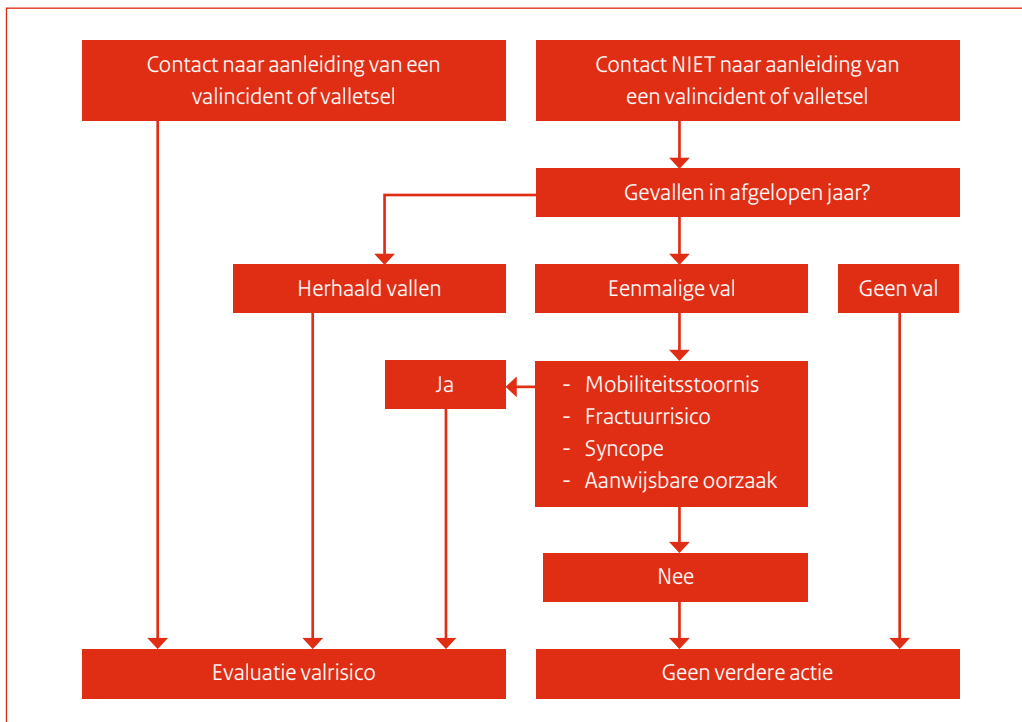
De noodzaak om psychofarmaca zeker bij oudere patiënten alleen op strikte indicatie te starten geldt niet alleen voor benzodiazepinederivaten, maar ook voor andere psychofarmaca, zoals antipsychotica (incl. atypische middelen) en antidepressiva. De voorschrijver dient zich te realiseren dat combinaties van psychofarmaca lang niet altijd evidence-based zijn, terwijl zij wel een groter risico op vallen met zich mee kunnen brengen. Bij patiënten vanaf 70 jaar gaat de voorschrijver bovendien aan de hand van het patiëntendossier en enkele korte vragen na of er sprake is van een verhoogd valrisico. De belangrijkste indicatoren hiervoor zijn (Anoniem 2004a):

- het *voórkomen van een of meer valincidenten* in het afgelopen jaar (doorgaans een sterke predictor voor toekomstige valincidenten);
- een *verdenking op mobiliteitstoornissen* (vaak af te leiden uit het medisch dossier of eenvoudig in te schatten door directe observatie of een simpele test, zoals de 'get-up and go'-test).

Ouderen die als potentieel valgevaarlijk naar voren komen kunnen vervolgens aan een meer gedetailleerde evaluatie worden onderworpen. Het verdient aanbeveling om hierbij ook aandacht te besteden aan het fractuurrisico¹²². Dit laatste risico hangt af van het valrisico, de botsterkte en de zogeheten valimpact. De botsterkte wordt weer bepaald door botdichtheid, botstructuur en botkwaliteit, terwijl de valimpact onder meer samenhangt met een lage BMI en de mate waarin de oudere in staat is om met een beschermende respons op een val te reageren (Anoniem 2004a). In Figuur 1 wordt een algo-

ritme gepresenteerd waarmee het valrisico en valletselrisico in de dagelijkse praktijk kunnen worden ingeschat¹²³.

Figuur 1 Algoritme voor het opsporen van val- en valletselrisico's uit de CBO Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen (Anoniem 2004a)



Men moet de behandeling ook niet langer continueren dan nodig is. Dit vereist het inbouwen van evaluatiemomenten, waarbij de behandelaar de noodzaak om met de behandeling door te gaan in een persoonlijk consult met de patiënt beoordeelt. Vanzelfsprekend vraagt hij hierbij na of de patiënt sinds de start van de therapie wellicht is gevallen of duizelig is geweest. Bij een benzodiazepine of neurolepticum is een eerste herevaluatie al nodig na 1-2 weken (d.w.z. voordat het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven), terwijl dat bij antidepressiva (indien toegepast bij een depressie) pas na 4-6 weken behandeling kan plaatsvinden, omdat zij hun werking geleidelijker ontvouwen. Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt ieder psychofarmakon tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd.

b) Interventieprogramma's

Multi- en interdisciplinaire interventieprogramma's, waarbij eerst een multifactoriële analyse wordt uitgevoerd en vervolgens gerichte, indien nodig meervoudige maatregelen worden genomen, lijken op basis van de thans bekende interventiestudies het meest zinvol. Oudere patiënten komen hiervoor in aanmerking, wanneer zij feitelijk zijn gevallen en/of bekende risicofactoren voor valincidenten en valletsel hebben (waaronder het gebruik van valgevaarlijke geneesmiddelen). Dit geldt het bijzonder voor ouderen die in verband met een val spoedeisende hulp hebben gezocht (Gillespie et al. 2003; Anoniem 2004a).

Er is slechts weinig onderzoek beschikbaar m.b.t. de vraag, welk effect het analyseren en zo mogelijk staken van valgevaarlijke geneesmiddelen heeft op de frequentie en ernst van valincidenten¹²⁴. In de meeste onderzoeken waarin dit werd bestudeerd maakte deze interventie deel uit van een bredere multifactoriële aanpak, waardoor achteraf niet meer viel na te gaan wat het afzonderlijke effect hiervan was geweest (Gillespie et al. 2003; Anoniem 2004a). Men kan hieruit echter ook concluderen dat men bij het uitvoeren van een effectief gebleken multifactoriële interventie het saneren van valgevaarlijke geneesmiddelen niet achterwege mag laten. Volgens de expertgroep moet bij zo'n

sanering niet alleen worden gelet op psychofarmaca maar ook op valgevaarlijke cardiovasculaire middelen¹²⁵.

Benzodiazepinen en verwante stoffen

Benzodiazepinen vergroten niet alleen de kans op vallen maar verhogen ook de kans om hierbij een heup te breken met minstens 50% (Cumming and Le Couteur 2003). Een benzodiazepine of verwante stof mag dan ook niet langdurig als hypnoticum of anxiolyticum worden gecontinueerd zonder ooit te proberen of het middel kan worden gestaakt dan wel in een lagere dosering kan worden gegeven¹²⁶ (Batty et al. 2000; Woodward 2000).

Strategieën om een benzodiazepine te staken vallen uiteen in geleidelijke afbouwprogramma's en minimale interventies. De eerste kunnen bij tweederde van de patiënten in de algemene praktijk succesvol zijn, maar ze zijn arbeidsintensief, aangezien de dosering geleidelijk wordt afgebouwd om het risico van onttrekkingsverschijnselen zo klein mogelijk te houden (Oude Voshaar et al. 2001; Haumschild et al. 2003). Minimale strategieën nodigen de patiënt uit om zelf te stoppen of langs te komen voor een gesprek (bijv. door middel van een stopbrief waarin de patiënten wordt duidelijk gemaakt welke risico's voortgezet gebruik met zich meebrengt). Dit type interventie is veel minder arbeidsintensief en kan bij ongeveer 20-25% van de algemene patiëntenpopulatie effect hebben¹²⁷ (Oude Voshaar et al. 2001; Gorgels et al. 2005).

5.2 Fracturen t.g.v. glucocorticoïden

5.2.1 HARM en IPCI data

In de HARM studie werden 6 gevallen van een fractuur gezien die verband hielden met het gebruik van een oraal corticosteroïd zonder toevoeging van een bisfosfonaat. Twee patiënten waren jonger dan 75 jaar, één patiënt had een leeftijd tussen de 75 en 79 jaar en 3 patiënten waren 80 jaar of ouder.

5.2.2 Omschrijving

Orale glucocorticoïden kunnen een nadelige werking op het bot hebben. Vooral het remmen van de botvorming en het stimuleren van de celdood van osteocyten speelt hierbij een rol. Uit verschillende studies komen aanwijzingen dat het verhoogde risico op fracturen slechts gedeeltelijk kan worden verklaard door afname van de botmineraaldichtheid en dat veranderingen in de botkwaliteit een significante bijdrage leveren (van Staa 2006).

5.2.3 Epidemiologie

Uit observationele studies is gebleken dat orale glucocorticoïden het risico op een fractuur vergroten (van Staa 2006). In de grootste studie tot dusverre (uitgevoerd in de Britse GPRD = General Practice Research Database) werden de volgende relatieve risico's gevonden (van Staa et al. 2000):

- RR = 1.3 [1.3-1.4] voor niet-vertebrale fracturen;
- RR = 1.6 [1.5-1.8] voor heupfracturen;
- RR = 2.6 [2.3-2.9] voor vertebrale fracturen.

5.2.4 Risicofactoren

Het risico op een fractuur neemt bij gebruikers van orale glucocorticoïden dosisafhankelijk toe en is vooral in de eerste drie maanden na de start van de therapie verhoogd (van Staa 2006). Uit een retrospectieve GPRD analyse bleek dat zelfs een dosering vanaf 2.5mg prednison equivalenten per dag al risicoverhogend kan zijn (van Staa et al. 2005). Uit deze studie kwamen behalve de doseringshoogte diverse andere risicofactoren naar voren. Op basis hiervan is een risicoscore opgesteld, waarmee het lange termijnrisico van orale glucocorticoïde gebruikers op een fractuur is te schatten¹²⁸.

In de GPRD is ook onderzocht welk risico patiënten lopen wanneer zij intermitterend met een hoge glucocorticoïde dosering van ≥ 15 mg prednison equivalenten per dag worden behandeld. Bij lage cumulatieve blootstellingen (≤ 1 g in totaal) was het risico op osteoporotische fracturen slechts licht verhoogd, terwijl bij hogere cumulatieve blootstellingen (> 1 g in totaal) wel een beduidend risico werd gevonden (De Vries et al. 2007).

Na het staken van een glucocorticoïde kan het fractuurrisico weer afnemen tot het achtergrondniveau, tenzij de patiënt blootgesteld is geweest aan een hoge cumulatieve hoeveelheid glucocorticoïde (van Staa 2006).

Gebruikers van inhalatiecorticosteroiden lopen eveneens een verhoogd risico op fracturen, vooral bij hogere doseringen. Het is echter aannemelijk dat dit niet zozeer verband houdt met de inhalatietherapie als zodanig, maar met de ernst van de onderliggende longaandoening (van Staa 2006).

5.2.5 Risicoreducerende strategieën

a) Toevoeging van een bisfosfaat

De navolgende aanbevelingen zijn gebaseerd op de Tweede Herziene CBO Richtlijn Osteoporose (Anoniem 2002b), de Richtlijn voor preventie en behandeling van glucocorticosteroid geïnduceerde osteoporose (GIOP) van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (Anoniem 2003b) en de NHG-Standaard Osteoporose (Elders et al. 2005): wanneer een patiënt langer dan 3 maanden ≥ 7.5 mg prednison equivalenten per dag gaat gebruiken voeg dan een bisfosfaat toe in de volgende situaties:

- altijd bij doseringen > 15 mg per dag;
- bij doseringen van 7.5-15mg per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man > 70 jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid¹²⁹.

Zorg hierbij bovendien voor voldoende inname van calcium en vitamine D¹³⁰.

Het verdient aanbeveling om het bisfosfaat te continueren zolang de behandeling met het corticosteroïde voortduurt (Anoniem 2002b). Voor de toedieningsduur van bisfosfonaten geldt echter wel een maximum van vijf jaar (Van Loenen 2007). Na het stoppen van het corticosteroïde kan ook het bisfosfaat worden gestaakt, tenzij er nog sprake is van een verhoogd risicoprofiel. Er zijn geen studies die aantonen dat voortzetting van het bisfosfaat zinvol is, nadat het corticosteroïde is gestaakt (Anoniem 2002b).

5.3 Ontregeling van diabetes t.g.v. bloedglucoseverlagende middelen

5.3.1 HARM en IPCI data

In de HARM en IPCI studies werden 26 potentieel vermijdbare gevallen van ontregelde diabetes gezien, waaronder zeker 14 gevallen van hypoglykemie en 6 gevallen van hyperglykemie¹³¹.

Negentien (73%) patiënten gebruikten één of meer insulinen, terwijl de overige 27% alleen een orale bloedglucoseverlagende behandeling kregen. In 15 (58%) gevallen was de patiënt jonger dan 75 jaar en in 6 (23%) gevallen 80 jaar of ouder. De mogelijke redenen die tot diabetes ontregeling hebben geleid zijn samengevat in noot 132.

In 15 (58%) gevallen was aannemelijk dat de patiënt de ontregeling zelf had kunnen voorkómen; bij 8 van deze patiënten (d.w.z. 31% van alle 26 gevallen) was er onvoldoende afstemming tussen de insulinedosering enerzijds en het eetpatroon of een intercurrente ziekte anderzijds. De overige 11 (42%) gevallen waren mogelijk te voorkomen geweest, wanneer de professionele begeleiding en monitoring adequater was geweest. Een opvallend voorbeeld was het ongewijzigd laten van een insulinedosering, terwijl het lichaamsgewicht van de patiënt ten gevolge van een KNO maligniteit beduidend afnam. Deze resultaten roepen natuurlijk de vraag op, hoe de educatie en begeleiding van insulinegebruikers kunnen worden verbeterd. Een algemeen antwoord hierop valt volgens de expertgroep echter buiten het bestek van deze 'laaghangend fruit' rapportage¹³³. Zij richt zich in de navolgende bespreking vooral op het terugdringen van ernstige hypoglykemieën bij gebruikers van sulfonylureumderivaten (SU-derivaten). Deze bijwerking was bij minstens 4 (15%) ontregelde HARM en IPCI patiënten de reden voor de ziekenhuisopname.

5.3.2 Omschrijving

Ernstige hypoglykemie is de belangrijkste bijwerking van SU-derivaten en verwante stoffen. Deze complicatie treedt vooral op het langwerkende glibenclamide (Van Loenen 2007). Door de lange werkingsduur kan de hypoglykemie lang aanhouden en weer terugkeren nadat behandeling tot een aanvankelijke verbetering heeft geleid (Veitch and Clifton-Bligh 2004).

5.3.3 Epidemiologie

In een retrospectieve cohortstudie bij oudere (≥ 65 jaar) gebruikers van bloedglucoseverlagende middelen bedroeg de kans op een eerste ernstige hypoglykemie bij de SU-derivaat gebruikers 1.2 [1.1-1.] per 100 gebruiksjaren tegenover 2.8 [2.5-3.1] bij de insuline gebruikers (Shorr et al. 1997).

5.3.4 Risicofactoren

In de zojuist genoemde cohortstudie was de belangrijkste voorspellende factor dat de patiënt onlangs (≤ 30 voorafgaande dagen) uit het ziekenhuis was ontslagen [RR = 4.5; 3.5-5.7]. Andere onafhankelijke risicofactoren waren een hoge leeftijd [RR = 1.8; 1.4-2.3], zwart ras [RR = 2.0; 1.7-2.4], en het gelijktijdig gebruik van tenminste 5 geneesmiddelen [RR = 1.3; 1.1-1.5].

Uit andere studies blijkt dat ook het starten met een SU-derivaat, een bestaande nierfunctiestoornis, een CYP2C9 genotype *3/*3 of *2/*3¹³⁴, het gebruik van glibenclamide (t.o.v. andere SU-derivaten) en interacties met geneesmiddelen die SU-derivaten potentiëren¹³⁵ het risico op een al dan niet ernstige hypoglykemie bij SU-derivaat gebruikers vergroten (van Staa, Abenhaim, and Monette 1997; Stahl and Berger 1999; Holstein et al. 2005; Denneboom, De Smet, and Stricker 2007).

In een grote casus-controle studie bij oudere patiënten nam de kans op een ernstige hypoglykemie door glibenclamide aanzienlijk toe, wanneer gelijktijdig co-trimoxazol werd gebruikt [OR_{adj} = 6.6; 4.5-9.7] (Juurink et al. 2003). Betablokkers kunnen de ernst van een hypoglykemie versterken en het herstel daaruit vertragen. De waarschuwingssignalen worden gemodificeerd en voor een deel geblokkeerd. Selectieve betablokkers hebben deze effecten in mindere mate dan niet-selectieve betablokkers. De 'veiligheid' van een selectieve betablokker is echter relatief en kan bij hogere doses verloren gaan (Anoniem 2007a). RAS-remmers kunnen de bloedglucosespiegel van diabetespatiënten verlagen (Anoniem 2007a) en zodoende het risico op een hypoglykemie t.g.v. een SU-derivaat vergroten.

5.3.5 Risicoreducerende strategieën

a) Glibenclamide zeker bij oudere patiënten ontraden

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 raadt het voorschrijven van glibenclamide af vanwege de relatief grote kans op (soms ernstige) hypoglykemieën. De Standaard wijst bovendien op het risico dat een hypoglykemie t.g.v. dit langwerkend middel binnen enkele uren kan recidiveren (Rutten et al. 2006).

Het verdient aanbeveling om glibenclamide toe te voegen aan de zogeheten Beers lijst van geneesmiddelen, die vanwege hun risico op ernstige bijwerkingen ongeschikt zijn voor oudere patiënten (Vingerhoets, van Marum, and Jansen 2005; De Smet et al. 2007).

b) Voorlichting aan de patiënt

In de voorlichting van insulinegebruikers moet niet alleen aandacht worden besteed aan het belang van een goed afgestemd eetpatroon, maar ook aan het risico van intercurrente ziekten (zie noot 132). Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas wordt de kans op hypoglykemieën t.g.v. SU-derivaten niet alleen groter bij hogere leeftijd en een nierfunctiestoornis, maar ook bij ongewone lichamelijke belasting, bij onregelmatige voeding of bij verminderde inname van voedsel. (Van Loenen 2007) Gebruikers van SU-derivaten moeten worden geïnformeerd over het omgaan met deze risicofactoren. Wanneer zij een verhoogd risico lopen op hypoglykemieën (bijv. vanwege een nierfunctiestoornis of potentiële geneesmiddelinteractie) worden zij mondeling en schriftelijk voorgelicht over de eerste symptomen daarvan¹³⁶.

5.4 Ontregeling/uitlokking van diabetes t.g.v. glucocorticoïden

5.4.1 HARM en IPCI data

In de HARM studie werden 6 gevallen van ernstige hyperglykemie gezien, die in verband werden gebracht met het gebruik van een oraal corticosteroïde. Drie gevallen (50%) hadden betrekking op patiënten jonger dan 75 jaar. Bij 3 patiënten werd een latente diabetes manifest, in 2 gevallen werd een reeds bestaande type 2 diabetes verergerd, en in 1 geval bleef dit onduidelijk.

5.4.2 Omschrijving

Glucocorticoiden kunnen hyperglykemie veroorzaken door de gevoeligheid van de lever en van perifere weefsels voor insuline te verlagen. Hierdoor kan de gluconeogenese in de lever toenemen en de opname van glucose in spier- en vetweefsel afnemen (Anoniem 2007a).

5.4.3 Epidemiologie

In een gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van een glucocorticoïde stootkuur bij patiënten met COPD trad hyperglykemie op bij 24/160 (15%) corticosteroïdegebruikers tegenover 4/111 (4%) van de placebo gebruikers. Bij de corticosteroïdegebruikers ontstonden de meeste gevallen (92%) binnen de eerste dagen en waren 16/24 (67%) betrokken patiënten reeds bekend met diabetes (Niewoehner et al. 1999).

Uit een observationele casus-controle studie komt naar voren dat orale glucocorticoïde gebruikers t.o.v. niet-gebruikers meer kans lopen op een hyperglykemie waarbij een bloedglucoseverlagende behandeling moet worden ingesteld [OR = 2.2; 1.9-2.6] (Gurwitz et al. 1994).

5.4.4 Risicofactoren

In de zojuist genoemde observationele studie was het risico op hyperglykemie het grootst in de eerste zes weken van de behandeling. Ook de doseringshoogte bleek relevant te zijn (Gurwitz et al. 1994):

- OR = 1.8 [1.5-2.0] bij < 10 mg prednison-equivalenten (PE) per dag;
- OR = 3.0 [2.1-4.3] bij 10-19 mg PE/dag;
- OR = 5.8 [2.7-12.4] bij 20-29 mg PE/dag;
- OR = 10.3 [3.2-33.9] bij \geq 30 mg PE per dag.

Volgens (Braithwaite et al. 1998) zou de kans op een ernstige of aanhoudende hyperglykemie niet zo groot zijn, wanneer het glucocorticoïde slechts eenmalig wordt geïnjecteerd of wanneer het middel snel (d.w.z. binnen 2 weken) wordt afgebouwd.

In een studie bij patiënten met een primaire nierziekte ontwikkelden 17/42 (41%) patiënten tijdens een behandeling met corticosteroïden diabetes. Een hoge leeftijd en hoge body mass index waren hierbij onafhankelijke risicofactoren (Uzu et al. 2007).

5.4.5 Risicoreducerende strategieën

a) Monitoring van glucosespiegel en inzetten/aanpassen van bloedglucoseverlagende behandeling op geleide daarvan
Volgens de KNMP Kennisbank is een hyperglykemisch effect veelal pas merkbaar vanaf 7.5mg prednison equivalenten per dag. Deze bron beveelt aan om in een voorkomend geval de glucosespiegel regelmatig tijdens en na staken van de corticosteroïde behandeling te controleren¹³⁷ en bij het optreden van hyperglykemie de dosis van de bloedglucoseverlagende behandeling aan te passen (Anoniem 2007a).

Braithwaite et al. 1998 adviseren in een praktisch artikel om de glucosespiegel voorafgaand aan een corticosteroïde therapie alsook elke 1-2 weken in het begin daarvan te bepalen. Zij noemen daarnaast de mogelijkheid dat de patiënt de eerste 4 weken zelf monitort op de aanwezigheid van glucose in de urine. Als diabetes ontstaat moet zelfmonitoring van de glucosespiegel door de patiënt worden overwogen.

De literatuur is verdeeld over de vraag of een oraal bloedglucoseverlagend middel wel of niet voldoende is indien er een lichte hyperglykemie ontstaat. In ieder geval is duidelijk dat meer ernstige vormen van hyperglykemie met insuline moeten worden behandeld, vooral wanneer de patiënt al diabetes heeft. Aangezien glucocorticoïden diabetespatiënten meer resistent maken tegen insuline kan hun insulinebehoefte 1,5-2 maal zo hoog worden. Het kan zelfs nodig zijn om de insulinedosering dagelijks aan te passen (Braithwaite et al. 1998; Hoogwerf and Danese 1999).

De effecten van glucocorticoïden op de glucosespiegel nemen doorgaans snel weer af (d.w.z. binnen 2 dagen na het staken van de toediening) (Hoogwerf and Danese 1999). Men moet dan ook bedacht zijn op het risico dat hypoglykemie ontstaat wanneer een bloedglucoseverlagende behandeling is gestart of aangepast vanwege een glucocorticoïde en het corticosteroïde wordt vervolgens weer gestaakt (Braithwaite et al. 1998).

b) Voorlichting aan de patiënt

De KNMP Kennisbank beveelt aan om diabetespatiënten bij wie een glucocorticoïde therapie wordt gestart het advies mee te geven om alert te zijn op verschijnselen van hyperglykemie (dorst, droge mond, veel plassen, moeheid) en zo nodig contact met de voorschrijver op te nemen (Anoniem 2007a).

5.5 Bradycardie t.g.v. digoxine en/of sotalol¹³⁸

5.5.1 HARM en IPCI data

Veertien potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen werden toegeschreven aan een relatief hoge dosering van digoxine en/of sotalol. In 10 van deze gevallen werd bradycardie (al dan niet gepaard gaande met collaps) gedocumenteerd. In zeker 12 gevallen was sprake van de volgende risicofactoren: nierfunctiestoornis (8x), leeftijd \geq 80 jaar (7x), combinatie met verapamil of diltiazem (3x), combinatie van sotalol met metoprolol en amiodaron¹³⁹ (1x), en combinatie van een oude digoxine dosering van 0.25 mg/dag met de nieuwe dosering van 0.125 mg/dag (1x).

5.5.2 Omschrijving

Digoxine

Digoxine heeft een kleine therapeutische breedte, waardoor er meestal sprake is van een intoxicatie als er bijwerkingen optreden. Het middel vergroot niet alleen de contractiekracht van het hart (positief-inotroop), maar verlaagt ook de hartfrequentie (negatief-chronotroop) en vertraagt de AV-geleiding (negatief-dromotroop) (Van Loenen 2007). Een toxische digoxine spiegel kan leiden tot ernstige bradycardie en blokkade van de AV-geleiding (Palatnik and Kates 2003).

Sotalol

Het risico op bradycardie bij gebruik van sotalol is inherent aan de farmacologische werking van deze beta-blokker. Sotalol kan bovendien door verlenging van het QT-interval 'torsade de pointes' (ventriculaire aritmie) geven (Van Loenen 2007; Crouch, Limon, and Cassano 2003).

5.5.3 Epidemiologie

Digoxine

Volgens een Nederlandse studie naar het risico op een ziekenhuisopname als gevolg van een intoxicatie met digoxine waren 1286 opnamen in 2001-2004 hieraan te wijten (0.04% van alle acute opnamen). De incidentie bedroeg 48.5 (45.9-51.2) per 100 000 voorschriften, wat overeenkwam met 1.94 opnamen per 1000 behandeljaren (Aarnoudse, Dieleman, and Stricker 2007).

Sotalol

In de literatuur zijn geen epidemiologische gegevens gevonden over de kans dat sotalol ernstige bradycardie veroorzaakt nadat de patiënt eenmaal op dit middel is ingesteld.

5.5.4 Risicofactoren

Digoxine

Het risico op digoxine toxiciteit is door univariabele analyses in observationele studies in verband gebracht met factoren zoals hoge leeftijd, nierfunctiestoornis, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, hypoxie, ischemische hartziekte, hypothyreoïdie en gelijktijdig gebruik van interacterende geneesmiddelen (waaronder amiodaron, propafenon, kinidine¹⁴⁰, verapamil en claritromycine) (Shapiro and Podrazik 1993; Pahor et al. 1993; Abad-Santos et al. 2000; Miura et al. 2000; Juurlink et al. 2003). In één studie bleef bij multivariabele analyse alleen de hoogte van de digoxine spiegel als relevante factor over (Abad-Santos et al. 2000). Deze parameter is zelf echter weer afhankelijk van andere factoren. In een andere studie waren een hoge digoxine dosering (\geq 0.25 mg/dag), een hoge leeftijd (\geq 80 jaar), een nierfunctiestoornis en geneesmiddelinteracties de onafhankelijke risicofactoren

(Pahor et al. 1993). De expertgroep is van oordeel dat de voorschrijver alleen verantwoord digoxine aan een oudere patiënt kan voorschrijven, indien hij weet welke nierfunctie die patiënt op dat moment heeft. Om hierop te kunnen controleren moet de apotheker deze nierfunctie gegevens kunnen opvragen of inzien¹⁴¹.

Over de rol van hypokaliëmie bij het ontstaan van digoxine toxiciteit (en daarmee over de wenselijkheid om bij gelijktijdig gebruik van een kaliumverliezend diureticum regelmatig de kaliumspiegel te controleren) wordt verschillend gedacht (Anoniem 2007a; De Gier 2007). Enerzijds is daadwerkelijk aangetoond dat hypokaliëmie het risico op een digoxine intoxicatie kan vergroten¹⁴². Anderzijds is het risico dat een kaliumverliezend diureticum bij patiënten met hartfalen tot hypokaliëmie leidt minder aannemelijk omdat deze doorgaans ook worden behandeld met een of meer kaliumsparende geneesmiddelen (RAS-remmer, spironolacton) (Magnani and Malini 1995; Campbell and MacDonald 2003). Al met al lijkt het monitoren van de kaliumspiegel vooral aangewezen wanneer digoxine wordt gecombineerd met een kaliumverliezend diureticum zonder toevoeging van een kaliumsparend geneesmiddel.

Sotalol

Bij sotalol wordt het risico op toxiciteit eveneens verhoogd door een nierfunctiestoornis en het gelijktijdig gebruik van interacterende geneesmiddelen (zoals verapamil en diltiazem) (Anoniem 2007a).

5.5.5 Risicoreducerende strategieën

Digoxine

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas moet digoxine bij ouderen, verminderde nierfunctie en verminderde schildklierfunctie in een lagere begin- en onderhoudsdosering worden gegeven. Nierfunctie en serumelektrolyten moeten bij gebruikers van digoxine geregeld worden gecontroleerd (Van Loenen 2007).

Volgens de KNMP Kennisbank wordt het risico van digoxine gebruikers op toxische effecten vergroot door een verminderde nierfunctie alsook door gelijktijdig gebruik van stoffen als kinidine, amiodaron, propafenon, ciclosporine, macroliden, verapamil of diltiazem (Anoniem 2007a). Volgens een recent IGZ rapport behoren afgeleverde combinaties van digoxine met een macrolide of itraconazol niet meer in de apotheekcomputer vóór te komen (Anoniem 2004).

Sotalol

M.b.t. sotalol beveelt het Farmacotherapeutisch Kompas aan om voor het begin van de behandeling en vóór verandering van de dosering niet alleen het ECG te controleren maar ook de nierfunctie en elektrolytbalans te bepalen. Bij een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden verlaagd op geleide van de creatinineklaring (Van Loenen 2007).

Volgens de KNMP Kennisbank wordt het risico van sotalol gebruikers op toxische effecten vergroot door een verminderde nierfunctie alsook door gelijktijdig gebruik van verapamil of diltiazem (Anoniem 2007a). Aangezien het risico op bradycardie bij sotalol gebruik berust op de farmacologische werking van deze beta-blokker moet worden bewaakt dat sotalol niet zonder noodzaak wordt gecombineerd met andere beta-blokkers¹⁴³.

5.6 Ernstige constipatie t.g.v. opioïden

5.6.1 HARM en IPCI data

In de HARM en IPCI studies werden 11 gevallen van ernstige constipatie en ileus gezien, waarbij een opioïde was gebruikt zonder toevoeging van enig laxans of samen met een minder geschikt laxans (psyllium). Zeker 6 van de patiënten waren jonger dan 75 jaar.

5.6.2 Omschrijving

Opioïden hebben verscheidene effecten op het maagdarmlkanaal, waaronder vermindering van de motiliteit, secreties en doorbloeding, waardoor droge harde feces ontstaan. Bij chronisch gebruik is

constipatie de meest vaak voorkomende bijwerking en patiënten worden slechts zelden tolerant voor dit effect (Van Loenen 2007; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007).

5.6.3 Epidemiologie

Getallen over het percentage opioïdegebruikers dat in gerandomiseerde onderzoeken constipatie ontwikkelde variëren aanzienlijk van 15% tot 90% (Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007). Bij terminale gebruikers heeft ongeveer 90% van de patiënten behoefte aan een laxans (Schoorl and Zylicz 1997).

5.6.4 Risicofactoren

Observationele studies naar specifieke risicofactoren bij ernstige constipatie tijdens opioïdegebruik zijn in de literatuur niet gevonden. In overzichtsartikelen wordt aannemelijk geacht dat sterkwerkende opioïden een grotere kans geven dan zwakker werkende (Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007) en dat oudere patiënten meer risico lopen dan jongere (Max et al. 2007).

5.6.5 Risicoreducerende strategieën

Er wordt algemeen aanbevolen om opioïden profylactisch te combineren met een laxans, tenzij er een duidelijke reden bestaat om dit niet te doen (bijv. bij acute buikpijn van onbekende oorsprong, intestinale obstructie of diarree) (Swegle and Logemann 2006; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007; Max et al. 2007). Men dient zich hierbij wel te realiseren dat laxantia alleen het constiperend effect van opioïden tegengaan en dus niet alle gastrointestinale bijwerkingen van deze middelen kunnen voorkómen (Kurz and Sessler 2003; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007). Er zijn geen gerandomiseerde vergelijkende studies beschikbaar waaruit blijkt welk laxans het meest geschikt is voor deze specifieke toepassing. Emollientia zijn als monotherapie meestal niet effectief (Swegle and Logemann 2006; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007; Max et al. 2007). Volumevergrotende middelen hebben als nadeel dat zij met voldoende vocht moeten worden ingenomen, wat bij terminale patiënten vaak een probleem vormt. Bij onvoldoende vochtopname ontstaat een gelatineuze massa die tot volledige obstructie kan leiden, zeker als er een subobstructie aanwezig is (Schoorl and Zylicz 1997; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007). In de internationale literatuur wordt op grond van praktijkervaring vaak gekozen voor de combinatie van een contactlaxans (zoals senna) met een emolliens (zoals docusaat) (Swegle and Logemann 2006; Panchal, Muller-Schwefe, and Wurzelmann 2007; Max et al. 2007). Nederlandse bronnen adviseren om te beginnen met een osmotisch werkend laxans (zoals lactulose of macrogol) en bij onvoldoende resultaat een contactlaxans (zoals sennosiden of bisacodyl) toe te voegen (Brouwers and Delhaas 1998; Verduijn and Folmer 2007). In een studie bij terminale patiënten hadden 27/35 (77%) opioïdegebruikers die een laxans kregen (hoofdzakelijk lactulose) toch constipatieklachten. De gebruikelijke dosering lactulose was bij deze patiënten te laag om effect te sorteren, terwijl hogere (wel werkzame) doseringen vervelende gastrointestinale bijwerkingen zouden hebben gegeven (Schoorl and Zylicz 1997).

Uit studies in Nederland en elders is gebleken dat het percentage opioïdegebruikers dat met een laxans wordt behandeld voor verdere verbetering in aanmerking komt (Dik and Diepenmaat 1999; Bouvy, Buurma, and Egberts 2002; Anoniem 2004b; Max et al. 2007). Om deze reden stellen WINAp en SFK gezamenlijk een webrapportage over dit onderwerp beschikbaar (Sodihardjo-Yuen and De Wit 2006).

5.7 Aanbevelingen m.b.t. overige bijwerkingen

Fracturen t.g.v. valincidenten (sectie 5.1)

Aanbeveling 30 Psychofarmaca (benzodiazepinederivaten en verwante stoffen, klassieke en atypische antipsychotica, tricyclische en niet-tricyclische antidepressiva) worden bij oudere patiënten alleen op strikte indicatie gestart (cave combinaties).
Bij patiënten vanaf 70 jaar vraagt de voorschrijver naar valincidenten in het afgelopen jaar en schat de voorschrijver in (aan de hand van directe observatie en het medisch dossier) in hoeverre er sprake is

van een mobiliteitstoornis. Als de patiënt hieruit naar voren komt als potentieel valgevaarlijk worden het valrisico en valletselrisico nader geanalyseerd (zie Figuur 1, sectie 5.1.5 (sub a)).

Aanbeveling 31 De behandelaar beoordeelt periodiek aan de hand van een persoonlijk consult met de patiënt, of het nog steeds noodzakelijk is om psychofarmaca en valgevaarlijke cardiovasculaire geneesmiddelen (antiarrhythmica type Ia, digoxine, diuretica) te continueren. Bij benzodiazepinen en antipsychotica vindt een eerste herevaluatie al plaats na 1-2 weken (d.w.z. vóór het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven), bij antidepressiva gebeurt dit na 4-6 weken. Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt het gebruik van alle valgevaarlijke geneesmiddelen tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd.

Aanbeveling 32 Oudere patiënten die binnen een jaar meermalen vallen en/of in verband met een val spoedeisende hulp zoeken, komen in aanmerking voor een multifactoriële interventie, waarbij behalve het saneren van valgevaarlijke geneesmiddelen ook andere risicofactoren voldoende aandacht krijgen.

Aanbeveling 33 Bij chronisch gebruik van een benzodiazepine (of daaraan nauw verwante stof) voor slapeloosheid of een angststoornis wordt tenminste één keer getracht om de gebruiker te laten stoppen m.b.v. een minimale interventiestrategie (zoals een stopbrief of hieruit afgeleide webapplicatie) of een geleidelijk afbouwprogramma. Indien de gebruiker volledig stoppen te moeilijk vindt, moet worden geprobeerd om de dosering te verlagen.

Fracturen t.g.v. glucocorticoïden (sectie 5.2)

Aanbeveling 34 Wanneer een patiënt langer dan 3 maanden ≥ 7.5 mg prednison equivalenten per dag gaat gebruiken wordt in de volgende situaties een bisfosfonaat toegevoegd:

- altijd bij doseringen > 15 mg per dag;
- bij doseringen van 7.5-15mg per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man > 70 jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid.

Zorg hierbij bovendien voor voldoende inname van calcium en vitamine D. Het bisfosfonaat wordt gecontinueerd zolang de behandeling met het corticosteroïde voortduurt met een maximum van vijf jaar. Na het stoppen van het corticosteroïde kan ook het bisfosfonaat worden gestaakt, tenzij er nog sprake is van een verhoogd risicoprofiel.

Bij intermitterend gebruik van een hoge glucocorticoïde dosering (≥ 15 mg prednison equivalenten per dag) wordt nadrukkelijk beschermende therapie overwogen, wanneer de totale cumulatieve blootstelling van de patiënt hoger is dan 1g prednison equivalenten.

Ontregeling van diabetes t.g.v. bloedglucoseverlagende middelen (sectie 5.3)

Aanbeveling 35 Het gebruik van glibenclamide wordt zeker bij patiënten vanaf 70 jaar ontraden vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan.

Aanbeveling 36 Gebruikers van orale bloedglucoseverlagende sulfonylureumderivaten worden voorgelicht over de risico's van ongewone lichamelijke belasting, onregelmatige voeding en verminderde voedselinname alsook over de wijze waarop zij het beste hiermee kunnen omgaan. Zeker wanneer zij een verhoogd risico op hypoglykemieën lopen (bijv. vanwege een nierfunctiestoornis of potentiële geneesmiddelinteractie) worden zij mondeling en schriftelijk voorgelicht over de eerste symptomen daarvan.

Ontregeling/uitlokking van diabetes t.g.v. glucocorticoïden (sectie 5.4)

- Aanbeveling 37** Het initiëren van een glucocorticoïdetherapie vanaf 7.5mg prednison equivalenten (PE) per dag geschiedt onder controle van de glucosespiegel (tenzij het gaat om een eenmalige injectie). Zo nodig wordt op geleide van de uitslagen een bloedglucoseverlagende behandeling ingezet dan wel aangepast. Bij meer ernstige vormen van hyperglykemie heeft insuline de voorkeur boven orale bloedglucoseverlagende middelen. De patiënt krijgt het advies om alert te zijn op verschijnselen van hyperglykemie (dorst, droge mond, veel plassen, moeheid) en om zo nodig contact op te nemen met de voorschrijver.
- Wanneer de patiënt niet bekend staat als een diabetespatiënt wordt de glucosespiegel voorafgaand aan de start van de therapie en 3-7 dagen na de start gecontroleerd. Wanneer er sprake is van een risicofactor (zoals een nieraandoening of een hoge corticosteroïde dosering vanaf 15mg PE per dag), kunnen één of meer extra metingen worden overwogen.
- Heeft de patiënt wel diabetes of ontstaat er tijdens het glucocorticoïde gebruik hyperglykemie, dan is het raadzaam om de glucosespiegel frequenter te monitoren (bijv. elke 1-2 weken in het begin van de therapie).

- Aanbeveling 38** Indien naar aanleiding van een glucocorticoïde therapie een bloedglucoseverlagende behandeling is gestart dan wel aangepast en het corticosteroïde wordt vervolgens weer gestaakt, is men bedacht op het risico dat hypoglykemie kan ontstaan.

Bradycardie t.g.v. digoxine en/of sotalol (sectie 5.5)

- Aanbeveling 39** De voorschrijver en apotheker houden bij oudere gebruikers van digoxine en/of sotalol zorgvuldig rekening met factoren die de kans op bradycardie vergroten:
- De nierfunctie wordt vóór de start van de behandeling, vóór elke dosisverhoging en vervolgens minstens één maal per jaar gecontroleerd;
 - Combinaties met andere cardiovasculaire geneesmiddelen die de werking kunnen versterken (zoals verapamil en diltiazem) worden alleen op strikte indicatiestelling voorgeschreven en afgeleverd;
 - Combinaties van sotalol met andere beta-blokkers worden alleen op strikte indicatiestelling voorgeschreven en afgeleverd;
 - Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met niet-cardiovasculaire geneesmiddelen (macroliden, itraconazol of ketoconazol);
 - Bij combinaties van digoxine met een kaliumverliezend diureticum zonder toevoeging van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer, spironolacton) wordt de kaliumspiegel vóór de start van de behandeling, vóór elke dosisverhoging en vervolgens minstens één maal per jaar gecontroleerd.

Ernstige constipatie t.g.v. opioïden (sectie 5.6)

- Aanbeveling 40** Iedere gebruiker van een opioïde wordt vanaf de start van de behandeling behandeld met een laxans, behalve wanneer er een duidelijke reden bestaat om hiervan af te zien (bijv. een gezamenlijk besluit van voorschrijver en patiënt om deze maatregel niet onmiddellijk te nemen). Deze reden wordt in voorkomende gevallen door de voorschrijver vastgelegd en periodiek geherevalueerd. Indien wordt gestart met een osmotisch werkend laxans (zoals lactulose of macrogol) als monotherapie wordt regelmatig nagevraagd of dit middel wel voldoet en wordt bij onvoldoende resultaat een contactlaxans (zoals sennosiden of bisacodyl) toegevoegd.

6 Overzicht van aanbevelingen

Algemene aanbevelingen (secties 1 en 2)

- Aanbeveling 1** Het verdient aanbeveling om in het verlengde van deze rapportage een overleg te starten waarin wordt nagedacht over de verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn. Onderwerpen die hierbij aan bod moeten komen zijn onder meer¹⁰:
- a Het terugdringen van potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen die minder frequent vóórkomen¹¹.
 - b Het terugdringen van potentieel vermijdbare bijwerkingen die niet tot ziekenhuisopnamen leiden.
 - c Het voorkómen, opsporen en terugdringen van therapieontrouw en andere gebruiksgelateerde problemen die de medicatieveiligheid kunnen verminderen.
 - d Het uitbouwen van de aandacht die deze rapportage geeft aan risicofactoren. De medicatiebewaking kan verder worden verbeterd door meer systematisch rekening te gaan houden met risicofactoren (en aan hun onderlinge wisselwerkingen)¹².
 - e Het bevorderen van 'clinical risk management' door zorgprofessionals. Het is immers niet alleen belangrijk dat zij de goede dingen doen maar ook dat zij die dingen goed doen¹³. Vragen die in dit kader beantwoord zullen moeten worden zijn bijvoorbeeld:
 - Welke risicosituaties en risicoprocessen verdienen extra aandacht¹⁴?
 - Zijn er behalve risicopatiënten, risicogeneesmiddelen en risicoprocessen ook risicozorgverleners?
 - Hoe is het gesteld met de veiligheidscultuur van zorgverleners¹⁵?
 - Kan de prioritering van medicatiebewakingssignalen verder worden verbeterd?
 - Op welke wijze kan ieder risico het beste worden bewaakt?
 - f Het benutten van nieuwe ICT mogelijkheden, zoals het raadplegen en toepassen van elektronische patiëntgegevens via koppelingen tussen de computersystemen van zorgprofessionals en zorginstellingen in de eerste en tweede lijn.
 - g Het inrichten van een landelijk meldpunt waar medicatiefouten die extramuraal of transmuraal zijn gemaakt of bijna zijn gemaakt worden gemeld en geëvalueerd.

- Aanbeveling 2** Zorgverleners zijn zich bewust van het feit dat een substantieel deel van alle potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen wordt veroorzaakt door een beperkt aantal farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een beperkt aantal 'oude' geneesmiddelgroepen. Zij implementeren juist voor deze geneesmiddelgroepen op korte termijn risicoreducerende strategieën.

- Aanbeveling 3** Wanneer een oudere patiënt tenminste 5 geneesmiddelen chronisch gebruikt en deze geneesmiddelen door verschillende behandelaren worden voorgeschreven, spreken deze behandelaren onderling af wie als hoofdbehandelaar de regiefunctie over de farmacotherapie heeft. Zij leggen dit vast in hun computersysteem en communiceren dit naar degene(n) die de geneesmiddelen aflevert/afleveren^{29 30}.
- Voorschrijvers die geen solopraktijk voeren geven per risicogeneesmiddel aan wie de feitelijke voorschrijver is. Apothekers leggen deze informatie vast in hun computersysteem³¹.
- Bij de start van een risicogeneesmiddel dat niet per definitie bestemd is voor jarenlang gebruik (te weten, een oraal anticoagulans, NSAID, corticosteroïde, opioïde, benzodiazepine, neurolepticum of antidepressivum) maakt de voorschrijver indien mogelijk duidelijk aan de patiënt, eventuele andere voorschrijvers en de apotheker wat de beoogde of verwachte therapieduur is³². De voorschrijver en afleverende apotheker leggen de gewenste of verwachte therapieduur vast in het dossier van de patiënt.

Aanbeveling 4 Wanneer een medisch specialist een behandeling initieert, die vervolgens door de huisarts wordt voortgezet, stemmen deze zorgverleners onderling af wie verantwoordelijk is voor de periodieke controles, herevaluaties, herhaalmedicatie(s) en therapieduur en zij leggen dit vervolgens vast. Huisartsen die het uitschrijven van herhaalrecepten overnemen van een initiërende specialist kunnen zich er niet op beroepen dat de verantwoordelijkheid hiervoor nog steeds bij de specialist ligt, tenzij de specialist dit concreet heeft vastgelegd in zijn of haar ontslagbrief³³. Voorschrijvers en apothekers gaan bij ouderen op polyfarmacie gezamenlijk na d.m.v. periodieke medicatie reviews welke herhaalmedicatie nog steeds terecht wordt voorgeschreven en welke medicatie ten onrechte in het medicatieprofiel ontbreekt³⁴. Zij zijn zich ervan bewust dat zulke medicatie reviews het meest geschikt zijn voor het opsporen van problemen die geleidelijk ontstaan en minder effectief zijn voor het voorkómen van HARM's die binnen 1-2 weken na de start of aanpassing van een therapie manifest worden³⁵.

Aanbeveling 5 De computersystemen van voorschrijvers en apothekers gaan het uitvoeren van de aanbevelingen in deze rapportage zo goed mogelijk ondersteunen. Voor zover dat nu nog niet mogelijk is, worden de systemen hiervoor alsnog geschikt gemaakt. De expertgroep denkt hierbij aan:

- het vastleggen van de hoofdbehandelaar en van de verantwoordelijkheden, indicatiestellingen en beoogde therapieduur m.b.t. risicogeneesmiddelen.
- het vastleggen van laboratoriumuitslagen (zoals creatinine, natrium, kalium) op een zodanige wijze dat deze geautomatiseerd kunnen worden toegepast bij de monitoring van patiënten op risicogeneesmiddelen en risicopatiënten in het algemeen.
- het vastleggen van eerdere patiëntervaringen met bijwerkingen, een verminderde cognitie en andere risicofactoren op een zodanige wijze dat deze zowel door voorschrijvers als door apothekers geautomatiseerd kunnen worden toegepast bij het identificeren en monitoren van risicopatiënten.
- het signaleren van complexe risicopatiënten en het aanbevelen van acties die juist bij deze risicopatiënten wenselijk zijn.

De computerondersteuning wordt zodanig opgezet dat kwaliteitstoetsen op het uitvoeren van de aanbevelingen relatief eenvoudig zijn uit te voeren.

Aanbeveling 6 Wanneer een geneesmiddel vanwege een ernstige bijwerking wordt gestaakt, geeft de arts in kwestie (ongeacht of deze nu binnen of buiten het ziekenhuis werkzaam is) snel en adequaat informatie hierover aan de patiënt en aan iedere andere arts en apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor die patiënt is betrokken (huisarts, verpleeghuisarts, medisch specialist, openbaar apotheker, ziekenhuisapotheker)³⁶. Dit gebeurt bij voorkeur via een stoprecept of farmaceutisch ontslagbericht, waarin niet alleen staat wanneer welk middel is gestopt, maar ook waarom dat is gebeurd en welk middel hiervoor eventueel in de plaats is gekomen. Iedere voorschrijver en apotheker verwerkt deze informatie zodanig in zijn computersysteem dat de patiënt geautomatiseerd wordt bewaakt op het risico dat het bewuste geneesmiddel (of een hieraan nauw verwant middel) per ongeluk toch weer wordt voorgeschreven en afgeleverd. Wanneer een geneesmiddel ondanks een ernstige bijwerking wordt gecontinueerd (wat bijvoorbeeld nodig kan zijn bij een oraal anticoagulans of trombocytenaggregatieremmer), geeft de voorschrijver dit eveneens snel en adequaat door aan de patiënt en aan iedere andere arts en apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor die patiënt is betrokken.

Bloedingen, algemeen (sectie 3)

- Aanbeveling 7** Antithrombotica worden uitsluitend op strikte indicatiestelling voorgeschreven. De behandelaar legt de indicatiestelling vast en geeft deze samen met de beoogde therapieduur door aan de patiënt en aan de andere zorgverleners die direct bij de zorg voor de desbetreffende patiënt zijn betrokken. Deze algemene aanbeveling geldt in het bijzonder als patiënten:
- a eerder tijdens het gebruik van een antithromboticum een bloeding hebben gekregen;
 - b een OAC/TAR combinatie of TAR/TAR combinatie gaan gebruiken, aangezien deze een verhoogd risico op bloedingen geven.
- Het verdient aanbeveling dat de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie Tabellen 9 en 14 van deze rapportage verder uitwerken tot evidence-based standpunten over het al dan niet aanvaardbaar zijn van de verschillende indicaties voor combinatie-therapieën en hierbij specificeren hoe lang zo'n combinatiebehandeling mag worden voortgezet. Deze standpunten worden regelmatig aangepast aan de nieuwe inzichten die hierover in de literatuur verschijnen.

Bloedingen t.g.v. orale anticoagulantia (sectie 3.2)

- Aanbeveling 8** De behandelaar weegt bij het starten van een OAC therapie mee, welke kans er bestaat op onregelmatig gebruik (bijv. bij verminderde cognitie of overmatig alcoholgebruik).
- Aanbeveling 9** OAC gebruikers die eerder een bloeding hebben gehad of bij wie de INR instabiel is met meerdere uitschieters naar boven worden extra zorgvuldig gemonitord op signalen van te sterke ontstolling. De arts die een ernstige bloeding constateert geeft dit rechtstreeks (dus niet via de patiënt) door aan de andere zorgverleners die bij de farmaceutische zorg voor de patiënt zijn betrokken (inclusief de trombosedienst). De arts geeft bovendien aan de trombosedienst door wanneer de comorbiditeit zodanig verandert dat extra controles van de INR wenselijk zijn (als diabetes ontregelt of hartfalen erger wordt). De trombosedienst licht op haar beurt de andere zorgverleners in wanneer de INR instabiel is en (on)regelmatig doorschiet naar waarden ≥ 6 .
- Aanbeveling 10** Wanneer een OAC gebruiker start met een geneesmiddel dat een farmacokinetische interactie met OAC's geeft (Tabel 7) meldt de apotheker dit rechtstreeks aan de trombosedienst en laat deze het doorgeven niet over aan de patiënt. Aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol tot een aanzienlijke INR stijging kan leiden en vervanging van co-trimoxazol door een ander antibacterieel middel bijna altijd mogelijk is, wordt co-trimoxazol voor meerdaags gebruik niet langer aan OAC gebruikers voorgeschreven en afgeleverd.^a Wanneer een voorschrijver bij een OAC gebruiker een geneesmiddel staakt dat een sterke farmacokinetische interactie geeft met het OAC (Tabel 7) geeft de voorschrijver dit via een stoprecept door aan de afleverende apotheker die op zijn beurt de trombosedienst hierover inlicht. Apotheeksystemen gaan stelselmatig signaleren wanneer een antibioticum wordt voorgeschreven aan een OAC gebruiker. De apotheker meldt dit rechtstreeks aan de trombosedienst en laat het doorgeven niet over aan de patiënt.
- Aanbeveling 11** VKORC1 genotypering (en bij acenocoumarol ook CYP2C9 genotypering) kunnen als diagnostisch hulpmiddel worden overwogen, wanneer de INR-waarden bij een gebruikelijke dosering ongebruikelijk hoog zijn of wanneer de OAC dosering bij een individuele gebruiker ongebruikelijk laag uitvalt.

^a Naschrift: deze aanbeveling geldt niet voor de toepassing van co-trimoxazol bij HIV-geïnfecteerde patiënten

Aanbeveling 12 OAC gebruikers worden goed geïnformeerd over het omgaan met de risico's van intercurrente ziekten en veranderingen in leefstijl of voeding (Tabel 6). Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan. Zelfmanagement door OAC gebruikers verdient aanbeveling bij die gebruikers, die na een zorgvuldige selectie, educatie en training in staat zijn om dit zelfmanagement naar behoren uit te voeren.

Bloedingen t.g.v. acetylsalicylzuur/carbasalaat (sectie 3.3) en NSAID's (sectie 3.4)

Aanbeveling 13 NSAID's worden indien mogelijk vermeden en het voorschrijven van laag gedoseerd ASA of clopidogrel wordt zorgvuldig afgewogen als patiënten:

- ouder dan 70 jaar zijn;
- een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben;
- een diverticulaire aandoening hebben of een lage gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben;
- door toevoeging van het NSAID of ASA een hoge NSAID dosering, verschillende NSAID's naast elkaar of een NSAID plus laag-gedoseerd ASA zouden gaan gebruiken;
- gelijktijdig worden behandeld met een oraal anticoagulans, selectieve COX-2 remmer, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton;
- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes hebben.

Aanbeveling 14 Adequate maagbescherming⁵⁶ is noodzakelijk bij NSAID-gebruikers die:

- een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis hebben;
- ouder zijn dan 70 jaar;
- 60-70 jaar zijn en bovendien:
 - langdurig een hoge NSAID dosering moeten gebruiken;
 - gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, ASA, clopidogrel^b, oraal corticosteroïd, SSRI, spironolacton);
 - ernstige comorbiditeit hebben (zoals invaliderende reuma, hartfalen en diabetes mellitus).

Het verdient aanbeveling om de kosteneffectiviteit van bovenstaande maatregelen die op klinische gronden worden aanbevolen nader te analyseren.

Men dient zich te realiseren dat lage gastrointestinale complicaties niet voorkomen kunnen worden door maagbescherming toe te voegen.

Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen t.g.v. een NSAID worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan.

Aanbeveling 15 Adequate maagbescherming⁵⁶ is noodzakelijk bij ASA-gebruikers die

- 60 jaar of ouder zijn en een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis hebben;
- 70 jaar of ouder zijn en gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, clopidogrel^b, NSAID, oraal corticosteroïd, SSRI, spironolacton);
- 80 jaar of ouder zijn.

Dezelfde aanbevelingen gelden voorzichtheidshalve ook voor clopidogrel.^b

Het verdient aanbeveling om de kosteneffectiviteit van bovenstaande maatregelen (die op klinische gronden worden aanbevolen) nader te analyseren.

Men dient zich te realiseren dat lage gastrointestinale complicaties en bloedingen buiten het maag-darmkanaal niet voorkomen kunnen worden door maagbescherming toe te voegen.

Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen t.g.v. een TAR worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan.

^b De aanbeveling om niet alleen ASA gebruikers maar ook clopidogrel gebruikers adequate maagbescherming te geven wanneer zij tot een van de genoemde risicogroepen behoren moet worden gemitigeerd (zie Naschrift op p.120).

Aanbeveling 16 Wanneer een maagbeschermend middel wordt toegevoegd om de kans op gastrointestinale complicaties van een NSAID of TAR te verminderen lichten de voorschrijver en de apotheker de patiënt voor over het belang van een goede therapietrouw.
Wanneer het NSAID of TAR product wordt gestopt, wordt het maagbeschermend middel eveneens gestaakt.

Aanbeveling 17 Wanneer een NSAID of TAR wordt gestart bij patiënten met een doorgemaakt ulcuslijden (d.w.z. in combinatie met een PPI), worden deze zo spoedig mogelijk op *Helicobacter* getest en zo nodig behandeld, als zij niet eerder zijn getest en ook niet eerder eradicatietherapie hebben gekregen.

Aanbeveling 18 Wanneer *Helicobacter* negatieve ASA-gebruikers eerder een gastrointestinale complicatie tijdens ASA therapie hebben ontwikkeld heeft de toevoeging van een protonpompremmer (PPI) de voorkeur boven de omzetting op clopidogrel zonder PPI.

Aanbeveling 19 Wanneer een selectieve COX-2 remmer wordt gecombineerd met laag gedoseerd ASA, doet dit afbreuk aan de relatieve maagveiligheid van de COX-2 remmer. Voor het combineren van ASA met een COX-2 remmer gelden dan ook dezelfde aanbevelingen die voor het combineren van ASA met een niet-selectief NSAID gelden.

Aanbeveling 20 Gezien de risico's van NSAID's en ASA verdient het aanbeveling om de vrij verkrijgbare producten in deze geneesmiddelgroepen een 'Uitsluitend Apotheek' status te geven, zodat deze middelen voortaan in de apotheek op naam aan de gebruiker worden afgeleverd en stelselmatig in de medicatiebewaking van de apotheek worden meegenomen.

Aanbeveling 21 Selectieve COX-2 remmers worden niet meer voorgeschreven aan patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden. Bovendien moet hun toepassing bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden.
De toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden moet eveneens zo veel mogelijk worden vermeden. Als een NSAID niet kan worden vermeden wordt de toepassing zo kort en de dosering zo laag mogelijk gehouden. Dit geldt ook voor de toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken).

Elektrolytstoornissen, algemeen (sectie 4)

Aanbeveling 22 Patiënten met een verhoogd risico op een elektrolytstoornis (hyponatriëmie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie) worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over het risico dat zij lopen. Deze voorlichting gaat in op de (eerste) verschijnselen van de elektrolytstoornis en op de risicosituaties die extra vocht- en zoutverlies kunnen geven (zoals infectie, braken, diarree, grote inspanning, hoge omgevingstemperatuur).
Kwetsbare ouderen worden indien nodig extra begeleid, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies.

Hyponatriëmie t.g.v. thiazidediuretica (sectie 4.2)

- Aanbeveling 23** Bij het starten van een thiazidediureticum of bij het verhogen van een thiazidedosering wordt de natriumspiegel in de eerste 5-9 dagen gecontroleerd indien:
- de patiënt ≥ 80 jaar is;
 - de patiënt ≥ 70 jaar is en tevens een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruikt.
- Bij thiazidegebruikers ≥ 70 jaar wordt de natriumspiegel in de eerste 5-9 dagen gecontroleerd indien wordt gestart met een interacterend geneesmiddel (SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum) of indien de dosering van zo'n interacterend middel wordt verhoogd. Bij thiazidegebruikers ≥ 70 jaar is zorgvuldige observatie (zo nodig aangevuld met een controle van de natriumspiegel) noodzakelijk wanneer een intercurrente ziekte (zoals diarree, braken) het risico op elektrolytstoornissen verhoogt.

Hypokaliëmie/dehydratie t.g.v. kaliumverliezende diuretica (sectie 4.3)

- Aanbeveling 24** Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een kaliumverliezend diureticum indien:
- de patiënt ≥ 70 jaar is;
 - er sprake is van:
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
 - een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).
- Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien er sprake is van:
- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;
 - een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preëxistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte, leeftijd ≥ 80 jaar);
 - een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine plus een bijkomende risicofactor (zoals een hoge diureticumdosering of gelijktijdig gebruik van een tweede kaliumverliezend diureticum).

Hyperkaliëmie t.g.v. RAS-remmers en kaliumsparende diuretica (sectie 4.4)

- Aanbeveling 25** Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een RAS-remmer indien:
- de patiënt ≥ 70 jaar is;
 - het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gebruik van spironolacton, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica).
- Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer en vervolgens tenminste iedere 6 maanden alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging, indien:
- het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica, leeftijd ≥ 80 jaar);
 - Binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum.

Aanbeveling 26 Bij RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (Tabel 22) wordt het voorschrijven van NSAID's (incl. selectieve COX-2 remmers) indien enigszins mogelijk vermeden.

Nierinsufficiëntie t.g.v. RAS-remmers (sectie 4.5)

Aanbeveling 27 De toename van het risico op nierinsufficiëntie wordt bij het voorschrijven van een RAS-remmer zorgvuldig afgewogen tegen de verwachte voordelen en wordt m.b.v. creatininebepalingen gemonitord indien er sprake is van:

- preëxistente nierfunctiestoornis of nierarteriële stenose (cave gegeneraliseerde atherosclerose);
- verminderd effectief circulerend volume (cave hartfalen, intercurrente ziekten, ontoereikende vochtinname of agressieve diurese met een lisdiureticum);
- sepsis;
- gelijktijdig gebruik van een NSAID (incl. selectieve COX-2 remmer) of calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus).

Aanbeveling 28 Bij een bestaande verminderde nierfunctie wordt rekening gehouden met het risico dat de meeste ACE-remmers de nierfunctie via accumulatie van een actieve metabooliet verder kunnen compromitteren. Dosisaanpassing is niet nodig bij fosinopril en ook niet bij de meeste angiotensine-II-antagonisten (maar wel bij olmesartan)¹¹³.

Nierinsufficiëntie/hartfalen t.g.v. NSAID's (secties 4.5 en 4.6)

Aanbeveling 29 Het voorschrijven van NSAID's (incl. selectieve COX-2 remmers) wordt indien enigszins mogelijk vermeden bij

- cardiovasculaire risicopatiënten (sectie 3.4.4 (sub c)), inclusief patiënten met hartfalen en hypertensie;
- een nieraandoening of jicht/hyperurikemie in de anamnese;
- een afgenomen effectief circulerend volume (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie)
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen, zoals een RAS-remmer en/of diureticum (de combinatie van deze twee samen met een NSAID lijkt extra riskant).

Indien een NSAID bij een risicopatiënt niet kan worden vermeden wordt het NSAID zo kort en laag mogelijk voorgeschreven en wordt de nierfunctie voorafgaand aan en 1 week na de start van het NSAID gecontroleerd. De patiënt krijgt mondelinge en schriftelijke uitleg hoe deze ook zelf kan monitoren of het goed gaat.

Fracturen t.g.v. valincincidenten (sectie 5.1)

Aanbeveling 30 Psychofarmaca (benzodiazepinederivaten en verwante stoffen, klassieke en atypische antipsychotica, tricyclische en niet-tricyclische antidepressiva) worden bij oudere patiënten alleen op strikte indicatie gestart (cave combinaties).

Bij patiënten vanaf 70 jaar vraagt de voorschrijver naar valincidenten in het afgelopen jaar en schat de voorschrijver in (aan de hand van directe observatie en het medisch dossier) in hoeverre er sprake is van een mobiliteitstoornis. Als de patiënt hieruit naar voren komt als potentieel valgevaarlijk worden het valrisico en valletselrisico nader geanalyseerd (zie Figuur 1, sectie 5.1.5 (sub a)).

Aanbeveling 31 De behandelaar beoordeelt periodiek aan de hand van een persoonlijk consult met de patiënt, of het nog steeds noodzakelijk is om psychofarmaca en valgevaarlijke cardiovasculaire geneesmiddelen (antiarrhythmica type Ia, digoxine, diuretica) te continueren.

Bij benzodiazepinen en antipsychotica vindt een eerste herevaluatie al plaats na 1-2 weken (d.w.z. vóór het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven), bij antidepressiva gebeurt dit na 4-6 weken. Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt het gebruik van alle valgevaarlijke geneesmiddelen tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd.

Aanbeveling 32 Oudere patiënten die binnen een jaar meermalen vallen en/of in verband met een val spoedeisende hulp zoeken, komen in aanmerking voor een multifactoriële interventie, waarbij behalve het saneren van valgevaarlijke geneesmiddelen ook andere risicofactoren voldoende aandacht krijgen.

Aanbeveling 33 Bij chronisch gebruik van een benzodiazepine (of daaraan nauw verwante stof) voor slapeloosheid of een angststoornis wordt tenminste één keer getracht om de gebruiker te laten stoppen m.b.v. een minimale interventiestrategie (zoals een stopbrief of hieruit afgeleide webapplicatie) of een geleidelijk afbouwprogramma. Indien de gebruiker volledig stoppen te moeilijk vindt, moet worden geprobeerd om de dosering te verlagen.

Fracturen t.g.v. glucocorticoïden (sectie 5.2)

Aanbeveling 34 Wanneer een patiënt langer dan 3 maanden ≥ 7.5 mg prednison equivalenten per dag gaat gebruiken wordt in de volgende situaties een bisfosfonaat toegevoegd:

- altijd bij doseringen > 15 mg per dag;
- bij doseringen van 7.5-15mg per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man > 70 jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid.

Zorg hierbij bovendien voor voldoende inname van calcium en vitamine D. Het bisfosfonaat wordt gecontinueerd zolang de behandeling met het corticosteroïde voortduurt met een maximum van vijf jaar. Na het stoppen van het corticosteroïde kan ook het bisfosfonaat worden gestaakt, tenzij er nog sprake is van een verhoogd risicoprofiel.

Bij intermitterend gebruik van een hoge glucocorticoïde dosering (≥ 15 mg prednison equivalenten per dag) wordt nadrukkelijk beschermende therapie overwogen, wanneer de totale cumulatieve blootstelling van de patiënt hoger is dan 1g prednison equivalenten.

Ontregeling van diabetes t.g.v. bloedglucoseverlagende middelen (sectie 5.3)

Aanbeveling 35 Het gebruik van glibenclamide wordt zeker bij patiënten vanaf 70 jaar ontraden vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan.

Aanbeveling 36 Gebruikers van orale bloedglucoseverlagende sulfonylureumderivaten worden voorgelicht over de risico's van ongewone lichamelijke belasting, onregelmatige voeding en verminderde voedselinname alsook over de wijze waarop zij het beste hiermee kunnen omgaan. Zeker wanneer zij een verhoogd risico op hypoglykemieën lopen (bijv. vanwege een nierfunctiestoornis of potentiële geneesmiddelinteractie) worden zij mondeling en schriftelijk voorgelicht over de eerste symptomen daarvan.

Ontregeling/uitlokking van diabetes t.g.v. glucocorticoïden (sectie 5.4)

- Aanbeveling 37** Het initiëren van een glucocorticoïdetherapie vanaf 7.5mg prednison equivalenten (PE) per dag geschiedt onder controle van de glucosespiegel (tenzij het gaat om een eenmalige injectie). Zo nodig wordt op geleide van de uitslagen een bloedglucoseverlagende behandeling ingezet dan wel aangepast. Bij meer ernstige vormen van hyperglykemie heeft insuline de voorkeur boven orale bloedglucoseverlagende middelen. De patiënt krijgt het advies om alert te zijn op verschijnselen van hyperglykemie (dorst, droge mond, veel plassen, moeheid) en om zo nodig contact op te nemen met de voorschrijver.
- Wanneer de patiënt niet bekend staat als een diabetespatiënt wordt de glucosespiegel voorafgaand aan de start van de therapie en 3-7 dagen na de start gecontroleerd. Wanneer er sprake is van een risicofactor (zoals een nieraandoening of een hoge corticosteroïde dosering vanaf 15mg PE per dag), kunnen één of meer extra metingen worden overwogen.
- Heeft de patiënt wel diabetes of ontstaat er tijdens het glucocorticoïde gebruik hyperglykemie, dan is het raadzaam om de glucosespiegel frequenter te monitoren (bijv. elke 1-2 weken in het begin van de therapie).

- Aanbeveling 38** Indien naar aanleiding van een glucocorticoïde therapie een bloedglucoseverlagende behandeling is gestart dan wel aangepast en het corticosteroïde wordt vervolgens weer gestaakt, is men bedacht op het risico dat hypoglykemie kan ontstaan.

Bradycardie t.g.v. digoxine en/of sotalol (sectie 5.5)

- Aanbeveling 39** De voorschrijver en apotheker houden bij oudere gebruikers van digoxine en/of sotalol zorgvuldig rekening met factoren die de kans op bradycardie vergroten:
- De nierfunctie wordt vóór de start van de behandeling, vóór elke dosisverhoging en vervolgens minstens één maal per jaar gecontroleerd;
 - Combinaties met andere cardiovasculaire geneesmiddelen die de werking kunnen versterken (zoals verapamil en diltiazem) worden alleen op strikte indicatiestelling voorgeschreven en afgeleverd;
 - Combinaties van sotalol met andere beta-blokkers worden alleen op strikte indicatiestelling voorgeschreven en afgeleverd;
 - Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met niet-cardiovasculaire geneesmiddelen (macroliden, itraconazol of ketoconazol);
 - Bij combinaties van digoxine met een kaliumverliezend diureticum zonder toevoeging van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer, spironolacton) wordt de kaliumspiegel vóór de start van de behandeling, vóór elke dosisverhoging en vervolgens minstens één maal per jaar gecontroleerd.

Ernstige constipatie t.g.v. opioïden (sectie 5.6)

- Aanbeveling 40** Iedere gebruiker van een opioïde wordt vanaf de start van de behandeling behandeld met een laxans, behalve wanneer er een duidelijke reden bestaat om hiervan af te zien (bijv. een gezamenlijk besluit van voorschrijver en patiënt om deze maatregel niet onmiddellijk te nemen). Deze reden wordt in voorkomende gevallen door de voorschrijver vastgelegd en periodiek geherevalueerd. Indien wordt gestart met een osmotisch werkend laxans (zoals lactulose of macrogol) als monotherapie wordt regelmatig nagevraagd of dit middel wel voldoet en wordt bij onvoldoende resultaat een contactlaxans (zoals sennosiden of bisacodyl) toegevoegd.

Bijlagen

Lijst van gebruikte afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACE	Angiotensine Converting Enzym
ACS	Acuut Coronair Syndroom
ADH	Anti Diuretisch Hormoon
ADL	Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen
ARF	Acute Renal failure
ASA	Acetylsalicylzuur
AV	Atrioventriculair
CABG	Coronaire Arterie Bypass Grafting
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
CI	Confidence Interval (betrouwbaarheidsinterval)
COX	Cyclo-oxygenase
CPI	Consumentenprijsindex
CVZ	College voor zorgverzekeringen
CYP2C9	Isoenzym 2C9 van cytochroom P450 enzymen
DVT	Diep Veneuze Trombose
ECG	Electro cardiogram
EMGO	Institute for Research in Extramural Medicine (VU Amsterdam)
EPD	Electronisch Patiënten Dossier
ERGO	Erasmus Rotterdam Health and the Elderly
FNT	Federatie van Nederlandse Trombosediensten
GC	Glucocorticoid
GPRD	General Practice Research Database
HARM	Hospital Admissions Related to Medication
HF	Hartfalen
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IPCI	Integrated Primary Care Information
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
KNO	Keel/neus/oor
LESA	Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraak
LTA	Landelijke Transmurale Afspraak
MAO	Monoamino-oxidase
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandsche Internisten Vereniging
NIVEL	Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NSTE-ACS	Non-ST-segment Elevatie Acuut Coronair Syndroom (‘onstabiele angina pectoris’ en ‘dreigend hartinfarct’)
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NVKG	Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie

NVVA	Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen
NVVC	Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
NYHA-klasse	New York Heart Association Classification
OAC	Oraal anticoagulans
OMS	Orde van Medisch Specialisten
OR	Odds ratio
PCI	Percutane Coronaire Interventie (dotteren)
PE	Prednisonequivalenten
Plac	Placebo
PPI	Protonpompremmer
PUOB	Evidente ernstige maagulcera met perforatie, obstructie en/of bloeding: veelal afgekort als PUB, POB of PUOB
RAS	Renine Angiotensine Systeem
RR	Relatief risico
SHB	Stichting Health Base
SSRI	Selectieve serotonineheropnameremmer
STE-ACS	Acuut Coronair Syndroom met elevatie van ST-segmenten ('acuut hartinfarct')
SU-derivaat	Sulfonylureum derivaat
TAR	Trombocytenaggregatieremmer
TIA	Transient Ischaemic Attack
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
VKORC1	Vitamine-K-2,3-epoxide-reductase subeenheid 1
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
ZHO	Ziekenhuisopname

Referenties

1. Aarnoudse, A. L., J. P. Dieleman, and B. H. Stricker, 'Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication,' *Drug Saf* 30 (5): 431-436 (2007).
2. Abad-Santos, F. et al., 'Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity,' *Ther Drug Monit.* 22 (2): 163-168 (2000).
3. Abrahamowicz, M. et al., 'Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries,' *J Clin Epidemiol.* 59 (4): 393-403 (2006).
4. ADAPT Research Group, 'Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT),' *PLoS.Clin Trials* 1 (7): e33 (2006).
5. Adrogué, H. J. and N. E. Madias, 'Hyponatremia,' *N.Engl J Med* 342 (21): 1581-1589 (see also correspondence in *N.Engl J Med* 2000;343:886-8) (2000).
6. Albers, G. W. et al., 'Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 630S-669S (2008).
7. Andersohn, F. et al., 'Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study,' *Stroke* 37 (7): 1725-1730 (2006).
8. Anoniem. 2004a. *Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
9. Anoniem. Coxib search. (Beschikbaar op: <http://www2.sfk.nl/webrapportages/coxibs> [geraadpleegd op 3 feb 2008]). 2008. Den Haag, Stichting Farmaceutische Kengetallen.
10. Anoniem. Levels of evidence. (Beschikbaar op: http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/article20060207153532/articleCBOfree_view [geraadpleegd op 3 feb 2008]). 2008f. Utrecht, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
11. Anoniem. 2003b. *Richtlijnen. Medicijnen: preventie en behandeling van glucocorticosteroid geïnduceerde osteoporose - GIOP (December 2002)*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.
12. Anoniem. 2008b. *Concept Richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens' 8 januari 2008*.
13. Anoniem. 2008c. *Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
14. Anoniem. 2003a. *Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
15. Anoniem. 2008g. *Ouderdom komt met gebreken. Geneeskunde en zorg bij ouderen met multimorbiditeit*. Den Haag: Gezondheidsraad.
16. Anoniem. *Standaard Afhandeling Cumarine-interacties*. (Beschikbaar op: <http://www.fnt.nl/pdf/cumarine%20interactiesjul2007.pdf> [geraadpleegd op 5 dec 2007]). 2007b. Voorschoten, Federatie van Nederlandse Trombosediensten.
17. Anoniem. 2006a. *Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
18. Anoniem. KNMP Kennisbank. (Available at: <http://kennisbank.knmp.nl/home.asp> [geraadpleegd op diverse momenten tussen oktober en december 2007]). 2007a. Den Haag, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie.
19. Anoniem. *Multidisciplinaire richtlijn Chronisch hartfalen*. 2002a. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie.
20. Anoniem. *M84 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement*. (Available at: http://nhg.artsennet.nl/uri/?uri=AMGATE_6059_104_TICH_R1785801378709573 [accessed Nov 4, 2007]). 2006b. Utrecht, Nederlands Huisartsen Genootschap.
21. Anoniem. *Multidisciplinaire richtlijn – Cardiovasculair risicomanagement 2006*. (Available at http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_cvrm_2006.pdf [accessed Nov 4, 2007]). 2006c. Utrecht, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap.
22. Anoniem. *Consumentenprijsindex*. (Available at: http://www.caoweb.nl/Overzichten_en_indices/Consumentenprijsindex.aspx [accessed Nov 15 2008]). 2008d. Den Haag, Sdu Uitgevers.

23. Anoniem. Beleidsagenda 2009. (Beschikbaar op: http://www.minvws.nl/includes/dl/openbestand.asp?File=/images/beleidsagendaz2009-web2-_tcm19-172006.pdf [geraadpleegd op 5 okt 2008]). 2008a. Den Haag, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
24. Anoniem. 2002b. *Osteoporose Tweede herziene richtlijn*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
25. Anoniem, 'Zorg voor opiaatgebruikers kan beter,' *Pharm Weekbl* 139: 225 (2004b).
26. Anoniem 2004. *Staat van de Gezondheidszorg 2004: Patiëntveiligheid – De Toepassing van Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen in Zorginstellingen en Thuis*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, Staatstoezicht op de Volksgezondheid.
27. Anonymous. Prilosec OTC (omeprazole). (Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/prilosecOTC/default.htm> [accessed Nov 15 2008]). 2003. Beltsville, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration.
28. Anonymous. Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin. Food and Drug Administration Science Paper 9/8/2006. (Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ibuprofen/Science_Paper.pdf [accessed Jan 01, 2008]). 2006a. Rockville, Food and Drug Administration.
29. Anonymous. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Procedure No. EMEA/H/A-5.3/800 under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. (Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionngen/44213006en.pdf> [accessed Dec 16, 2007]). 2006b. London, European Medicines Agency (EMA).
30. Anonymous. Symptoms and Diagnosis of Digestive Disorders: Bleeding from the Digestive Tract. In: The Merck Manuals Online Medical Dictionary - Home Edition for Patients and Caregivers. (Available at: <http://www.merck.com/mmhe/sec09/ch119/ch119b.html#sec09-ch119-ch119b-19> [accessed Jan 22, 2008]). 2008. Whitehouse Station, Merck & Co., Inc.
31. Anonymous. Coumadin labeling. (Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105blv2.pdf> [accessed Oct 5 2008]). 2007. Rockville, Food and Drug Administration.
32. Ansell, J. et al., 'Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 160S-198S (2008).
33. Ansell, J. et al., 'The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy,' *Chest* 126 (3 Suppl): 204S-233S (2004).
34. Antithrombotic Trialists' Collaboration, 'Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients,' *BMJ* 324 (7329): 71-86 (2002).
35. Ashcroft, D. M. et al., 'Safety culture assessment in community pharmacy: development, face validity, and feasibility of the Manchester Patient Safety Assessment Framework,' *Qual.SafHealth Care* 14 (6): 417-421 (2005).
36. Ashcroft, D. M. and D. Parker, 'Development of the Pharmacy Safety Climate Questionnaire: a principal components analysis,' *Qual.SafHealth Care* in press (2008).
37. Ashworth, N. L. et al., 'Risk of hospitalization with peptic ulcer disease or gastrointestinal hemorrhage associated with nabumetone, Arthrotec, diclofenac, and naproxen in a population based cohort study,' *J Rheumatol.* 32 (11): 2212-2217 (2005).
38. Bakris, G. L. and M. R. Weir, 'Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?,' *Arch Intern.Med* 160 (5): 685-693 (2000).
39. Bassand, J. P. et al., 'Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology,' *European Heart Journal* 28 (13): 1598-1660 (2007).
40. Battistella, M. et al., 'Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors,' *Arch Intern.Med* 165 (2): 189-192 (2005).
41. Batty, G. M. et al., 'Development of an indicator to identify inappropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients,' *Int J Geriatr Psychiatry* 15 (10): 892-896 (2000).

42. Baxter, K. 2008. *Stockley's Drug Interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management, 8th edn.* London: Pharmaceutical Press.
43. Becker, R. C. et al., 'The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 776S-814S (2008).
44. Becquemont, L., 'Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice,' *Eur J Clin Pharmacol* 64 (10): 953-960 (2008).
45. Beijer, H. J. and C. J. de Blaeij, 'Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies,' *Pharm World Sci* 24 (2): 46-54 (2002).
46. Beyth, R. J., L. M. Quinn, and C. S. Landefeld, 'Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin,' *Am J Med* 105 (2): 91-99 (1998).
47. Bhatt, D. L. et al., 'Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events,' *N.Engl J Med* 354 (16): 1706-1717 (2006).
48. Biskupiak, J. E. et al., 'Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs,' *J Pain Palliat. Care Pharmacother* 20 (3): 7-14 (2006).
49. Bleumink, G. S. et al., 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure,' *Drugs* 63 (6): 525-534 (2003).
50. Blue, L. et al., 'Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure,' *BMJ* 323 (7315): 715-718 (2001).
51. Bode-Boger, S. M. et al., 'Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects,' *Eur J Clin Pharmacol* 54 (9-10): 707-714 (1998).
52. Bombardier, C. et al., 'Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group,' *N.Engl J Med* 343 (21): 1520-8, 2 (2000).
53. Bouvy, M. L., H. Buurma, and T. C. Egberts, 'Laxative prescribing in relation to opioid use and the influence of pharmacy-based intervention,' *J Clin Pharm Ther* 27 (2): 107-110 (2002).
54. Bouvy, M. L. et al., 'Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors,' *Drug Saf* 26 (13): 983-989 (2003).
55. Boyd, I. W., T. H. Mathew, and M. C. Thomas, 'COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited,' *Med J Aust* 173 (5): 274 (2000).
56. Braithwaite, S. S. et al., 'Managing diabetes during glucocorticoid therapy. How to avoid metabolic emergencies,' *Postgrad. Med* 104 (5): 163-166, 171, 175-6 (1998).
57. Bresalier, R. S. et al., 'Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial,' *N.Engl J Med* 352 (11): 1092-1102 (2005).
58. Brouwers, J. R. B. J. and E. M. Delhaas, 'Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen,' *Geneesmiddelenbulletin* 32: 111-118 (1998).
59. Bruggink-André de la Porte, P. W. et al., 'Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study,' *Heart* 93 (7): 819-825 (2007).
60. Bruggink-André de la Porte, P. W. et al., 'Heart failure programmes in countries with a primary care-based health care system. Are additional trials necessary? Design of the DEAL-HF study,' *Eur J Heart Fail.* 7 (5): 910-920 (2005).
61. Budding, J. Klink verwacht dat de huisartsen gaan dwarsliggen bij invoering EPD. (Available at: <http://www.medicalfacts.nl/2008/09/11/klink-verwacht-dat-de-huisartsen-gaan-dwarsliggen-bij-invoering-epd/> [accessed Nov 15 2008]). 2008. Medicalfacts.
62. Buurma, H. et al., 'Disease and intolerability documentation in electronic patient records,' *Ann Pharmacother.* 39 (10): 1640-1646 (2005).
63. Buurma, H. et al., 'Compliance with national guidelines for the management of drug-drug interactions in Dutch community pharmacies,' *Ann Pharmacother* 41 (12): 2024-2031 (2007).
64. Caldwell, B. et al., 'Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis,' *J R Soc Med* 99 (3): 132-140 (2006).
65. Campbell, A. J. et al., 'Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial,' *J Am Geriatr.Soc* 47 (7): 850-853 (1999).
66. Campbell, T. J. and P. S. MacDonald, 'Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias,' *Med J Aust* 179 (2): 98-102 (2003).

67. Cannegieter, S. C. et al., 'Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves,' *N.Engl J Med* 333 (1): 11-17 (1995).
68. Cannon, C. P. et al., 'Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison,' *Lancet* 368 (9549): 1771-1781 (2006).
69. Capone, M. L. et al., 'Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects,' *J Am Coll Cardiol.* 45 (8): 1295-1301 (2005).
70. CAPRIE Steering Committee, 'A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE),' *Lancet* 348 (9038): 1329-1339 (1996).
71. Catella-Lawson, F. et al., 'Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin,' *N.Engl J Med* 345 (25): 1809-1817 (2001).
72. Chan, F. K. et al., 'Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding,' *N.Engl J Med* 352 (3): 238-244 (2005).
73. Chan, F. K. et al., 'Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen,' *N.Engl J Med* 344 (13): 967-973 (2001).
74. Chan, F. K. et al., 'Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial,' *Gastroenterology* 127 (4): 1038-1043 (2004).
75. Chan, F. K. et al., 'Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis,' *N.Engl J Med* 347 (26): 2104-2110 (2002).
76. Chan, F. K. et al., 'Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial,' *Lancet* 369 (9573): 1621-1626 (2007).
77. Chobanian, A. V. et al., 'Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure,' *Hypertension* 42 (6): 1206-1252 (2003).
78. Chow, K. M. et al., 'Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia,' *QJM.* 96 (12): 911-917 (2003).
79. Clayton, J. A. et al., 'Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care,' *Br J Clin Pharmacol* 61 (1): 87-95 (2006).
80. Conn, H. O. and B. L. Blitzer, 'Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer,' *N.Engl J Med* 294 (9): 473-479 (1976).
81. Crouch, M. A., L. Limon, and A. T. Cassano, 'Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation,' *Pharmacotherapy* 23 (7): 881-908 (2003).
82. Cryer, B., 'A COX-2-specific inhibitor plus a proton-pump inhibitor: is this a reasonable approach to reduction in NSAIDs' GI toxicity?,' *Am J Gastroenterol* 101 (4): 711-713 (2006).
83. Cryer, B. et al., 'Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers,' *Clin Ther* 27 (2): 185-191 (2005).
84. Cryer, B. and M. Feldman, 'Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans,' *Gastroenterology* 117 (1): 17-25 (1999).
85. Cumming, R. G. and D. G. Le Couteur, 'Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence,' *CNS Drugs* 17 (11): 825-837 (2003).
86. Curtis, J. P. et al., 'Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study,' *BMJ* 327 (7427): 1322-1323 (2003).
87. Daal, J. O. and J. J. Van Lieshout, 'Ouderen en geneesmiddelen: duizeligheid en vallen,' *Geneesmiddelenbulletin* 37 (nr.7) (2003).
88. Dalton, S. O. et al., 'Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study,' *Archives of Internal Medicine* 163 (1): 59-64 (2003).
89. de Abajo, F. J. et al., 'Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding,' *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 98 (3): 304-310 (2006).
90. de Abajo, F. J., L. A. Rodriguez, and D. Montero, 'Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study,' *BMJ* 319 (7217): 1106-1109 (1999).

91. De Bie, J. and M. L. Bouvy. 2007. *Naar prestatie-indicatoren voor openbare apotheken. Tussentijdse rapportage over de ontwikkeling van prestatie-indicatoren voor afname onder openbare apotheken*. Leiden: SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy.
92. De Bruijne, M. C. et al. 2007. *Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen. Dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004*. Amsterdam/Utrecht: EMGO Instituut/NIVEL.
93. De Gier, J. J. 2007. *Commentaren Medicatiebewaking 2007/2008*. Houten: Health Base.
94. de Leest, H. T. et al., 'Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial,' *Helicobacter*. 12 (5): 477-485 (2007).
95. De Smet, P. A. G. M., 'Nieuwe kijk op therapietrouw,' *Pharm Weekbl* 142 (nr.51): 42 (2007a).
96. De Smet, P. A. G. M., 'Onbedoelde gezondheidsschade,' *Pharm Weekbl* 142 (Nr.23): 42 (2007b).
97. De Smet, P. A. G. M. and M. Dautzenberg, 'Repeat prescribing: scale, problems and quality management in ambulatory care patients,' *Drugs* 64: 1779-1800 (2004).
98. De Smet, P. A. G. M. et al., 'A composite screening tool for medication reviews of outpatients. General issues with concrete examples,' *Drugs Aging* 24 (9): 733-760 (2007).
99. De Vries, F. et al., 'Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy,' *Arthritis Rheum*. 56 (1): 208-214 (2007).
100. Delaney, J. A. et al., 'Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding,' *CMAJ* 177 (4): 347-351 (2007).
101. Denneboom, W. et al., 'Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel,' *Br J Gen Pract* 56: 504-510 (2006).
102. Denneboom, W., P. A. G. M. De Smet, and B. H. C. Stricker. 2007. Drug-induced hypoglycaemia in elderly users of antidiabetic agents. Incidence and risk factors. In *Improving medication safety in the elderly*. Ph.D. Thesis. Edited by W. Denneboom. Nijmegen: Radboud University.
103. Dentali, F. et al., 'Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials,' *Arch Intern.Med* 167 (2): 117-124 (2007).
104. Desboeuf, K., M. Lapeyre-Mestre, and J. L. Montastruc, 'Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists,' *Br J Clin Pharmacol* 46 (1): 88-89 (1998).
105. Diener, H. C. et al., 'Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial,' *Lancet* 364 (9431): 331-337 (2004).
106. Diener, H. C. et al., 'European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke,' *J Neurol.Sci* 143 (1-2): 1-13 (1996).
107. Dik, E. and B. Diepenmaat, 'Suggesties voor therapieverbetering. Laxantia bij morfinepreparaten,' *Pharm Weekbl* 134: 1348-1352 (1999).
108. Doll, R., M. J. Langman, and H. H. Shawdon, 'Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone: antagonistic effect of spironolactone,' *Gut* 9 (1): 42-45 (1968).
109. Dreisbach, A. W. et al., 'Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease,' *Clin Pharmacol Ther* 73 (5): 475-477 (2003).
110. Ducharme, A. et al., 'Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial,' *CMAJ* 173 (1): 40-45 (2005).
111. Elders, P. J. M. et al., 'NHG-Standaard Osteoporose. Eerste herziening,' *Huisarts Wet* 48: 559-570 (2005).
112. Ellison, D. H. and T. Berl, 'Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis,' *N.Engl J Med* 356 (20): 2064-2072 (2007).
113. Ellison, J. and W. Dager, 'Recent FDA warning of the concomitant use of aspirin and ibuprofen and the effects on platelet aggregation,' *Prev.Cardiol.* 10 (2): 61-63 (2007).
114. Ensrud, K. E. et al., 'Central nervous system active medications and risk for fractures in older women,' *Archives of Internal Medicine* 163 (8): 949-957 (2003).
115. Farkouh, M. E. et al., 'Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib,' *Ann Rheum.Dis* 66 (6): 764-770 (2007).
116. Farrell, B. et al., 'The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results,' *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 54 (12): 1044-1054 (1991).

117. Feenstra, J. 2000. *Adverse cardiovascular effects of drugs in patients with heart failure*. Ph.D. thesis. Rotterdam: Erasmus Medical Centre.
118. Feenstra, J. et al., 'Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study,' *Arch Intern.Med* 162 (3): 265-270 (2002).
119. Fitzmaurice, D. A. et al., 'Self management of oral anticoagulation: randomised trial,' *BMJ* 331 (7524): 1057 (2005).
120. Fleuren, H. W. H. A. et al., 'Meloxicam beïnvloedt het effect van 80 mg acetylsalicylzuur op de tromboxaanproductie. Interactie niet klinisch relevant,' *Pharm Weekbl* 140: 372-374 (2005).
121. Flockhart, D. A. et al., 'Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin,' *Genet.Med* 10 (2): 139-150 (2008).
122. Forfar, J. C., 'A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment,' *Br Heart J* 42 (2): 128-132 (1979).
123. Furlanos, S. and P. Greenberg, 'Managing drug-induced hyponatraemia in adults,' *Aust Prescriber* 26: 114-117 (2003).
124. Franse, L. V. et al., 'Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program,' *Hypertension* 35 (5): 1025-1030 (2000).
125. Friedman, E. et al., 'Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis,' *Ann Intern.Med* 110 (1): 24-30 (1989).
126. Fries, J. F. and B. Bruce, 'Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis,' *J Rheumatol.* 30 (10): 2226-2233 (2003).
127. Fuster, V. et al., 'ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society,' *Europace.* 8 (9): 651-745 (2006).
128. García Rodríguez, L. A. and Tolosa L. Barreales, 'Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population,' *Gastroenterology* 132 (2): 498-506 (2007).
129. García Rodríguez, L. A. et al., 'Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs,' *Archives of Internal Medicine* 158 (1): 33-39 (1998).
130. García Rodríguez, L. A., S. Hernandez-Díaz, and F. J. de Abajo, 'Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies,' *Br J Clin Pharmacol* 52 (5): 563-571 (2001).
131. García Rodríguez, L. A. et al., 'Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population,' *Circulation* 109 (24): 3000-3006 (2004).
132. Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. 2007. *Informatorium Medicamentorum 2007*. 's-Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie.
133. Gengo, F. M. et al., 'Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis,' *J Clin Pharmacol* 48 (1): 117-122 (2008).
134. Geyer, M. et al., 'Epidemiologie gastroïntestinaler Blutungen bei älteren Patienten,' *Schweiz.Rundsch.Med.Prax.* 95 (19): 757-765 (2006).
135. Gilard, M. et al., 'Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study,' *J Am Coll Cardiol.* 51 (3): 256-260 (2008).
136. Gillespie, L. D. et al., 'Interventions for preventing falls in elderly people,' *Cochrane.Database.Syst. Rev.* (4): CD000340 (2003).
137. Goldstein, J. L. et al., 'Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial,' *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (10): 1167-1174 (2007).

138. Goldstein, J. L. et al., 'Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications,' *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4 (11): 1337-1345 (2006).
139. Gooch, K. et al., 'NSAID use and progression of chronic kidney disease,' *Am J Med* 120 (3): 280-287 (2007).
140. Goodman, M. J., 'Gastric ulceration induced by spironolactone,' *Lancet* 1 (8014): 752 (1977).
141. Goodman, S. G. et al., 'Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 708S-775S (2008).
142. Gorgels, W. J. et al., 'Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study,' *Drug Alcohol Depend.* 78 (1): 49-56 (2005).
143. Grand'Maison, A., A. F. Charest, and W. H. Geerts, 'Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment,' *Am J Cardiovasc. Drugs* 5 (5): 291-305 (2005).
144. Greenberg, A., 'Diuretic complications,' *Am J Med Sci* 319 (1): 10-24 (2000).
145. Gulmez, S. E. et al., 'Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study,' *Archives of Internal Medicine* 167 (9): 950-955 (2007).
146. Gulmez, S. E. et al., 'Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study,' *Br J Clin Pharmacol* 66 (2): 294-299 (2008).
147. Gurwitz, J. H. et al., 'Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy,' *Archives of Internal Medicine* 154 (1): 97-101 (1994).
148. Halkes, P. H. et al., 'Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial,' *Lancet* 367 (9523): 1665-1673 (2006).
149. Hallas, J. et al., 'Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study,' *BMJ* 333 (7571): 726 (2006).
150. Hallas, J. et al., 'Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention,' *J Intern Med* 228 (2): 83-90 (1990).
151. Hansson, L. et al., 'Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group,' *Lancet* 351 (9118): 1755-1762 (1998).
152. Hansten, P. D. and J. R. Horn. 2007. *Drug Interactions Analysis and Management*. St. Louis: Wolters Kluwer Health.
153. Harrington, R. A. et al., 'Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 670S-707S (2008).
154. Haumschild, M. J. et al., 'Clinical and economic outcomes of a fall-focused pharmaceutical intervention program,' *Am J Health Syst. Pharm* 60 (10): 1029-1032 (2003).
155. Hawkey, C. J. et al., 'Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study,' *Gastroenterology* 133 (1): 57-64 (2007).
156. Heerdink, E. R. et al., 'NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics,' *Arch Intern. Med* 158 (10): 1108-1112 (1998).
157. Helin-Salmivaara, A. et al., 'Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population,' *Eur J Clin Pharmacol* 63 (4): 403-408 (2007).
158. Heneghan, C. et al., 'Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis,' *Lancet* 367 (9508): 404-411 (2006).
159. Henry, D. et al., 'Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study,' *Br J Clin Pharmacol* 44 (1): 85-90 (1997).
160. Herings, R. M. and W. G. Goettsch, 'Inadequate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events,' *Ann Pharmacother* 38 (5): 760-763 (2004).
161. Herings, R. M. et al., 'Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life,' *Archives of Internal Medicine* 155 (16): 1801-1807 (1995).
162. Hernandez-Diaz, S. and L. A. Garcia Rodriguez, 'Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications,' *BMC. Med* 4: 22 (2006).

163. Hernandez-Diaz, S., C. Varas-Lorenzo, and L. A. Garcia Rodriguez, 'Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction,' *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 98 (3): 266-274 (2006).
164. Hippisley-Cox, J., C. Coupland, and R. Logan, 'Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis,' *BMJ* 331 (7528): 1310-1316 (2005).
165. Hoes, A. W. et al., 'Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients,' *Ann Intern.Med* 123 (7): 481-487 (1995).
166. Holstein, A. et al., 'Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents,' *Br J Clin Pharmacol* 60 (1): 103-106 (2005).
167. Hoogwerf, B. and R. D. Danese, 'Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus,' *Rheum.Dis Clin North Am* 25 (3): 489-505 (1999).
168. Hooper, L. et al., 'The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review,' *BMJ* 329 (7472): 948 (2004).
169. Hovestad-Witterland, A. H. I. et al., 'COX-2-preferentiele NSAID's nader aan de tand gevoeld. Invloed van meloxicam en nabumeton op tromboseprofylaxe met acetylsalicylzuur,' *Pharm Weekbl* 138: 104-107 (2003).
170. Howard, R. L. et al., 'Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review,' *Br J Clin Pharmacol* 63: 136-147 (2007).
171. Hudson, M. et al., 'Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction,' *J Rheumatol.* 32 (8): 1589-1593 (2005).
172. Huerta, C. et al., 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population,' *Am J Kidney Dis* 45 (3): 531-539 (2005).
173. Ibanez, L. et al., 'Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs,' *Aliment. Pharmacol Ther* 23 (2): 235-242 (2006).
174. Jacob, S. and S. A. Spinler, 'Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults,' *Ann Pharmacother* 40 (9): 1618-1622 (2006).
175. Jick, S. S., J. A. Kaye, and H. Jick, 'Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors,' *Br J Clin Pharmacol* 64 (5): 662-667 (2007).
176. Julian, D. G., D. A. Chamberlain, and S. J. Pocock, 'A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial,' *BMJ* 313 (7070): 1429-1431 (1996).
177. Juni, P., A. W. Rutjes, and P. A. Dieppe, 'Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?,' *BMJ* 324 (7349): 1287-1288 (2002).
178. Juurlink, D. N. et al., 'Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 289 (13): 1652-1658 (2003).
179. Juurlink, D. N. et al., 'Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study,' *N.Engl J Med* 351 (6): 543-551 (2004).
180. Kalksma, R. and M. P. Leemhuis, 'Hyponatriëmie bij gebruik van thiazidediuretica: let op combinaties van geneesmiddelen die dit effect versterken,' *Ned Tijdschr Geneeskd* 146 (33): 1521-1525 (2002).
181. Kalra, P. A. et al., 'Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need for guidelines to prevent renal failure,' *BMJ* 318 (7178): 234-237 (1999).
182. Kaplan, R. C. et al., 'Calcium channel blocker use and gastrointestinal tract bleeding among older adults,' *Age Ageing* 31 (3): 217-218 (2002).
183. Kaplan, R. C. et al., 'Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding,' *Archives of Internal Medicine* 160 (12): 1849-1855 (2000).
184. Kaushik, S. P. et al., 'Case report: gastrointestinal haemorrhage from jejunal diverticulosis, probably induced by low dose aspirin,' *J Gastroenterol Hepatol.* 11 (10): 908-910 (1996).
185. Kearney, P. M. et al., 'Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials,' *BMJ* 332 (7553): 1302-1308 (2006).

186. Kelly, J. P. et al., 'Major upper gastrointestinal bleeding and the use of calcium channel blockers,' *Lancet* 353 (9152): 559 (1999).
187. Kimmel, S. E. et al., 'The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin,' *J Am Coll Cardiol*. 43 (6): 985-990 (2004).
188. King, S. B., III et al., '2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee,' *Circulation* 117 (2): 261-295 (2008).
189. Kirby, D., S. Harrigan, and D. Ames, 'Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit,' *Int J Geriatr.Psychiatry* 17 (3): 231-237 (2002).
190. Klink, A. and Bussemaker, J. Overzicht en tijdpad patiëntveiligheid. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 2007. Den Haag, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
191. Knight, E. L. and J. Avorn, 'Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders,' *Ann Intern Med* 135 (8 Pt 2): 703-710 (2001).
192. Knuistingh Neven, A. et al., 'NHG-standaard Slaapproblemen en slaappmiddelen. Eerste herziening,' *Huisarts Wet* 48: 402-415 (2005).
193. Kramers, K., 'Evaluatie herhaalreceptuur is belangrijk. Uitdroging is te voorkomen,' *Pharm Weekbl* 141: 566 (2006).
194. Kuijper, P. M. et al., 'Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism,' *Archives of Internal Medicine* 159 (5): 457-460 (1999).
195. Kuijpers, M. A. et al., 'Relationship between polypharmacy and underprescribing,' *Br J Clin Pharmacol* 65 (1): 130-133 (2008).
196. Kumar, S. et al., 'Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy,' *Thromb.Haemost.* 62 (2): 729-732 (1989).
197. Kurz, A. and D. I. Sessler, 'Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies,' *Drugs* 63 (7): 649-671 (2003).
198. Laheij, R. J. et al., 'Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 292 (16): 1955-1960 (2004).
199. Lai, K. C. et al., 'Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications,' *Am J Med* 118 (11): 1271-1278 (2005).
200. Lai, K. C. et al., 'Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications,' *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4 (7): 860-865 (2006).
201. Lai, K. C. et al., 'Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use,' *N.Engl J Med* 346 (26): 2033-2038 (2002).
202. Laine, L., 'Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk?,' *Aliment.Pharmacol Ther* 24 (6): 897-908 (2006).
203. Laine, L. et al., 'Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial,' *Gastroenterology* 127 (2): 395-402 (2004).
204. Laine, L. and K. McQuaid, 'Bleeding complications related to aspirin dose,' *Am J Cardiol.* 96 (7): 1035-1036 (2005).
205. Laine, L. et al., 'Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs,' *Aliment.Pharmacol Ther* 24 (5): 751-767 (2006).
206. Lanas, A. et al., '*Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin,' *Aliment.Pharmacol Ther* 16 (4): 779-786 (2002).
207. Lanas, A. et al., 'Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations,' *Gut* 55 (12): 1731-1738 (2006).
208. Lanas, A. et al., 'A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use,' *Am J Gastroenterol* 100 (8): 1685-1693 (2005).

209. Lanas, A. and J. Scheiman, 'Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment,' *Curr.Med Res Opin.* 23 (1): 163-173 (2007).
210. Lanas, A. et al., 'Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs,' *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 15 (2): 173-178 (2003).
211. Landi, F. et al., 'Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study,' *J Gerontol.A Biol Sci Med Sci* 60 (5): 622-626 (2005).
212. Laporte, J. R. et al., 'Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents,' *Drug Saf* 27 (6): 411-420 (2004).
213. Le Comte, M., A. Heersche, and B. Wensveen, 'Nieuwe adviezen interacties,' *Pharm Weekbl* 142 (nr.50): 38 (2007).
214. Leendertse, A. J. et al., 'Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands,' *Archives of Internal Medicine* 168 (17): 1890-1896 (2008).
215. Leipzig, R. M., R. G. Cumming, and M. E. Tinetti, 'Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs,' *J Am Geriatr.Soc* 47 (1): 30-39 (1999b).
216. Leipzig, R. M., R. G. Cumming, and M. E. Tinetti, 'Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs,' *J Am Geriatr.Soc* 47 (1): 40-50 (1999a).
217. Lev, E. I. et al., 'Effect of ranitidine on the antiplatelet effects of aspirin in healthy human subjects,' *Am J Cardiol.* 99 (1): 124-128 (2007).
218. Lewis, J. D. et al., 'Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs,' *Gastroenterology* 129 (6): 1865-1874 (2005).
219. Limdi, N. A. and D. L. Veenstra, 'Warfarin pharmacogenetics,' *Pharmacotherapy* 28 (9): 1084-1097 (2008).
220. Little, S. H. and D. R. Massel, 'Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves,' *Cochrane.Database.Syst.Rev.* (4): CD003464 (2003).
221. Lobo, K. K. and G. M. Shenfield, 'Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy',' *Br J Clin Pharmacol* 59 (2): 239-243 (2005).
222. MacDonald, T. M. et al., 'Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs,' *Gut* 52 (9): 1265-1270 (2003).
223. MacDonald, T. M. and L. Wei, 'Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin,' *Lancet* 361 (9357): 573-574 (2003).
224. Mackay, A. and R. D. Stevenson, 'Gastric ulceration induced by spironolactone,' *Lancet* 1 (8009): 481 (1977).
225. Magnani, B. and P. L. Malini, 'Cardiac glycosides. Drug interactions of clinical significance,' *Drug Saf* 12 (2): 97-109 (1995).
226. Mannesse, C. K. et al., 'Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients,' *Age Ageing* 29 (1): 35-39 (2000).
227. Max, E. K. et al., 'Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of Medicare beneficiaries,' *Am J Geriatr.Pharmacother* 5 (2): 129-136 (2007).
228. McClain, M. R. et al., 'A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding,' *Genet.Med* 10 (2): 89-98 (2008).
229. McGettigan, P. and D. Henry, 'Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296 (13): 1633-1644 (2006).
230. McQuaid, K. R. and L. Laine, 'Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials,' *Am J Med* 119 (8): 624-638 (2006).
231. Miura, T. et al., 'Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity,' *Ann.Pharmacother.* 34 (4): 427-432 (2000).
232. Moride, Y. et al., 'Prescription channeling of COX-2 inhibitors and traditional nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a population-based case-control study,' *Arthritis Res Ther* 7 (2): R333-R342 (2005).
233. Murchie, P. et al., 'Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care,' *BMJ* 326 (7380): 84 (2003).

234. Navarro, J. L. et al., 'Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral,' *Rev.Esp.Cardiol.* 60 (12): 1226-1232 (2007).
235. Ng, F. H. et al., 'High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease,' *Aliment.Pharmacol Ther* 18 (4): 443-449 (2003).
236. Nielsen, G. L. et al., 'Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study,' *Am J Med* 111 (7): 541-545 (2001).
237. Niewoehner, D. E. et al., 'Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group,' *N.Engl J Med* 340 (25): 1941-1947 (1999).
238. Njaastad, A. M. and U. Abildgaard, 'Bleeding in patients with mechanical heart valves on warfarin: impact of target INR and of comorbidity,' *J Intern Med* 260 (6): 596 (2006).
239. Ofman, J. J. et al., 'A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs,' *J Rheumatol.* 29 (4): 804-812 (2002).
240. Oostenbrink, J. B., M. A. Koopmanschap, and F. F. H. Rutten. 2004. *Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (handleiding uit 2000 geactualiseerd naar 2004)*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen.
241. Oude Voshaar, R. C. et al., 'Behandelmethoden om langdurig benzodiazepinegebruik te staken,' *Ned Tijdschr Geneesk* 145 (28): 1347-1350 (2001).
242. Page, J. and D. Henry, 'Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem,' *Arch Intern.Med* 160 (6): 777-784 (2000).
243. Pahor, M. et al., 'The impact of age on risk of adverse drug reactions to digoxin. For The Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell' Anziano,' *J Clin Epidemiol.* 46 (11): 1305-1314 (1993).
244. Palatnik, A. and R. Kates, 'Bradycardia and medications: identify the dangerous pace,' *Nurs. Manage.* 34 (6): 56A-56F (2003).
245. Palmer, B. F., 'Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension,' *N.Engl J Med* 347 (16): 1256-1261 (2002).
246. Palmer, B. F., 'Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system,' *N.Engl J Med* 351 (6): 585-592 (2004).
247. Pamukcu, B., 'A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes,' *J Thromb.Thrombolysis.* 23 (3): 213-222 (2007).
248. Panchal, S. J., P. Muller-Schwefe, and J. I. Wurzelmann, 'Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden,' *Int J Clin Pract* 61 (7): 1181-1187 (2007).
249. Papademetriou, V., 'Diuretics, hypokalemia, and cardiac arrhythmia: a 20-year controversy,' *J Clin Hypertens.(Greenwich.)* 8 (2): 86-92 (2006).
250. Patel, T. N. and K. C. Goldberg, 'Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction,' *Archives of Internal Medicine* 164 (8): 852-856 (2004).
251. Pauwe, O. M. D. 2008. *Standpunt rapport aanpask risicovolle geneesmiddelen*. Voorschoten: Federatie van Nederlandse Trombosediensten.
252. Penning-van Beest, F. et al., 'Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins,' *Eur J Clin Pharmacol* 61 (5-6): 439-444 (2005).
253. Penning-van Beest, F. J. et al., 'Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation,' *J Clin Epidemiol.* 55 (4): 411-417 (2002).
254. Penning-van Beest, F. J. et al., 'Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation,' *Thromb.Haemost.* 86 (2): 569-574 (2001).
255. Perazella, M. A., 'Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity,' *Am J Med Sci* 325 (6): 349-362 (2003).
256. Peters, R. J. et al., 'Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study,' *Circulation* 108 (14): 1682-1687 (2003).
257. Pigeon, P. et al., 'A prospective survey to compare the suitability profiles of over-the-counter ibuprofen and paracetamol use in a French general practitioner-controlled population,' *Clin Drug Investig.* 26 (10): 575-581 (2006).
258. Pignone, M., 'Invited commentary,' *Archives of Internal Medicine* 168: 1691 (2008).
259. Pirmohamed, M. et al., 'Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients,' *BMJ* 329 (7456): 15-19 (2004).

260. Pound, P. et al., 'Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking,' *Soc Sci Med* 61 (1): 133-155 (2005).
261. Raebel, M. A. et al., 'Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia?,' *Ann Pharmacother* 41 (2): 193-200 (2007a).
262. Raebel, M. A. et al., 'Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers,' *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 16 (1): 55-64 (2007b).
263. Rahme, E. et al., 'Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study,' *Rheumatology (Oxford)* 46 (2): 265-272 (2007).
264. Raynor, D. K. et al., 'A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines,' *Health Technol. Assess.* 11 (5): iii, 1-iii160 (2007).
265. Reardon, L. C. and D. S. Macpherson, 'Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry?,' *Arch Intern. Med* 158 (1): 26-32 (1998).
266. Reid, J. L., K. F. Whyte, and A. D. Struthers, 'Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoceptors,' *Am J Cardiol.* 57 (12): 23F-27F (1986).
267. Reitsma, P. H. et al., 'A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk,' *PLoS. Med* 2 (10): e312 (2005).
268. Renda, G. et al., 'Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease,' *Clin Pharmacol Ther* 80 (3): 264-274 (2006).
269. Rosa, R. M. et al., 'Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal,' *N. Engl J Med* 302 (8): 431-434 (1980).
270. Rosner, M. H., 'Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors,' *Am J Med Sci* 327 (2): 109-111 (2004).
271. Rostom, A. et al., 'Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers,' *Cochrane. Database. Syst. Rev.* (4): CD002296 (2002).
272. Roxanas, M., E. Hibbert, and M. Field, 'Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management,' *Aust N.Z J Psychiatry* 41 (5): 411-418 (2007).
273. Rubboli, A. and F. W. Verheugt, 'Antithrombotic treatment for patients on oral anticoagulation undergoing coronary stenting: a review of the available evidence and practical suggestions for the clinician,' *Int J Cardiol.* 123 (3): 234-239 (2008).
274. Russo, A., M. Autelitano, and L. Bisanti, 'Spironolactone and gastrointestinal bleeding: a population based study,' *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 17 (5): 495-500 (2008).
275. Rutten, F. H. et al., 'NHG-Standaard Hartfalen M51,' *Huisarts Wet* 48 (2): 64-76 (2005).
276. Rutten, G. E. H. M. et al., 'NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening,' *Huisarts Wet* 49: 137-152 (2006).
277. Sacco, R. L. et al., 'Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke,' *N. Engl J Med* 359 (12): 1238-1251 (2008).
278. Saini, S. D. et al., 'Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention,' *Archives of Internal Medicine* 168 (15): 1684-1690 (2008).
279. Salem, D. N. et al., 'Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 593S-629S (2008).
280. Sarfati, E. et al., 'Saignement d'u diverticule de Meckel après ingestion d'aspirine,' *Gastroenterol Clin Biol.* 13 (12): 1094 (1989).
281. Schalekamp, T. et al., 'VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation,' *Clin Pharmacol Ther* 80 (1): 13-22 (2006a).
282. Schalekamp, T. et al., 'Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status,' *Clin Pharmacol Ther* 76 (5): 409-417 (2004).
283. Schalekamp, T. et al., 'Discrepancies between medication records of anticoagulation clinics and pharmacy records,' *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 15 (11): 823-828 (2006b).

284. Schalekamp, T. et al., 'Coumarin anticoagulants and co-trimoxazole: avoid the combination rather than manage the interaction,' *Eur J Clin Pharmacol* 63 (4): 335-343 (2007).
285. Scheiman, J. M. et al., 'Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors,' *Am J Gastroenterol* 101 (4): 701-710 (2006).
286. Schneeweiss, S. et al., 'Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study,' *Eur J Clin Pharmacol* 58 (4): 285-291 (2002).
287. Schneider, V. et al., 'Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis,' *Am J Epidemiol.* 164 (9): 881-889 (2006).
288. Schnieders, M. and G. Kolb, 'Exsikkose im Alter,' *Med Klin.(Munich)* 99 (8): 453-460 (2004).
289. Schnitzer, T. J. et al., 'Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial,' *Lancet* 364 (9435): 665-674 (2004).
290. Schoorl, J. and Z. Zylicz, 'Laxantiabeleid bij terminale patiënten ondoelmatig,' *Ned Tijdschr Geneesk* 141 (17): 823-826 (1997).
291. Schulman, S., 'Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy,' *N.Engl J Med* 349 (7): 675-683 (2003).
292. Schulman, S. 2001. Oral anticoagulation. In *William Hematology. 6th edition*. Edited by E. Beutler et al. New York: McGraw-Hill.
293. Schulman, S. et al., 'Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 257S-298S (2008).
294. Schumock, G. T. and J. P. Thornton, 'Focusing on the preventability of adverse drug reactions,' *Hosp.Pharm* 27 (6): 538 (1992).
295. Sconce, E. et al., 'Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin,' *Blood* 109 (6): 2419-2423 (2007).
296. Serebruany, V. L. et al., 'Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials,' *Am J Cardiol.* 95 (10): 1218-1222 (2005).
297. Shapiro, V. W. and P. Podrazik, 'Undiagnosed hypothyroidism: a risk factor for digoxin toxicity,' *Am J Emerg.Med* 11 (6): 670-671 (1993).
298. Sharabi, Y. et al., 'Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women,' *J Hum. Hypertens.* 16 (9): 631-635 (2002).
299. Shorr, R. I. et al., 'Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas,' *Archives of Internal Medicine* 157 (15): 1681-1686 (1997).
300. Shurin, S. B. and E. G. Nabel, 'Pharmacogenomics--ready for prime time?,' *N.Engl J Med* 358 (10): 1061-1063 (2008).
301. Siegel, D. et al., 'Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 267 (8): 1083-1089 (1992).
302. Silber, S. et al., 'Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology,' *European Heart Journal* 26 (8): 804-847 (2005).
303. Silverstein, F. E. et al., 'Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 284 (10): 1247-1255 (2000).
304. Singer, D. E. et al., 'Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 546S-592S (2008).
305. Siscovick, D. S. et al., 'Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest,' *N.Engl J Med* 330 (26): 1852-1857 (1994).
306. Slattery, J. et al., 'Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin--analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial,' *Gut* 37 (4): 509-511 (1995).

307. Smalley, W. E. et al., 'No association between calcium channel blocker use and confirmed bleeding peptic ulcer disease,' *Am J Epidemiol.* 148 (4): 350-354 (1998).
308. Smith, J. K., A. Aljazairi, and S. H. Fuller, 'INR elevation associated with diarrhea in a patient receiving warfarin,' *Ann.Pharmacother.* 33 (3): 301-304 (1999).
309. Sobel, M. and R. Verhaeghe, 'Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition),' *Chest* 133 (6 Suppl): 815S-843S (2008).
310. Sodihardjo-Yuen, F. and H. De Wit, 'Vernieuwde webrapportage Opioïdegebruikers en laxantia,' *Pharm Weekbl* 141: 349 (2006).
311. Solomon, S. D. et al., 'Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas,' *Circulation* 114 (10): 1028-1035 (2006).
312. Sørensen, H. T. et al., 'Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin,' *Am J Gastroenterol* 95 (9): 2218-2224 (2000).
313. Stahl, M. and W. Berger, 'Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in Type 2 diabetic patients treated with long-acting versus short-acting sulphonylureas,' *Diabet Med* 16 (7): 586-590 (1999).
314. Stehle, S. et al., 'Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization,' *Clin Pharmacokinet.* 47 (9): 565-594 (2008).
315. Steiness, E., 'Suppression of renal excretion of digoxin in hypokalemic patients,' *Clin Pharmacol Ther* 23 (5): 511-514 (1978).
316. Steiness, E. and K. H. Olesen, 'Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy,' *Br Heart J* 38 (2): 167-172 (1976).
317. Steinhubl, S. R., 'The use of anti-inflammatory analgesics in the patient with cardiovascular disease: what a pain,' *J Am Coll Cardiol.* 45 (8): 1302-1303 (2005).
318. Steinhubl, S. R. et al., 'Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288 (19): 2411-2420 (2002).
319. Strand, V., 'Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin?,' *Lancet* 370 (9605): 2138-2151 (2007).
320. Stricker, B. H. and B. M. Psaty, 'Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions,' *BMJ* 329 (7456): 44-47 (2004).
321. Sturkenboom, M. C. et al., 'Adherence to proton pump inhibitors or H₂-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs,' *Aliment.Pharmacol Ther* 18 (11-12): 1137-1147 (2003).
322. Sturkenboom, M. C. J. M. Persoonlijke mededeling. 2007. Rotterdam, Department of Epidemiology & Biostatistics Erasmus Medical Center.
323. Sturkenboom, M. C. J. M. and J. P. Dieleman. 2006. *Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen – Een inventarisatie*. Eindrapport. Rotterdam: ErasmusMC.
324. Suissa, S. et al., 'Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding,' *Am J Med* 105 (3): 230-235 (1998).
325. Sweetman, S. C. 2005. *Martindale. The complete drug reference*. 34th edn. London: Pharmaceutical Press.
326. Swegle, J. M. and C. Logemann, 'Management of common opioid-induced adverse effects,' *Am Fam Physician* 74 (8): 1347-1354 (2006).
327. Tarone, R. E., W. J. Blot, and J. K. McLaughlin, 'Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies,' *Am J Ther* 11 (1): 17-25 (2004).
328. Teichert, M. and Stricker, B. H. C. Persoonlijke mededeling. 2007. Rotterdam, Department of Epidemiology & Biostatistics Erasmus Medical Center.
329. Ten Wolde, G. B. 2005. *Computer-gegenereerde patiëntenvoorlichting gericht op discontinuering van chronisch benzodiazepinegebruik*. Leiden: Universiteit Leiden.
330. Terluin, B et al., 'NHG-Standaard Angststoornissen. Eerste herziening,' *Huisarts Wet* 47: 26-37 (2004).

331. Thomas, M. C., 'Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy,' *Med J Aust* 172 (4): 184-185 (2000).
332. Uzu, T. et al., 'Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases,' *Nephron Clin Pract* 105 (2): c54-c57 (2007).
333. Vahanian, A. et al., 'Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology,' *European Heart Journal* 28 (2): 230-268 (2007).
334. Van Dalen, J. D. Invoering nieuwe tariefstructuur en declaratiestandaard. KNMP Circulaire JD/ HB 114 GD. (Available at: http://www.knmp.nl/knmp-vandaag/leden-nieuws/circulaires_brieven/circulaire-invoering-nieuwe-tariefstructuur-en-declaratiestandaard/ [accessed Nov 15 2008]). 2008. Den Haag, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie.
335. Van de Werf, F. et al., 'Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology,' *European Heart Journal* 24 (1): 28-66 (2003).
336. van den Bemt, B. J., H. B. Benraad, and J. J. Rasker, 'Cardiovasculaire en gastro-intestinale risico's bij selectieve en niet-selectieve NSAID's,' *Ned Tijdschr Geneesk* 151 (19): 1062-1067 (2007).
337. Van den Bemt, P. M. L. A., A. C. G. Egberts, and A. Leendertse. 2006. *Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport.* Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences.
338. Van den Bemt, P. M. L. A., A. Leendertse, and A. C. G. Egberts, 'Het HARM-onderzoek: een observationeel multicenteronderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames,' *Bijblijven* 23 (nr.8) (2007).
339. van der Hooft, C. S. et al., 'Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study,' *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 17 (4): 365-371 (2008).
340. van der Linden, C. M. et al., 'Represcription after adverse drug reaction in the elderly: a descriptive study,' *Arch. Intern. Med* 166 (15): 1666-1667 (2006).
341. van der Meer, F. J. et al., 'The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy,' *Br J Haematol.* 98 (4): 893-900 (1997).
342. van der Meer, F. J. et al., 'Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants,' *Thromb Haemost* 76 (1): 12-16 (1996).
343. Van der Velde, N. et al., 'Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study,' *Br J Clin Pharmacol* (2006).
344. Van der Worp, H. B. and Gijn J. van, 'Clinical practice. Acute ischemic stroke,' *N. Engl J Med* 357 (6): 572-579 (2007).
345. Van Doormaal, J. E. et al., 'Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice,' *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 17 (7): 645-654 (2008).
346. Van Loenen, A. C. Farmacotherapeutisch Kompas. (Available at: <http://www.fk.cvz.nl/> [Accessed various times in Oct - Dec 2007]). 2007. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen.
347. Van Oijen, M. G. H. et al., 'Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin,' *Clin Gastroenterol Hepatol* accepted for publication (2008).
348. Van Ryn, J. et al., 'Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers,' *J Clin Pharmacol* 44 (7): 777-784 (2004).
349. VAN Soest, E. M. et al., 'Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage,' *Aliment. Pharmacol Ther* 26 (2): 265-275 (2007).
350. Van Sorge-Greve, A. Persoonlijke mededeling. Feb 2008. 2008. Nijmegen, INR Trombosedienst.
351. van Staa, T., L. Abenhaim, and J. Monette, 'Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas,' *J Clin Epidemiol.* 50 (6): 735-741 (1997).
352. van Staa, T. P., 'The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis,' *Calcif. Tissue Int* 79 (3): 129-137 (2006).
353. van Staa, T. P. et al., 'A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids,' *QJM* 98 (3): 191-198 (2005).
354. van Staa, T. P. et al., 'Use of oral corticosteroids and risk of fractures,' *J Bone Miner. Res* 15 (6): 993-1000 (2000).

355. van Staa, T. P., H. G. Leufkens, and C. Cooper, 'Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women,' *Bone* 31 (4): 508-514 (2002).
356. Vandenbroucke, J. P., 'When are observational studies as credible as randomised trials?,' *Lancet* 363 (9422): 1728-1731 (2004).
357. Veitch, P. C. and R. J. Clifton-Bligh, 'Long-acting sulfonylureas -- long-acting hypoglycaemia,' *Med J Aust* 180 (2): 84-85 (2004).
358. Verduijn, M. M. and Folmer, H. Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding. Versie Oktober 2007. (Available at: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/FTR/Pijnbestrijding.html> [Accessed Nov 25, 2007]). 2007. Utrecht, Nederlands Huisartsen Genootschap.
359. Vergara, M. et al., 'Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users,' *Aliment.Pharmacol Ther* 21 (12): 1411-1418 (2005).
360. Verhamme, K. et al., 'Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study,' *BMJ* 333 (7563): 330 (2006).
361. Verhave, J. C., C. Kramers, and J. F. M. Wetzels, 'Nauwkeuriger indruk van de nierfunctie. Nieuwe formule leidt tot betere schattingen,' *Pharm Weekbl* 142 (No.40): 18-21+56 (2007).
362. Vingerhoets, R. W., R. J. van Marum, and P. A. Jansen, 'De Beers-lijst als hulpmiddel om ernstige geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen te voorkomen,' *Ned Tijdschr Geneesk* 149 (38): 2099-2103 (2005).
363. Visser, L. E. et al., 'The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants,' *Br J Haematol.* 127 (1): 85-89 (2004).
364. Visser, L. E., H. H. Graatsma, and B. H. Stricker, 'Contraindicated NSAIDs are frequently prescribed to elderly patients with peptic ulcer disease,' *Br J Clin Pharmacol* 53 (2): 183-188 (2002).
365. Visser, L. E. et al., 'Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants,' *Thromb.Haemost.* 88 (5): 705-710 (2002).
366. Visser, L. E. et al., 'Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants,' *Clin Pharmacol Ther* 77 (6): 479-485 (2005).
367. Wagner, A. K. et al., 'Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk?,' *Archives of Internal Medicine* 164 (14): 1567-1572 (2004).
368. Wang, P. S. et al., 'Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture,' *Am J Psychiatry* 158 (6): 892-898 (2001).
369. Weil, J. et al., 'Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding,' *BMJ* 310 (6983): 827-830 (1995).
370. Weiner, D. K., J. T. Hanlon, and S. A. Studenski, 'Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly,' *Gerontology* 44 (4): 217-221 (1998).
371. Wiersma, T. and Werkgroep TIA, 'Addendum bij de NHG-Standaard TIA: Voortaan ook dipyridamol,' *Huisarts Wet* 49: 671 (2006).
372. Woodward, M. C., 'Hypnotics: options to help your patients stop,' *Aust Fam Physician* 29: 939-944 (2000).
373. Yang, Y. X. et al., 'Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296 (24): 2947-2953 (2006).
374. Yuan, Y., K. Tsoi, and R. H. Hunt, 'Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding?,' *Am J Med* 119 (9): 719-727 (2006).
375. Yusuf, S. et al., 'Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation,' *N.Engl J Med* 345 (7): 494-502 (2001).
376. Zelis, M. et al., 'De interactie tussen antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten en behandeling met antibiotica: een praktische aanbeveling,' *Ned Tijdschr Geneesk* 152 (18): 1042-1046 (2008).
377. Zhang, M. et al., 'Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003,' *Br J Clin Pharmacol* 63 (2): 163-170 (2007).
378. Ziere, G. 2007. *Risk factors for falls and fall-related fractures in the elderly. Ph.D. thesis.* Rotterdam: Erasmus University.
379. Ziere, G. et al., 'Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population,' *Br J Clin Pharmacol* 61 (2): 218-223 (2006).
380. Zullo, A. et al., 'Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies,' *Drugs Aging* 24 (10): 815-828 (2007).

Naschrift: interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers

Aanbeveling 15 is congruent met een expert consensus document over het reduceren van gastrointestinale risico's van TAR's en NSAID's dat in oktober 2008 werd uitgebracht door de American College of Cardiology Foundation (ACCF) in samenwerking met de American College of Gastroenterology (ACG) en de American Heart Association (AHA). Volgens deze consensus was nog onvoldoende duidelijk in hoeverre clopidogrel een onafhankelijk beschadigend effect op de gastrointestinale mucosa uitoefent dan wel via de trombocytenuitremmende werking tot bloedingen leidt wanneer de mucosa reeds is beschadigd. In dit verband wees het document op een observationele studie van (Lanas et al. 2007) waarin het gelijktijdig gebruik van een PPI ook gunstig was voor het gastrointestinale risico van clopidogrel als monotherapie. Bovendien constateerde men dat er relatief weinig bewijs was voor een klinisch relevante interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers (Bhatt et al. 2008). Inmiddels zijn verschillende observationele studies bekend geworden, waarin een verband werd gevonden tussen een verminderde effectiviteit van clopidogrel en het gelijktijdig gebruik van een protonpompremmer. (zie bijgaande tabel).

Tabel Recente observationele studies naar het effect van protonpompremmers (PPI's) op de effectiviteit van clopidogrel

Referentie	Klinische Uitkomstmaat	Type PPI	Mate van Risicoverhoging [95% CI]
(Pezalla, Day, and Pulliath 2008)	Acuut myocardinfarct	PPI groep	RR _{adj} = 3.37 ^a
(Juurink et al. 2009)	Hernieuwde ziekenhuisopname vanwege nieuw myocardinfarct	PPI groep	OR _{adj} = 1.27 [1.03 - 1.57]
		Pantoprazol	OR _{adj} = 1.02 [0.70 - 1.47]
		Andere PPI's	OR _{adj} = 1.40 [1.10 - 1.77]
(Ho et al. 2009)	Hernieuwde ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom of mortaliteit (ongeacht de oorzaak)	PPI groep	OR _{adj} = 1.25 [1.11-1.41]
		Omeprazol ^b	OR = 1.24 [1.08- 1.41]
		Rabeprazol ^b	OR = 2.83 [1.96-4.09]
(Stanek et al. 2009) ^c	Ernstige cardiovasculaire gebeurtenis ^d	PPI groep	HR _{adj} = 1.51 [1.39-1.64]
		Omeprazol	HR _{adj} = 1.39 [1.22-1.57]
		Esomeprazol	HR _{adj} = 1.57 [1.40-1.76]
		Pantoprazol	HR _{adj} = 1.61 [1.41-1.88]
		Lansoprazol	HR _{adj} = 1.39 [1.16-1.67]

a Bij gebruikers met een hoge mate van therapietrouw

b Lansoprazol en pantoprazol werden niet afzonderlijk geanalyseerd vanwege de geringe aantallen gebruikers van deze PPI's

c Tot dusverre alleen gepubliceerd als abstract

d Myocardinfarct, instabiele angina, TIA/beroerte, coronaire revascularisatie of cardiovasculaire mortaliteit

Als mogelijke verklaring voor de negatieve invloed van PPI's is meermalen naar voren gebracht dat deze middelen de omzetting van het inactieve clopidogrel in zijn actieve metaboliet door CYP 2C19 kunnen remmen. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat (Li et al. 2004):

- alle PPI's het CYP 2C19 enzymstelsel competitief remmen;
- lansoprazol het meeste sterke effect heeft en pantoprazol en rabeprazol het minst sterke effect;
- rabeprazol thioether (een niet-enzymatisch gevormd product van rabeprazol) een sterke CYP2C19 remming geeft;
- de S-isomeer van omeprazol (esomeprazol) CYP 2C19 minder sterk remt dan racemisch omeprazol of de R-isomeer.

Een remmend effect op de werking van clopidogrel is ook gevonden in een klinische studie naar omeprazol (Gilard et al. 2008) maar niet in een studie naar pantoprazol en esomeprazol, (Siller-Matula et al. 2009) terwijl een studie naar lansoprazol een niet-significante reductie liet zien (Small et al. 2008b). Aangezien deze klinische en in vitro verschillen tussen PPI's niet goed overeen stemmen met de beschikbare epidemiologische bevindingen, kan niet worden uitgesloten dat een of meer andere mechanismen eveneens een rol spelen (Wathion 2009).

De European Medicines Agency (EMA) heeft op 29 mei 2009 bekend gemaakt dat in de bijsluiterteksten van clopidogrel producten een waarschuwing zal worden opgenomen om dit middel niet te combineren met een PPI, tenzij dit absoluut noodzakelijk is (Wathion 2009). De EMA wijst hierbij tevens op het risico dat een klein deel van de populatie (de zogeheten CYP2C19 'poor metabolisers') niet in staat is om clopidogrel volledig om te zetten in zijn actieve metaboliet, ongeacht welke interactie met andere medicatie dan ook (Mega et al. 2009; Simon et al. 2009).

De EMA maakt niet duidelijk, welke strategie de voorkeur verdient, wanneer men clopidogrel wil voorschrijven aan een patiënt met een verhoogd risico op gastrointestinale complicaties (zie de oorspronkelijke aanbeveling 15). Allereerst zal men moeten afwegen hoe noodzakelijk clopidogrel is. Zoals verwoord in aanbeveling 18 heeft de toevoeging van een PPI bij *Helicobacter* negatieve ASA-gebruikers die eerder een gastrointestinale complicatie tijdens ASA therapie hebben ontwikkeld de voorkeur boven de omzetting op clopidogrel zonder PPI. Verder wordt in Tabel 14 van dit rapport aangegeven voor welke indicaties de combinatie van clopidogrel en ASA zijn aangewezen.

Wanneer clopidogrel noodzakelijk wordt geacht, zou men een andere vorm van maagbescherming dan een PPI kunnen overwegen, maar een concreet advies is moeilijk te geven (Le Comte and Wensveen 2009). In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers had ranitidine (in een standaarddosering van 2x 150 mg per dag) geen nadelig effect op de biologische beschikbaarheid van de actieve clopidogrel metaboliet en evenmin op de trombocytenaggregatie remmende werking (Small et al. 2008a). In de studie van (Juurlink et al. 2009) was het risico op een hernieuwd myocardinfarct niet verhoogd bij gebruikers van H₂-antagonisten (OR_{adj} = 0.94 [0.63–1.40]). Het is echter de vraag of een standaarddosering van een H₂-antagonist voldoende soelaas biedt, terwijl concrete gegevens over de effecten van een dubbele dosering bij clopidogrel gebruikers ontbreken (vgl. Tabel 18 in dit rapport). Hierbij zou van belang kunnen zijn dat bij de interactie tussen clopidogrel en PPI's wellicht een negatief effect van de sterke zuurremming op de absorptie van clopidogrel meespeelt (Serebruany and Goto 2009). Wanneer men clopidogrel samen met ASA wil geven, moet men bovendien bedenken dat ranitidine wellicht de effectiviteit van ASA vermindert (zie noot 56 in dit rapport). Een andere optie zou het toevoegen van misoprostol kunnen zijn, maar in de dosering van 800µg per dag (waarvan is bewezen dat deze de kans op gastrointestinale complicaties vermindert) heeft dit middel als nadeel dat een zodanige diarree kan ontstaan dat de patiënt het gebruik weer moet staken (vgl. Tabel 18 in dit rapport).

Een andere oplossingsrichting zou wellicht gezocht kunnen worden in de vervanging van clopidogrel door het verwante middel prasugrel (dat in februari 2009 als trombocytenaggregatieremmend geneesmiddel werd geregistreerd). De belangrijkste CYP enzymsystemen die het inactieve prasugrel omzetten in zijn actieve metaboliet zijn namelijk CYP3A4 en CYP2B6 (Schafer, Kjesbo, and Gleason 2009). In een klinische studie had lansoprazol geen effect op de trombocytenaggregatieremmende werking van prasugrel en nam de biologische beschikbaarheid van de actieve prasugrel metaboliet met 13% af. In deze studie had lansoprazol echter evenmin een significante invloed op de werking van clopidogrel (Small et al. 2008b). In een vergelijkende studie bij patiënten met een acuut coronaair syndroom, voor wie een percutane coronaire interventie was gepland, was prasugrel significant effectiever dan clopidogrel: de samengestelde uitkomstmaat (dood door cardiovasculaire oorzaak, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte) trad op bij 9.9% van de prasugrel gebruikers tegenover 12.1% van de clopidogrel gebruikers. Ernstige bloedingen kwamen in de prasugrel groep echter significant vaker voor (2.4% vs 1.8%) en ditzelfde gold voor fatale bloedingen (0.4% vs. 0.1%) (Wiviott et al. 2007). In zijn algemeenheid woog het relatieve voordeel van prasugrel (een reductie van 24 cardiovasculaire events per 1000 patienten) zwaarder dan het relatieve nadeel (10 extra bloedingen per 1000 patienten) (Schafer, Kjesbo, and Gleason 2009) maar dit zou voor patiënten met een sterk verhoogd risico op bloedingen anders kunnen liggen.

1. Bhatt, D. L. et al., 'ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents,' *Circulation* 118 (18): 1894-1909 (2008).
2. Gilard, M. et al., 'Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study,' *J Am Coll Cardiol.* 51 (3): 256-260 (2008).
3. Ho, P. M. et al., 'Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 301 (9): 937-944 (2009).
4. Juurlink, D. N. et al., 'A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel,' *CMAJ* (2009).
5. Lanas, A. et al., 'Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants,' *Am J Gastroenterol* 102 (3): 507-515 (2007).
6. Le Comte, W. and B. Wensveen, 'Clopidogrel + PPI: lastige interactie,' *Pharm Weekbl* 144 (nr.17): 32 (2009).
7. Li, X. Q. et al., 'Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities,' *Drug Metab Dispos.* 32 (8): 821-827 (2004).
8. Mega, J. L. et al., 'Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel,' *N.Engl J Med* 360 (4): 354-362 (2009).
9. Pezalla, E., D. Day, and I. Pulliadath, 'Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors,' *J Am Coll Cardiol.* 52 (12): 1038-1039 (2008).
10. Schafer, J. A., N. K. Kjesbo, and P. P. Gleason, 'Critical review of prasugrel for formulary decision makers,' *J Manag. Care Pharm* 15 (4): 335-343 (2009).
11. Serebruany, V. and S. Goto, 'Clopidogrel and proton pump inhibitors: Gastric protection at expense of vascular benefit?,' *Thromb. Haemost.* 101 (4): 607-609 (2009).
12. Siller-Matula, J. M. et al., 'Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel,' *Am Heart J* 157 (1): 148-5 (2009).
13. Simon, T. et al., 'Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events,' *N.Engl J Med* 360 (4): 363-375 (2009).
14. Small, D. S. et al., 'Effect of ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel,' *Curr Med Res Opin.* 24 (8): 2251-2257 (2008a).
15. Small, D. S. et al., 'Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel,' *J Clin Pharmacol* 48 (4): 475-484 (2008b).
16. Stanek, E. J., Aubert, R. E., Flockhart, D. A., Kreutz, R. P., Yao, J., Breall, J. A., Desta, Z., Skaar, T. C., Frueh, F. W., Teagarden, J. R., and Epstein, R. S. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Presented at 32nd annual scientific sessions of the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention, 6 May 2009. (Available at: www.scai.org/pdf/20090506Medcoabstract.pdf [accessed Jun 16 2009]). 2009.
17. Wathion, N. EMEA/328956/2009. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. (Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> [accessed Jun 17, 2009]). 2009. London, European Medicines Agency.
18. Wiviott, S. D. et al., 'Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes,' *N.Engl J Med* 357 (20): 2001-2015 (2007).

Noten

- 1 Een longitudinaal elektronisch huisartsenbestand van patiëntgegevens dat is opgezet en wordt onderhouden door de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam.
- 2 Bij therapieontrouw is bijvoorbeeld belangrijk dat vele gebruikers wel therapietrouw zouden *kunnen* zijn, maar dat niet *willen* (Pound et al. 2005). Dit vraagt om een andere benadering waarin bijvoorbeeld patiëntgerichte communicatie centraal moet komen te staan (De Smet et al. 2007).
- 3 Om deze reden is ook afgezien van het opnemen van een deskundige patiënt in de expertgroep.
- 4 Een illustratief voorbeeld zijn Nederlandse ziekenhuisopnamen als gevolg van een digoxine intoxicatie. Volgens een Nederlandse studie bedroeg de incidentie daarvan in 2001-2004 slechts 1.94 opnamen per 1000 behandeljaren maar dit leidde desalniettemin tot meer dan 320 gevallen per jaar (Aarnoudse, Dieleman, and Stricker 2007).
- 5 Niet voor niets maakt het CBO bij het vaststellen van het 'level of evidence' onderscheid tussen de bewijslast voor interventies en de bewijslast voor schade, bijwerkingen en etiologie (Anoniem 2008f). Zie ook (Stricker and Psaty 2004) en (Vandenbroucke 2004).
- 6 De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is samen met trombosediensten een apart traject gestart om de veiligheid van orale anticoagulantia te verbeteren.
- 7 Zo heeft de expertgroep waar mogelijk de voorkeur gegeven een algemene leeftijdsgrens van ≥ 70 jaar boven een leeftijdsgrens van nu eens ≥ 70 jaar en dan weer ≥ 75 jaar.
- 8 Via papieren en elektronische versies van de rapportage, via artikelen in vakbladen, via werkmaterialen voor het farmacotherapieoverleg, via het academisch en postacademisch onderwijs, via een of meer LESA's of LTA's, etc.
- 9 Zo kan bijvoorbeeld de voortgang m.b.t. het terugdringen van ernstige constipatie t.g.v. opioïden (sectie 5.6) eenvoudig worden vastgesteld door via de aflevergegevens van apotheken te meten welk deel van de opioïdegebruikers tevens een laxermiddel krijgt. Aangezien de uitkomst van zo'n meting iets zegt over de kwaliteit van de zorg die door de desbetreffende apotheken wordt geleverd, is een aantal van dit soort metingen opgenomen in de zogeheten prestatie-indicatoren die de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft laten ontwikkelen voor het toetsen van openbare apotheken (De Bie and Bouvy 2007). Het is natuurlijk niet toevallig dat er een gedeeltelijke overlap is tussen de monitoring n.a.v. onze rapportage en deze IGZ prestatie-indicatoren. De expertgroep verwacht dat hierdoor synergie ontstaat die de implementatie van haar aanbevelingen ten goede zal komen. In Nederland is gebruikelijk om bij opioïdegebruikers te beginnen met een osmotisch werkend laxans (zoals lactulose of macrogol) en pas bij onvoldoende resultaat een contactlaxans toe te voegen. Deze tweede stap is niet onbelangrijk, aangezien de gebruikelijke dosering lactulose bij terminale patiënten vaak onvoldoende werkt (zie sectie 5.6.5). Het is dus wenselijk om bij een vervolgrecept na te gaan of het voorgeschreven/afgeleverde laxermiddel wel heeft voldaan. Als de automatisering wordt aangepast zodat een computersignaal kan worden gegeven wanneer een opioïdegebruikers geen laxermiddel krijgt, is het raadzaam om hierbij ook te programmeren dat bij een vervolgrecept navraag moet worden gedaan en dat het antwoord zodanig in het computersysteem kan worden opgeslagen dat hierop achteraf een kwaliteitscontrole kan worden uitgevoerd.
- 10 Zie ook (De Smet et al. 2007) voor een uitgebreide bespreking van een aantal mogelijkheden met concrete voorbeelden.

- 11 Het vinden van strategieën voor het terugdringen van potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde schade in het ziekenhuis (De Bruijne et al. 2007) is hier niet opgenomen omdat hiervoor reeds andere trajecten zijn gestart.
- 12 Een onderlinge wisselwerking tussen risicofactoren treedt bijvoorbeeld op, wanneer een geneesmiddelinteractie niet relevant is op populatieniveau, maar wel bij individuele patiënten met bijkomende risicofactoren (zoals een nierfunctiestoornis en/of farmacogenetische afwijking). In complexe gevallen kan het wenselijk zijn om het risico te beoordelen m.b.v. daarvoor ontwikkelde risicomodellen (De Smet et al. 2007).
- 13 Uit onderzoek naar het clinical risk management in apotheken is bijvoorbeeld gebleken dat contra-indicaties lang niet altijd in het apotheeksysteem zijn opgenomen (Buurma et al. 2005) en dat er nogal wat variatie is in de manier waarop geneesmiddelinteracties worden afgehandeld (Buurma et al. 2007).
- 14 De expertgroep denkt hierbij bijv. aan het ontslaan van een geneesmiddelgebruiker uit het ziekenhuis nadat deze in het ziekenhuis is omgezet op geneesmiddelen die volgens het ziekenhuisformulier de voorkeur verdienen in het ziekenhuis. Wanneer de patiënt dan thuis nog beschikt over de oorspronkelijke medicatie bestaat het risico van pseudodubbelmedicatie waarbij de patiënt naast de nieuwe medicatie ook weer deze oude medicatie gaat gebruiken.
- 15 Zie bijvoorbeeld (Ashcroft et al. 2005; Ashcroft and Parker 2008) voor de veiligheidscultuur in apotheken.
- 16 Van de 22 ziekenhuisopnamen die verband hielden met het gebruik van cytostatica of immunosuppressiva werden er 21 (95%) als niet vermijdbaar geclassificeerd (Sturkenboom and Dieleman 2006).
- 17 Het kan lastig zijn om de vermijdbaarheid van een bepaalde bijwerking bij een individuele patiënt in te schatten. Wellicht speelt hierbij een rol dat het beoordelen van de context van de bijwerking vaak moeilijk is (Van Doormaal et al. 2008).

In de IPCI studie werden twee reeds gepubliceerde instrumenten gebruikt om de potentiële vermijdbaarheid van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen te beoordelen:

(1) **Criteria opgesteld door (Schumock and Thornton 1992).**

A Een positief antwoord op één van de volgende vragen impliceert dat de bijwerking *zeker vermijdbaar* was:

- 1 Was er een voorgeschiedenis van allergie of eerdere reacties op het geneesmiddel?
- 2 Was het geneesmiddel ongeschikt voor de klinische toestand van de patiënt?
- 3 Was de dosis, toedieningsweg of toedieningsfrequentie ongeschikt gezien de leeftijd, het gewicht of de morbiditeit van de patiënt?

B Een positief antwoord op één van de volgende vragen impliceert dat de bijwerking *waarschijnlijk vermijdbaar* was:

- 1 Werden vereiste laboratoriumbepalingen (therapeutic drug monitoring of andere noodzakelijke bepalingen) niet uitgevoerd?
- 2 Was er sprake van een gedocumenteerde geneesmiddel-geneesmiddel interactie?
- 3 Was er sprake van therapieontrouw?
- 4 Werde een preventieve maatregel niet bij de patiënt uitgevoerd?
- 5 Als een preventieve maatregel werd uitgevoerd was deze inadequaaf of ongeschikt?

C Als alle antwoorden op de vragen bij A en B negatief zijn, was de bijwerking *niet vermijdbaar*.

(2) Criteria opgesteld door Hallas e.a. (Hallas et al. 1990)

A *Zeker vermijdbaar*: de bijwerking was het gevolg van een behandeling met een geneesmiddel die niet in overeenstemming was met de huidige maatstaven voor goed medisch handelen.

B *Mogelijk vermijdbaar*: de bijwerking had voorkomen kunnen worden door een grotere inspanning te leveren dan volgens de huidige maatstaven voor goed medisch handelen verplicht was.

C *Niet vermijdbaar*: de bijwerking had redelijkerwijze niet voorkomen kunnen worden.

- 18 De in vierkante haken geplaatste ranges betreffen de 95% betrouwbaarheidsintervallen. Zulke intervallen worden op diverse plaatsen in deze rapportage weergegeven zonder telkens expliciet te vermelden dat het om 95% betrouwbaarheidsintervallen gaat.
- 19 Voor het beoordelen van de potentiële vermijdbaarheid van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen werd in de HARM studie dezelfde criteria van Schumock e.a. (Schumock and Thornton 1992) gebruikt die ook in de IPCI werden gehanteerd (zie noot 17).
- 20 In deze eerste rapportage van het HARM onderzoek werd nog gesproken over 19.000 potentieel vermijdbare opnamen (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006), maar dit cijfer werd nadat nieuwe landelijke cijfers beschikbaar waren gekomen naar beneden toe bijgesteld.
- 21 **Tabel 26** De belangrijkste geneesmiddelgroepen waaraan in het HARM onderzoek potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen werden toegeschreven (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006)

Geneesmiddelgroep	Aantal (%)	
Antithrombotica – Trombocytenaggregatieremmers	29 (8.7)	
Antithrombotica – Orale anticoagulantia	21 (6.3)	27 (8.1) *
NSAID's	17 (5.1)	23 (6.9) *
Psychofarmaca	17 (5.1)	
Bloedglucoseverlagende middelen - Insulinen en analoga	16 (4.8)	
Bloedglucoseverlagende middelen - Orale middelen	15 (4.5)	
Lisdiuretica	15 (4.5)	
Corticosteroiden	13 (3.9)	
Antimicrobiële middelen	11 (3.3)	
Anti-epileptica	9 (2.7)	
Orale anticoagulans + NSAID	6 (1.8)	
Subtotaal	169 (50.7)	

* Incl. 6 gevallen (1.8%) waarbij een oraal anticoagulans plus een NSAID was betrokken

- 22 **Tabel 27** Patiënt-gerelateerde risicofactoren voor de potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen in het HARM onderzoek (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006)

Risicofactor	Gecorrigeerde HR* [95% BI]
Verminderde cognitie	11.9 [3.9 - 36.3]
1-2 Aandoeningen**	4.8 [1.8 - 13.0]
3-4 Aandoeningen**	6.2 [2.3 - 17.1]
≥ 5 Aandoeningen**	8.7 [3.1 - 24.1]
Nierfunctiestoornis	3.1 [1.9 - 5.2]
Niet zelfstandig thuiswonend (verzorgings-/verpleeghuis)	3.0 [1.4 - 6.5]
Polyfarmacie	2.7 [1.8 - 3.9]
Therapieontrouw	2.3 [1.4 - 3.8]

* Zie het oorspronkelijke rapport voor de factoren waarvoor werd gecorrigeerd

** T.o.v. o aandoeningen als co-morbiditeit (Van den Bemt, Leendertse, and Egberts 2007)

- 23 Vijf van de 17 studies lieten onderbehandeling buiten beschouwing en zes studies keken niet naar therapietrouwproblemen. Zo werd in de Britse studie van Pirmohamed e.a.2004 (Pirmohamed et al. 2004) die met 687 potentieel vermijdbare opnamen vanuit de grootste onderliggende studie was (49% van 1406) alleen maar naar bijwerkingen gekeken.
- 24 **Tabel 28** Al dan niet vermijdbare bijwerkingen van de belangrijkste risicogeneesmiddelen in een Duitse ziekenhuisstudie (Schneeweiss et al. 2002)

Geneesmiddelgroep (aantal reacties)	Frequentie van symptomen*
Antithrombotica (293)	156 gastrointestinale bloedingen (65%) 53 gastroduodenale lesies (18%) 45 andere bloedingen (15%)
NSAIDs (168)	95 gastroduodenale bloedingen (57%) 41 gastroduodenale lesies (24%)
Salicylaten (99)	57 gastroduodenale bloedingen (58%) 26 gastroduodenale lesies (26%)
Insulinen (98)	68 hypoglykemie (69%) 29 hypoglykemisch coma (30%)
Digoxine/digitoxine (96)	31 bradycardie (32%) 20 syncope (21%)
Calciumantagonisten (91)	29 gastroduodenale bloedingen (32%) ** 12 syncope (13%)
ACE remmers (73)	15 hypoglykemie (21%) 12 syncope (16%)
Beta-blokkers (73)	17 bradycardie (23%) 15 syncope (21%) 13 hypoglykemie (18%)
Systemische corticosteroiden (57)	12 gastrointestinale bloedingen (21%) 10 gastroduodenale lesies (18%) 11 osteoporose (18%)
Orale bloedglucoseverlagende middelen (53)	30 hypoglykemie (57%) 21 hypoglykemisch coma (40%)
Diuretica (50)	13 syncope (26%) 12 elektrolytstoornis (24%)

* Selectie van de symptomen die meer dan 10 maal voorkwamen

** Zie noot 25.

- 25 Het verband tussen het gebruik van calciumantagonisten en het ontstaan van hoge gastrointestinale bloedingen en ulceraties is controversieel. De epidemiologische literatuur over dit onderwerp is nog uiterst tegenstrijdig (Desboeuf, Lapeyre-Mestre, and Montastruc 1998; Garcia Rodriguez et al. 1998; Suissa et al. 1998; Smalley et al. 1998; Kelly et al. 1999; Kaplan et al. 2000; Kaplan et al. 2002; Lanan et al. 2003).
- 26 Dit blijkt bijvoorbeeld uit een recente Nederlandse studie naar opgenomen geriatrische patiënten bij wie geneesmiddelen vanwege een bijwerking waren gestaakt. Binnen zes maanden na ontslag uit het ziekenhuis werden 27% van de gestaakte middelen opnieuw aan de patiënten in kwestie voorgeschreven. Hierbij speelde geen wezenlijke rol of de eerdere bijwerking wel of niet ernstig was geweest en evenmin was van belang of de bijwerking wel of niet in de ontslagbrief was omschreven (van der Linden et al. 2006). Bij navraag is gebleken dat de bijwerking over het algemeen niet in een zodanig bruikbare vorm in het Huisarts Informatie Systeem terecht was gekomen dat hiermee hernieuwde blootstelling kon worden voorkomen en dat de afleverende apotheker niet van de bijwerking op de hoogte was.

- 27 Wanneer een beschermend extra middel behoort tot een geneesmiddelgroep waarbinnen de onderlinge farmacotherapeutische verschillen gering zijn, dient de prijs bij de keuze van het specifieke middel een grote rol te spelen. Zo gaat bij de aanbeveling om maagbescherming in de vorm van een protonpompremmer toe te voegen de voorkeur uit naar het goedkoopste generieke preparaat van omeprazol (Van Loenen 2007). Vergelijk noot 57.

Wanneer het risicogeneesmiddel weer wordt gestaakt moet men ervoor zorgen dat het beschermende geneesmiddel eveneens wordt gestopt. Computersystemen zouden het letten op dit kostenaspect kunnen ondersteunen.

Laboratoriumbepalingen van natrium, kalium en creatinine brengen eveneens niet verwaarloosbare kosten met zich mee, wanneer deze in grote groepen patiënten worden uitgevoerd (Tabel 29).

Tabel 29 Kosten van klinisch chemische diagnostiek, 23 kwantitatieve bepalingen in serum, urine, liquor, bloed en overige materialen (Oostenbrink, Koopmanschap, en Rutten 2004)

Kostencomponent	Kostprijs 2003	Kostprijs 2007 *
DBC registratie	€ 1.88	€ 2.00
Instellingstarief	€ 1.47	€ 1.56
Toeslag honorarium medisch specialist	€ 1.89	€ 2.01
Totaal	€ 5.24	€ 5.57

* Opwaardering van 2003 met een factor 1.0622 (CPI van 2007 t.o.v. CPI van 2003) (Anoniem 2008d)

- 28 De HARM onderzoekers hebben gevonden dat een vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname gemiddeld € 4.573 aan directe kosten met zich meebrengt (Van den Bemt, Egberts, and Leendertse 2006). Men zal hierbij ook moeten meenemen dat er lichtere schade (bijwerkingen die niet tot een ziekenhuisopname leiden) kan ontstaan of nog zwaardere schade (overlijden als gevolg van een geneesmiddel voordat de patiënt kan worden opgenomen). Naast deze directe medische kosten kunnen er indirecte kosten worden bespaard (zoals dagen arbeidsverzuim bij patiënten die nog niet zijn gepensioneerd). Tenslotte is het mogelijk om ook immateriële schade hierbij te betrekken. Volgens de expertgroep is goed verdedigbaar dat het iets extra's mag kosten om een risicopatiënt te behoeden voor een vermijdbare ziekenhuisopname.
- 29 De expertgroep heeft hier voor ogen dat de hoofdbehandelaar zich inhoudelijk verantwoordelijk voelt voor de regiefunctie m.b.t. de farmacotherapie (wat nog niet hetzelfde is als hiervoor ook in juridische zin eindverantwoordelijk zijn). Het lijkt verstandig om na te gaan welke juridische consequenties het voorgestelde hoofdbehandelaarschap betreffende de farmacotherapie heeft of zou kunnen hebben.
- 30 Vergelijk het recente rapport van de Gezondheidsraad over Geneeskunde en zorg bij ouderen met multimorbiditeit (Anoniem 2008g). Zonder uitdrukkelijke regie over alle zorg en hulp raken ouderen met multimorbiditeit gemakkelijk de weg kwijt tussen alle hulpverleners; met alle negatieve gevolgen van over- en onderbehandeling van dien. Een duidelijke regie is op twee niveaus regie nodig: op het niveau van de individuele behandeling en op regionaal niveau. Bij beide is een heldere toedeling van taken en verantwoordelijkheden essentieel. Voor de individuele patiënt met het oog op zijn welzijn, en op regionaal niveau vanwege om de benodigde samenwerking van instellingen en organisaties te kunnen realiseren. Een bijzonder punt van aandacht is wie de regie over het geneesmiddelenbeleid voert, wanneer een patiënt met multimorbiditeit bij meer dan één arts onder behandeling is. Momenteel ligt de verantwoordelijkheid voor de farmacotherapie van zo'n patiënt meestal niet in handen van één persoon. Het is wenselijk dat er één arts komt die alle medicatie van zo'n patiënt kan overzien en hierin zo nodig verbeteringen kan aanbrengen, uiteraard in overleg met de apotheker en de andere behandelende artsen.

Het ligt voor de hand om de huisarts, ondersteund door de apotheker, een centrale rol hierin toe te delen. Met nadruk zij gesteld dat het daarbij moet gaan om een niet-vrijblijvende ondersteuning door de apotheker. Bij patiënten met complexe farmacotherapeutische problemen (ook die in de thuis-situatie of in het verzorgingshuis) zou een poliklinische evaluatie van het medicatiegebruik kunnen plaatsvinden door een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde samen met een apotheker. Dit zal alleen goed te realiseren zijn als het overleg en de (transmurale) samenwerking tussen apothekers en de betrokken artsen verbetert.

- 31 Uiteraard behoudt iedere voorschrijvend arts een eigen verantwoordelijkheid voor de eigen recepten (die tot uitdrukking komt door het ondertekenen daarvan) en kan men zich niet achter de hoofd-behandelaar verschuilen. De WGBO eist dat de patiënt weet welke voorschrijver zijn aanspreekpunt is en dat dit per geneesmiddel is aangegeven (Anoniem 2008b).
- 32 Wanneer het bij de start van een therapie moeilijk is om de beoogde therapieduur aan te geven, omdat eerst duidelijk zal moeten worden of het geneesmiddel wel het gewenste effect zal hebben (bijv. bij een antidepressivum), moet worden afgesproken wanneer de effectiviteit zal worden beoordeeld en wanneer er dus wel een besluit over de beoogde therapieduur kan worden genomen.
- 33 Zie voor nadere informatie hierover (De Smet and Dautzenberg 2004).
- 34 De laatste jaren is steeds meer duidelijk geworden dat ouderen op polyfarmacie niet alleen een risico op overbehandeling lopen maar ook een risico op onderbehandeling (Denneboom et al. 2006)(Kuijpers et al. 2008).
- 35 Een voorbeeld van een geleidelijk probleem is het langzaam teruglopen van de nierfunctie bij ouder wordende patiënten. Bepaalde HARM's doen zich evenwel acuut voor binnen 1-2 weken na de start of de wijziging van een therapie. Deze kunnen beter worden teruggedrongen door reeds bij het voorschrijven en afleveren preventieve maatregelen te nemen (zoals het aanvragen van een laboratoriumbepaling of het toevoegen van een beschermend geneesmiddel).
- 36 Een centrale rol van de openbare apotheker in dit communicatieproces (waarbij de behandelend arts de ernstige bijwerking niet zelf aan iedere andere zorgverlener doorgeeft, maar dit via de openbare apotheker laat lopen) kan de haalbaarheid van deze aanbeveling ten goede komen.
- 37 De belangrijkste alarmsymptomen zijn (Anonymous 2008):
 - a) Het braken van bloed (helderrood van kleur als de bloeding nog volop aan de gang is of lijkend op koffiedik als de bloeding reeds is afgenomen)
 - b) Bloedverlies via het rectum (ofwel als zwarte teerachtige ontlasting ofwel als helderrood bloed (gering verlies van helderrood bloed treedt echter ook op bij aambeien).
- 38 Deze variatie wordt mede veroorzaakt door verschillen in definities (Ansell et al. 2004).
- 39 Bij fenprocoumon waren de aantallen te klein om een aparte analyse te kunnen uitvoeren op het verband tussen de nierfunctie en de kans op $INR \geq 6$. Er werden tevens analyses uitgevoerd naar de invloed van de nierfunctie op de doseringshoogte van acenocoumarol of fenprocoumon. Ook in deze analyses werd een verband niet gevonden, ook niet wanneer rekening werd gehouden met de ernst van de nierinsufficiëntie (Teichert and Stricker 2007).
- 40 Zie de resultaten van Kasahara 1977, PACTE 1978, Starkman 1982 en Sullivan 1971 in Analysis 01.03 van (Little and Massel 2003).

- 41 Een recent artikel over interacties tussen orale anticoagulantia en antibiotica in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde maakt hierbij nog een onderscheid tussen eenmalige en meerdaagse toediening van co-trimoxazol (Zelis et al. 2008):
- Bij een eenmalige gift wordt aangeraden om de PTT-INR na 3 dagen te controleren en op basis hiervan de verdere dosering te bepalen;
 - Meerdaags gebruik moet zo mogelijk worden vermeden.
- 42 Afhankelijk van het streefniveau (INR 2-3, 2.5-3.5 en 3-4) kan men bij herstart van het OAC, na het stoppen van de bloeding, de INR op een lager niveau gaan instellen en indien mogelijk andere risicofactoren (bijv. NSAID gebruik) elimineren. Men kan dan streven naar een INR 2.0-2.5, maar de instelling op een streefniveau met een halve INR speling is zeker bij acenocoumarol gebruikers niet eenvoudig en daarbij loopt men het risico dat de INR eerder <2.0 wordt. Fenprocoumon is in deze veel stabielere, maar de lange werkingsduur kan bij risicopatiënten een nadeel zijn (Van Sorge-Greve 2008).
- 43 Deze aanbeveling is alleen gebaseerd op de gunstige resultaten van maagbescherming bij gebruikers van laag gedoseerd acetylsalicylzuur/carbasalaat of een NSAID in het algemeen (zie secties 3.3 en 3.4). Specifiek onderzoek naar de effecten bij patiënten die tevens een OAC gebruiken is niet beschikbaar. In de literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden dat maagbescherming de kans op hoge gastro-intestinale bloedingen t.g.v. OAC gebruik zonder gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur/carbasalaat of NSAID vermindert (Schulman 2001; Schulman 2003; Ansell et al. 2004; Van Loenen 2007; Anoniem 2006a).
Zie de risicoreducerende strategieën in sectie 3.3 voor een bespreking van de risico's en kosten van langdurig PPI gebruik.
- 44 Deze signalering wordt in sommige regio's al uitgevoerd.
- 45 Deze suggestie is onder meer gebaseerd op een gerandomiseerd geblindeerd onderzoek naar 70 instabiele patiënten. Toevoeging van 150µg vitamine K per dag gedurende 6 maanden resulteerde bij 19 van de 35 warfarine gebruikers in stabiele antistolling (standaarddeviatie voor de INR-waarden minder dan 0.5) tegenover 7 van de 33 patiënten op warfarine plus placebo (Sconce et al. 2007).
- 46 Aangezien er in Nederland meer TAR-gebruikers dan OAC-gebruikers zijn zeggen deze HARM/IPCI niets over het *relatieve* risico dat TAR-gebruikers lopen.
- 47 Er zijn wel studies waarin het gebruik van een niet-selectief NSAID of ASA werd samengenomen. Volgens een recent overzicht was dit gebruik in 7/8 casus-controle studies naar lage gastro-intestinale bloedingen significant hoger in de casusgroep (met OR's variërend van 1.9 tot 18.4) (Laine et al. 2006). In de meeste studies was de kans op NSAID gebruik in de casusgroep voor hoge en lage gastro-intestinale bloedingen vergelijkbaar. Volgens hetzelfde overzicht was het gebruik van niet-selectieve NSAID's in 4/5 casus-controle studies naar diverticulaire complicaties (zoals perforaties) significant hoger in de casusgroep (met OR's variërend van 1.8 tot 11.2) (Laine et al. 2006).
In een groot gerandomiseerd onderzoek gaven 300 mg en 1200 mg ASA per dag t.o.v. placebo geen verhoogd risico op helderrood rectaal bloed (als teken van een lage bloeding) (Slattery et al. 1995). Patiënten met een hoog risico op ASA-gerelateerde gastro-intestinale complicaties waren in dit onderzoek echter uitgesloten van deelname.
- 48 Verder is in de literatuur één geval beschreven waarin het gebruik van laag gedoseerd ASA in verband werd gebracht met een bloedende diverticulose (Kaushik et al. 1996). In een ander geval leidde hoog gedoseerd ASA tot tweemaal toe tot een bloedend divertikel van Meckel (Sarfati et al. 1989).
- 49 Deze risicofactoren overlappen zodanig met de risicofactoren voor hoge gastro-intestinale complicaties bij NSAID gebruikers (Tabel 16) dat de expertgroep geneigd is hiertussen alleen onderscheid te maken, als een verschil daadwerkelijk is aangetoond.

50 Er is niet aangetoond dat doseringen lager dan 100mg ASA per dag veiliger zijn, dan 100mg per dag. Een dosering van 75mg per dag gaf in verschillende studies een verdubbeling van het risico op gastrointestinale bloedingen (Weil et al. 1995; Hansson et al. 1998) en het is zelfs de vraag of 10mg ASA per dag wel veilig is (Cryer and Feldman 1999). Bovendien wordt resistentie tegen ASA steeds meer erkend als een klinisch belangrijk probleem (Pamukcu 2007) en het is momenteel nog onduidelijk in welke mate de ASA resistentie zou kunnen toenemen wanneer de ASA dosering beduidend lager komt te liggen dan 100mg per dag (Bode-Boger et al. 1998).

51 In de eerste studie werd gestart met 8 dagen ASA (preparaat zonder bijzondere coating), waarna gedurende 10 dagen 1 uur na het ASA preparaat 3x 400mg ibuprofen werd toegevoegd. Dit leidde niet tot vermindering van het ASA effect (Cryer et al. 2005).

In de tweede studie kregen patiënten na randomisatie ibuprofen (600mg 3x per dag), celecoxib (200 mg 2x per dag) of placebo, waarbij de eerste dosis iedere dag werd gecombineerd met laag gedoseerd ASA. Na 7 dagen bleek dat de trombocytenuitremmende werking van ASA wel was afgenomen in de ibuprofen groep maar niet in de celecoxib groep (Capone et al. 2005).

In de derde studie interfereerde een voorbehandeling van patiënten op laag gedoseerd ASA (100mg per dag) met ibuprofen (600mg 3x per dag gedurende 7 dagen) significant met de trombocytenuitremmende werking van ASA. Deze interferentie werd niet gezien na een voorbehandeling met celecoxib (200mg 2x per dag) (Renda et al. 2006).

In de vierde en laatste studie nam het trombocytenuitremmende effect van 325mg ASA bij vrijwilligers af, wanneer deze 2 uur eerder 400mg ibuprofen hadden ingenomen. Bovendien werd een inadequate respons op ASA gezien bij 18 patiënten die tevens ibuprofen (n=14) of naproxen (n=4) gebruikten. Nadat zij hun NSAID hadden gestaakt, herstelde de respons op ASA zich (Gengo et al. 2008).

52 Het is niet zo duidelijk welk NSAID in plaats van ibuprofen kan worden gegeven, wanneer een NSAID noodzakelijk wordt geacht bij een patiënt op laag gedoseerd ASA. Selectieve COX-2 remmers zijn vanwege hun cardiovasculaire contraïndicaties en waarschuwingen (sectie 3.4.4) geen voor de hand liggende keuze.

De Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van het NHG spreekt op basis van ex vivo onderzoeken een voorkeur uit voor diclofenac of meloxicam (Verduijn and Folmer 2007), maar deze keuze wordt door de beschikbare gerandomiseerde onderzoeken en observationele studies niet goed bevestigd (zie noot 83).

Diclofenac vertoonde geen interactie met ASA in het ex vivo onderzoek van (Catella-Lawson et al. 2001), maar dit NSAID komt (zeker in een hoge dosering van 150mg per dag) uit gerandomiseerde onderzoeken en observationele studies naar de cardiovasculaire risico's van niet-selectieve NSAID's als een relatief onveilig middel naar voren (zie noot 83).

Meloxicam vertoonde geen interactie met ASA in ex vivo onderzoeken. (Hovestad-Witterland et al. 2003; Van Ryn et al. 2004; Fleuren et al. 2005) Er zijn echter geen RCT gegevens over het gelijktijdig gebruik van meloxicam en ASA en de data uit observationele studies zijn nog beperkt (zie noot 83).

Naproxen lijkt uit gerandomiseerde onderzoeken en observationele studies naar voren te komen als een relatief veilige NSAID (zie noot 83) en een recente observationele studie waarin ibuprofen de secundaire preventie van een myocardinfarct m.b.v. ASA leek te verminderen vond geen nadelige invloed op het ASA effect voor naproxen (Hudson et al. 2005). De recente ADAPT trial heeft dit gunstige beeld echter niet bevestigd (zie noot 83).

In de Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) werd 400mg lumiracoxib per dag vergeleken met 2400mg ibuprofen per dag (deelstudie A) en met 1000mg naproxen per dag (deelstudie B) gedurende 12 maanden. Wanneer alleen werd gekeken naar patiënten die tevens ASA gebruikten kwamen ernstige trombotische gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale myocardinfarcten en cerebrovasculaire accidenten) in deelstudie A significant vaker voor in de ibuprofen arm dan in de lumiracoxib arm [2.1% vs 0.3%], terwijl zij in deelstudie B ongeveer even vaak

werden gezien in de naproxen groep als in de lumiracoxib groep [1.6% vs 1.5%] (Farkouh et al. 2007). Opvallend is dat deze verschillende uitkomsten meer werden bepaald door het verschil tussen de twee lumiracoxib armen [0.3% vs 1.5%] dan door het verschil tussen de ibuprofen en naproxen groepen [2.1% vs 1.6%]. Bovendien had geen van beide deelstudies zo'n grote omvang dat cardiovasculaire risico's afdoende konden worden bevestigd of uitgesloten (Strand 2007). Ook congestief hartfalen (een secundair eindpunt in de TARGET analyse) trad bij ASA gebruikers vaker op bij ibuprofen dan bij lumiracoxib [0.9% vs 0.3%] maar dit verschil was niet significant. Bij naproxen werd hartfalen niet veel vaker gezien dan bij lumiracoxib [0.6% vs 0.5%] (Farkouh et al. 2007).

In een ex vivo onderzoek werd eerst 6 dagen ASA (ongecoat) gegeven. Vervolgens werd hieraan naproxen (500mg 2x per dag) toegevoegd waarbij de eerste naproxen dosis gedurende 6 dagen 2 uur na ASA werd ingenomen en – na een washout periode – gedurende nog eens 6 dagen 2 uur voor ASA. Geen van beide naproxen regimes had een significant effect en dit gold ook voor een eenmalige gelijktijdige inname van ASA en naproxen (Capone et al. 2005). Dit betekent echter nog niet dat er geen nadelige interactie tussen ASA en naproxen zou kunnen zijn, want de negatieve bevindingen kunnen worden verklaard door de langere halfwaardetijd van naproxen (14 uur tegenover slechts 2 uur bij ibuprofen) (Steinhubl 2005). Bovendien zijn er enkele patiënten beschreven bij wie een inadequate trombocytenuitremmende respons op ASA tijdens naproxen gebruik zich herstelde nadat het naproxen was gestaakt (Tabel 12).

- 53 Een retrospectief overzicht van meer dan veertig gerandomiseerde onderzoeken vond geen verschil in de incidentie van ulcera tussen gebruikers van corticosteroïden en controles, maar ulcera traden bij patiënten met een totale belasting van ≥ 1000 mg prednison equivalenten significant vaker op dan bij patiënten met een totale dosis < 1000 mg (Conn and Blitzer 1976). Bij een relatief lage onderhoudsdosering van 5mg prednison equivalenten per dag wordt deze grens na 6.6 maanden bereikt.
- 54 In de European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2) traden matig tot ernstige bloedingen vaker op bij ASA of ASA plus dipyridamol met vertraagde afgifte (DVA) dan bij DVA of placebo (3.2% en 3.6% vs 1.5% en 1.3%). In deze studie waren bepaalde patiëntgroepen met een verhoogd bloedingsrisico uitgesloten (Diener et al. 1996).
In de European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) werd ASA vergeleken met ASA plus DVA. Bloedstollingsstoornissen en contraïndicaties voor ASA of DVA behoorden hier tot de exclusiecriteria. Ernstige bloedingscomplicaties werden bij ASA significant vaker gezien dan bij ASA + DVA (3.6% vs 2.6%). Gezien de eerdere ESPS 2 resultaten vond men aannemelijk dat deze verrassende bevinding op toeval berustte (Halkes et al. 2006).
Tenslotte gaf ASA + DVA in de recente PROfESS studie vaker een ernstige bloeding dan clopidogrel (4.1% vs 3.6%). Een contraïndicatie voor een van de onderzochte TARs leidde tot exclusie (Sacco et al. 2008).
- 55 Dit onderzoek werd uitgevoerd in Hong Kong. Zie noot 59.
- 56 In navolging van de mogelijkheden die de CBO Richtlijn aandraagt voor de preventie van maagschade bij NSAID-gebruik (Anoniem 2003a) zou men kunnen denken aan een protonpompremmer in standaarddosering, misoprostol of een H_2 antagonist in dubbele dosering (Tabel 18).
Protonpompremmers hebben het voordeel dat hun effectiviteit bij ASA-gebruikers met een hoog risico op ulcuscomplicaties meermalen is aangetoond (Tabel 13). Bij de keuze van een specifieke protonpompremmer dient de prijs een grote rol te spelen, aangezien de farmacotherapeutische verschillen binnen deze geneesmiddelgroep gering zijn (Van Loenen 2007).
Misoprostol heeft als bezwaar dat het minder goed wordt verdragen dan protonpompremmers, zeker wanneer een meer effectieve hoge dosering wordt gebruikt (zie noot 72).
Bij H_2 antagonisten moet worden voorkomen dat de dubbele dosering tot extra tabletten leidt (zie noot 71). Bovendien is in een recente pilot studie bij gezonde vrijwilligers gevonden dat ranitidine (150mg 2x per dag) de trombocytenuitremmende werking van ASA verminderde, wellicht door de absorptie van ASA te beïnvloeden. De klinische betekenis hiervan moet nog nader worden onderzocht (Lev et al. 2007).

Aanwijzingen dat ook protonpompremmers de trombocytenuitremmende werking van ASA kunnen verminderen zijn in de literatuur niet gevonden (Hansten and Horn 2007; Baxter 2008).

- 57 In Nederlands onderzoek is gevonden dat PPI's de kans op het krijgen van een pneumonie bijna tweemaal zo groot maken [$RR_{adj} = 1.9$; 1.46-2.6]. Hierbij werd een significant verband een RR_{adj} van 2.3 [1.3-4.1] gevonden voor doseringen > 1 DDD tegenover 1.2 [0.8-1.9] voor doseringen < 1 DDD (Laheij et al. 2004). Deense onderzoekers hebben eveneens een verhoogd risico op pneumonieën gezien (vooral in de eerste week van het PPI gebruik), maar een significant effect van de doseringshoogte werd door hen niet gevonden (Gulmez et al. 2007). Amerikaanse onderzoekers hebben beschreven dat het langdurig gebruik van PPI's vooral in hoge doseringen verband houdt met het risico op heupfracturen (Yang et al. 2006). Onderzoek in IPCI en/of ERGO (Erasmus Rotterdam Health and the Elderly) heeft echter niet kunnen bevestigen dat dit verband ook in Nederland bestaat. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de calciuminname in ons land op een hoger niveau ligt (Sturkenboom 2007).
- 58 Als men bij een risicopatiënt toch clopidogrel zou willen inzetten, lijkt het raadzaam om in dat geval een PPI toe te voegen (Lanas and Scheiman 2007). * Overigens was tot voor kort nog niet duidelijk in hoeverre clopidogrel zonder nadelige gevolgen kan worden gecombineerd met een PPI. In een dubbelblind onderzoek bij patiënten die na het plaatsen van een stent werden behandeld met ASA (75mg per dag) plus clopidogrel (75mg per dag na oplaaddosis) bleek omeprazol (20mg per dag) het trombocytenuitremmend effect van clopidogrel significant te verminderen. De klinische betekenis van deze bevinding was echter nog onduidelijk (Gilard et al. 2008).
- 59 Aangezien niet-Caucasische patiënten een verhoogd risico op ulcuscomplicaties t.g.v. NSAID's lopen (Hawkey et al. 2007) is wellicht niet onbelangrijk dat al deze onderzoeken in Hong Kong werden uitgevoerd.
- 60 In Tabel 30 zijn de aantallen hoge complicaties per 1000 persoonsjaren weergegeven voor NSAID en/of ASA gebruikers in verschillende leeftijdscategorieën en met verschillende gastrointestinale voorgeschiedenissen. Deze tabel is ontleend aan Figuur 3 in (Hernandez-Diaz and Garcia Rodriguez 2006) die op zijn beurt werd gebaseerd op de volgende aannamen betreffende het aantal complicaties per 1000 persoonsjaren:
- ongeveer 1 in de algemene populatie;
 - exponentiele toename van < 1 tot aan het 60ste jaar tot > 5 bij het 85ste jaar;
 - binnen leeftijdsgroepen ongeveer 2x zo hoog voor mannen als voor vrouwen;
 - bij hoge gastrointestinale pijn/dyspepsie, een ongecompliceerd ulcus en een gecompliceerd ulcus in de anamnese toename met een factor van resp. 2, 6 en 10;
 - bij NSAID-gebruik toename met een factor 3-4 (zonder ulcus in anamnese) dan wel 2.5 (met ulcus in anamnese);
 - bij ASA-gebruik toename met een factor 2.

Tabel 30 Aantallen hoge gastrointestinale complicaties per 1000 persoonsjaren bij NSAID en/of ASA gebruikers in verschillende leeftijdscategorieën (Hernandez-Diaz and Garcia Rodriguez 2006)

Gebruik van	NSAID zonder ASA (#)		ASA zonder NSAID (#)		NSAID met ASA (#)	
	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja
Ulcus(complicatie) in voorgeschiedenis						
Leeftijdscategorie						
20-60 jaar	1.6 - 6.4	7.2 - 20.0	0.8 - 3.2	4.8 - 16.0	3.2 - 12.8	14.4 - 40.0
60-69 jaar	4.8 - 19.2	21.6 - 60.0	2.4 - 9.6	14.4 - 48.0	9.6 - 38.4	43.2 - 120.0
70-79 jaar	7.2 - 28.8	32.4 - 90.0	3.6 - 14.4	21.6 - 72.0	14.4 - 57.6	64.8 - 180.0
≥ 80 jaar	12.0 - 48.0	54.0 - 150.0	6.0 - 24.0	36.0 - 120.0	24.0 - 96.0	108.0 - 300.0

* Dit advies moet worden gemitigeerd (zie naschrift op p.120)

In de kolommen mbt NSAID gebruik (met of zonder ASA) is **rood** gemarkeerd wanneer de CBO Richtlijn NSAID-Gebruik en Preventie van Maagschade (Anoniem 2003a) aanbeveelt om preventieve maatregelen te nemen (bij leeftijd boven 70 jaar of bij ulcus(complicatie) in voorgeschiedenis) en **oranje** gemarkeerd wanneer deze Richtlijn aanbeveelt om preventieve maatregelen te overwegen (bij leeftijd 60-70 jaar of bij gelijktijdig gebruik van ASA). Dit is het geval vanaf **7.2** resp. **3.2** gevallen per 1000 persoonsjaren. Deze grenzen zijn vervolgens toegepast om in de middelste kolommen te markeren wanneer preventieve maatregelen in de geest van de CBO Richtlijn **genomen** dan wel **overwogen** zouden kunnen worden bij ASA gebruik zonder NSAID.

- 61 Het eerste OTC product van omeprazol in de Verenigde Staten (een 20mg tablet met vertraagde afgifte voor 1x daags gebruik gedurende 14 dagen) werd in 2003 door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd (Anonymous 2003).
- 62 Een begeleidend commentaar tekende bij deze studie aan dat de werkelijke PPI effectiviteit bij ASA gebruikers met een *gemiddeld* risico lager zou kunnen zijn dan de 66% reductie die in de analyse werd aangehouden en dat nog onvoldoende zekerheid bestaat over de PPI risico's (botbreuken, pneumonie of andere nog niet herkende bijwerkingen) (Pignone 2008). Nadere gegevens over deze risico's worden besproken in noot 57.
- 63 **Intramuraal** (bijv. in het verpleeghuis) bestaan de kosten van een PPI behandeling uit de materiaal-kosten voor 20mg omeprazol 1x per dag (de aanbevolen dosering ter voorkoming van NSAID-gerelateerde ulcera) (Van Loenen 2007). Deze bedragen minimaal 0.045 € per dag (prijsniveau oktober 2008, persoonlijke mededeling Anjel Kerkvliet, KNMP), d.w.z. 365 x 0.045 € = 16.43 € per gebruikersjaar.
Extramuraal komt hier nog 39.20 € per gebruikersjaar bij aan vergoedingen voor driemaandelijkse herhaalrecepten: 4x 4.50 € voor de huisarts (Budding 2008) en 4x 5.30 € voor de afleverende apotheker (Van Dalen 2008). De totale kosten stijgen hierdoor naar 55.63 € per gebruikersjaar.
- 64 Het risico op een lage gastrointestinale bloeding kan immers niet worden verminderd door een PPI toe te voegen.
- 65 Naast tweevoudige combinaties wordt bij patiënten met een stent soms zelfs een combinatie van ASA, clopidogrel en een OAC ingezet. De mogelijke voor- en nadelen van deze drievoudige therapie zijn onlangs overzichtelijk bijeengebracht door Rubboli en Verheugt (Rubboli and Verheugt 2008).
- 66 De VIGOR studie naar rofecoxib (Bombardier et al. 2000) wordt hier niet besproken is, omdat rofecoxib niet langer in de handel is.
In de Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS) gaf celecoxib in supratherapeutische dosering (800mg per dag) gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling bij patiënten die geen ASA gebruikten significant minder hoge gastro-intestinale ulcuscomplicaties (bloedingen, perforaties en obstructie) dan maximaal gedoseerde niet-selectieve NSAID's (2400mg ibuprofen of 150mg diclofenac per dag): 0.44% vs 1.27% (p=0.04) op jaarbasis. Bij patiënten die wel op ASA stonden was er echter geen verschil tussen celecoxib en ibuprofen/diclofenac (2.0% vs 2.1%; p= 0.92) (Silverstein et al. 2000). Deze studie is bekritiseerd voor het weglaten van gegevens over de tweede 6 studiem maanden. Aangezien de meeste ulcuscomplicaties in deze periode optraden bij celecoxib gebruikers, zou het eindresultaat over de volledige 12 maanden minder gunstig voor celecoxib zijn uitgekomen (Juni, Rutjes, and Dieppe 2002). Achteraf is de verdwijning van het verschil met conventionele NSAID's ten dele toegeschreven aan het gebruik van acetylsalicylzuur door 21% van de patiënten (van den Bemt, Benraad, and Rasker 2007).
In de Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) werd 400mg lumiracoxib per dag vergeleken met 1000mg naproxen per dag en 2400mg ibuprofen per dag gedurende 12 maanden. Bij patiënten die geen ASA gebruikten was de cumulatieve éénjaarsincidentie van ulcuscomplicaties (bloedingen, perforaties of obstructie) in de lumiracoxib groep significant lager dan in de ibuprofen/naproxen groepen: 0.25% (0.1%-0.4%) vs 1.1% (0.8%-1.4%). Bij patiënten die wel ASA gebruikten was het verschil evenwel niet significant (Schnitzer et al. 2004).

Recent is ook een analyse verschenen van drie samengevoegde gerandomiseerde trials naar 60-90mg etoricoxib versus 150mg diclofenac per dag (MEDAL, EDGE en EDGE II). De etoricoxib gebruikers hadden significant minder vaak een hoge gastrointestinale bijwerking dan de diclofenac gebruikers: 0.7 (0.6-0.8) versus 1.0 (0.9-1.1) per 100 patiëntjaren, maar er was geen significant verschil wanneer alleen werd gekeken naar bevestigde PUOB's: 0.30 versus 0.32 per 100 patiëntjaren (Cannon et al. 2006).

- 67 Deze aantallen betreffen een periode dat de CBO Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maag-schade nog niet was verschenen (Anoniem 2003a) en dat toevoeging van een gastroprotectief middel nog minder gebruikelijk was (Herings and Goettsch 2004).
- 68 Gedurende de eerste 6 maanden van de Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS) gaf celecoxib in supratherapeutische dosering (800mg per dag) t.o.v. maximaal gedoseerde niet-selectieve NSAID's (2400mg ibuprofen of 150mg diclofenac per dag) significant minder vaak verlies van helderrood bloed uit het rectum: 0.4% tegenover 1.0% (Silverstein et al. 2000). Daarentegen werd geen significant verschil in lage gastrointestinale complicaties gevonden tussen 60-90mg etoricoxib versus 150mg diclofenac per dag in de hierboven reeds genoemde analyse van de samengevoegde MEDAL, EDGE en EDGE II trials: 0.32 [0.25-0.39] versus 0.38 [0.31- 0.46] per 100 patiëntjaren (Cannon et al. 2006).
- 69 Dit komt ook naar voren uit de Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) waarin de risicofactoren voor hoge gastrointestinale ulcuscomplicaties bij niet-selectieve NSAID's werden vergeleken met die bij de selectieve COX-2 remmer lumiracoxib (Tabel 31).

Tabel 31 Risicofactoren mbt gastrointestinale ulcuscomplicaties in de Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) (Hawkey et al. 2007)*

Risicofactor	HR _{adj} [95% BI]	
	Naproxen (1000 mg/dag) of Ibuprofen (2400 mg/dag)	Lumiracoxib (400 mg/ dag)
Leeftijd ≥ 65 jaar	2.3 [1.4-3.6]	3.2 [1.4-7.2]
Mannelijk geslacht	1.7 [1.1-2.7]	2.6 [1.3-5.4]
Niet-Caucasisch ras	2.1 [1.4-3.3]	2.2 [1.0-4.6]
GI bloeding/ulcus in anamnese	3.6 [1.9-7.0]	n.s.
Gelijktijdig gebruik van ASA	n.s.	2.9 [1.4-6.0]

* n.s. = niet significant

- 70 Een Brits systematisch overzicht over hetzelfde onderwerp is tot iets andere conclusies gekomen door alleen nadruk te leggen op symptomatische ulcera en ernstige gastrointestinale complicaties en niet op endoscopische ulcera (Hooper et al. 2004). De expertgroep ziet in dit Britse overzicht onvoldoende aanleiding om de conclusies van de CBO-Richtlijn (Tabel 18) bij te stellen. In de literatuur wordt vrij algemeen aangenomen dat endoscopische ulcera een bruikbaar surrogaat zijn voor meer ernstige gastrointestinale complicaties (Cryer 2006). Van de 51 studies in het Britse overzicht betroffen er slechts 15 middelen die ook in ons land verkrijgbaar zijn. Bovendien was bij verschillende studies sprake van een relatief geringe blootstelling (lage doseringshoogte, korte studieduur) of van 'tolerability' als eindpunt (Anoniem 2003a).
- 71 De Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van het NHG (Verduijn and Folmer 2007) heeft de CBO Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade (Anoniem 2003a) niet gevolgd m.b.t. het advies dat maagbescherming ook kan worden bereikt door een H₂ antagonist in dubbele dosering te geven. Dit is enerzijds gebaseerd op het overzicht van (Hooper et al. 2004) die geen direct bewijs voor de effectiviteit van H₂ antagonisten bij symptomatische ulcera en ernstige gastrointestinale complicaties hadden gevonden en anderzijds op de overweging dat een dubbele dosering kan leiden tot een dubbele hoeveelheid tabletten, wat de therapietrouw niet ten goede zal komen.

De expertgroep ziet in het overzicht van (Hooper et al. 2004) echter onvoldoende aanleiding om af te wijken van de CBO Richtlijn (zie noot 70) en constateert verder dat H₂ antagonisten ook in de benodigde dubbele sterkte verkrijgbaar zijn (300mg ranitidine i.p.v. de gebruikelijke 150mg ranitidine) (Van Loenen 2007).

- 72 Ter preventie van maagulcera is 800µg misoprostol per dag effectiever gebleken dan 400µg per dag [RR = 0.2; 0.1-0.3 versus RR = 0.4; 0.3-0.5]. Alleen van 800 µg per dag is aangetoond dat het de kans op klinische complicaties van NSAID-geïnduceerde maagulcera vermindert [OR = 0.6; 0.4-1.0] (Rostom et al. 2002; Hooper et al. 2004).
Misoprostol heeft als bezwaar dat het minder goed wordt verdragen dan protonpompremmers omdat het nogal eens diarree geeft. Deze bijwerking treedt bij 800µg per dag vaker op dan bij 400µg per dag, maar ook deze lagere dosering kan nog steeds tot diarree leiden en is minder effectief dan 800µg per dag (Rostom et al. 2002).
- 73 De expertgroep plaatst hierbij wel de kanttekening dat de CBO aanbevelingen niet zijn gebaseerd op formele kosten-effectiviteitsanalyses. Niet voor niets wordt in de inleiding van dit rapport het algemeen advies gegeven om de kosten van beschermende maatregelen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen. De expertgroep zou een dergelijke kosteneffectiviteitsanalyse vooral willen zien m.b.t. de CBO aanbeveling om altijd preventieve maatregelen te nemen bij ouderen boven de 70 jaar, ook wanneer deze verder geen risicofactoren hebben (vgl. noot 60 over ditzelfde onderwerp bij laag gedoseerd ASA).
- 74 Zie noot 60 voor de mate waarin het risico in deze leeftijdsgroep is verhoogd.
- 75 Volgens een meta-analyse van 5 gerandomiseerde onderzoeken ontstond een peptisch ulcus bij 7.4% van de geëradiceerde NSAID-gebruikers tegenover 13.3% van de niet geëradiceerde gebruikers [OR = 0.4; 0.2-0.9]. Bij nadere analyse bleek dat eradicatie wél een significante risicoreductie gaf bij patiënten die niet eerder een NSAID hadden gehad [OR = 0.3; 0.1-0.5], maar niet bij patiënten die al eerder met een NSAID waren behandeld [OR = 1.0; 0.5-1.7]. Een bloedend ulcus trad op bij 0% van de geëradiceerde patiënten tegenover 1.2% van de niet-geëradiceerde patiënten [OR = 0.1; 0.02-0.9]. In twee studies naar eradicatie vs een protonpompremmer (PPI) leek de eerste strategie minder effectief in het voorkómen van peptische ulcera dan de laatste (2.6% vs 0% – OR = 7.4; 1.3-43.6) (Vergara et al. 2005).
Uit een meer recente studie bij patiënten die langdurig NSAID gebruikten en voor 48% gastroprotectieve medicatie kregen komt evenmin een gunstig effect van eradicatie naar voren (de Leest et al. 2007).
- 76 Zie noot 56 voor een korte toelichting op de verschillende soorten maagbeschermende middelen. Wanneer men een specifiek protonpompremmer selecteert dient de prijs een grote rol te spelen, aangezien de farmacotherapeutische verschillen binnen deze geneesmiddelgroep gering zijn (Van Loenen 2007).
- 77 In observationele studies nam de kans op hoge gastrointestinale ulcera en complicaties met 2.4 resp. 2.5 maal toe, wanneer gebruikers van niet-selectieve NSAID's minder dan 80% van hun maagbeschermend middel innamen (Goldstein et al. 2006; Van Soest et al. 2007).
- 78 In de gerandomiseerde Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) werd lumiracoxib (400 mg per dag) gedurende 12 maanden vergeleken met naproxen (1000 mg per dag) en ibuprofen (2400 mg per dag). Bij patiënten die geen ASA gebruikten was de cumulatieve éénjaarsincidentie van PUOB's in de lumiracoxib groep significant lager dan in de ibuprofen/naproxen groepen: 0.25% [0.1-0.4] vs 1.1% [0.8-1.4]. Voor patiënten die wel op laag gedoseerd ASA stonden was het verschil in ulcuscomplicaties tussen de lumiracoxib gebruikers en de naproxen/ibuprofen gebruikers niet significant: 0.79 [0.40-1.55] (p=0.49) (Schnitzer et al. 2004).
Tevens is een analyse beschikbaar van drie samengevoegde gerandomiseerde trials (MEDAL, EDGE en EDGE II) naar etoricoxib (60-90mg per dag) versus diclofenac (150mg per dag). Met betrekking tot

hoge gastrointestinale complicaties werd geen significant verschil gevonden tussen de etoricoxib en diclofenac gebruikers (0.30 versus 0.32 per 100 patiëntjaren). Hetzelfde gold voor lage gastrointestinale perforaties, obstructie, en bloedingen: 0.32 [0.25-0.39] versus 0.38 [0.31- 0.46] per 100 patiëntjaren (Cannon et al. 2006).

In een latere studie is gezien dat celecoxib (200mg per dag) bij gebruikers van laag gedoseerd ASA even vaak endoscopische ulcera gaf als een combinatie van naproxen (1000mg per dag) met lansoprazol (30mg per dag): 10% vs 9% (Goldstein et al. 2007).

79 **Tabel 32** Gerandomiseerde dubbel-blind studies naar de gastrointestinale veiligheid van selectieve COX-2 remmers versus niet-selectieve NSAID's bij patiënten bij wie eerder een NSAID-gerelateerde ulcuscomplicatie was gezien*

Studie	Onderzoekspopulatie	Interventies	Resultaten
COX-2 remmer zonder protonpompremmer			
(Chan et al. 2002)	287 <i>Helicobacter</i> negatieve patiënten met geheelde gastrointestinale ulcusbloeding t.g.v. NSAID gebruik	Gedurende 6 maanden (A) 400 mg celecoxib + placebo (B) 150 mg diclofenac + 20 mg omeprazol	Terugkeer ulcusbloeding (A) 4.9% (B) 6.4% (verschil niet significant)
(Lai et al. 2005)	224 <i>Helicobacter</i> negatieve patiënten met geheel gastrointestinale ulcuscomplicatie t.g.v. NSAID gebruik	Gedurende 5.5 maanden (A) 200 mg celecoxib (B) 750 mg naproxen + 30 mg lansoprazol	Terugkeer ulcuscomplicaties (A) 4% (B) 6% (verschil niet significant)
COX-2 remmer met protonpompremmer			
(Chan et al. 2007)	441 <i>Helicobacter</i> negatieve patiënten met geheelde hoge gastrointestinale bloeding t.g.v. NSAID gebruik	Gedurende 12 maanden (A) 400 mg celecoxib (B) 400 mg celecoxib + 40 mg esomeprazol**	Terugkeer ulcusbloeding (A) 9% (B) 0%

* Aangezien niet-Caucasische patiënten een verhoogd risico op ulcuscomplicaties t.g.v. NSAID's lopen (Hawkey et al. 2007) is wellicht niet onbelangrijk dat al deze onderzoeken in Hong Kong werden uitgevoerd.

** Normaal wordt voor de preventie van NSAID-geassocieerde gastroduodenale ulcera 20mg esomeprazol per dag geadviseerd (Van Loenen 2007).

80 De trial waarin een selectieve COX-2 remmer met protonpompremmer veiliger bleek dan zonder protonpompremmer had helaas geen derde arm met een niet-selectieve NSAID plus protonpompremmer. Bijgevolg geeft de trial geen rechtstreeks antwoord op de vraag in hoeverre een COX-2 remmer met protonpompremmer veiliger is dan een niet-selectieve NSAID met protonpompremmer. Er is een analyse van twee samengevoegde gerandomiseerde trials beschikbaar, waarin omg, 20mg en 40mg esomeprazol per dag gedurende 6 maanden werden vergeleken bij risicopatiënten op een conventionele NSAID of een selectieve COX-2 remmer (Scheiman et al. 2006). Volgens deze analyse had esomeprazol bij beide soorten gebruikers reeds in een dosering van 20mg per dag een beschermend effect (Tabel 33). Geen van beide trials was echter ontworpen om een conventionele NSAID plus esomeprazol rechtstreeks te vergelijken met een COX-2 remmer plus esomeprazol. Bovendien was het verhoogde ulcusrisico bij de meeste patiënten alleen gebaseerd op een leeftijd ≥ 60 jaar. Slechts 20% van de conventionele NSAID gebruikers en 36% van de COX-2 remmer gebruikers had in de laatste 5 jaar een ulcus gehad.

Tabel 33 Percentages risicopatiënten die tijdens het gebruik van een conventionele NSAID of COX-2 remmer al dan niet in combinatie met esomeprazol binnen 6 maanden een endoscopisch aantoonbaar ulcus ontwikkelden (Scheiman et al. 2006)

Hoeveelheid esomeprazol (mg per dag)	Conventionele NSAID gebruikers	Selectieve COX-2 remmer gebruikers
0	17.1% (12.6%-21.6%)	16.5% (9.7%-23.4%)
20	6.8% (3.9%-9.7%)	0.9% (0.0%-2.6%)
40	4.8% (2.3%-7.2%)	4.1% (0.6%-7.6%)

- 81 Voor een nadere bespreking hiervan wordt verwezen naar de secties over elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen.
- 82 Er is ook een observationele studie waarin een verband werd gezien tussen het optreden van cerebrovasculaire accidenten en het gebruik van selectieve COX-2 remmers. Hierbij nam het risico bij hogere doses en langer gebruik toe. Bij het analyseren van individuele COX-2 remmers werd een verhoogd risico wel gevonden voor rofecoxib (OR = 1.7; 1.3-2.2) en etoricoxib (OR = 2.4; 1.1-5.1) 10-5,13), maar niet voor celecoxib (OR = 1.1; 0.8-1.4.) (Andersohn et al. 2006).
- 83 Zowel gerandomiseerde onderzoeken als observationele studies hebben de afgelopen jaren duidelijk gemaakt dat niet alleen selectieve COX-2 remmers maar ook niet-selectieve NSAID's het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verhogen (Strand 2007).

Gerandomiseerde onderzoeken

Uit een recente meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken naar selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's komen m.b.t. ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen de volgende resultaten naar voren (Kearney et al. 2006):

- Selectieve COX-2 remmers gaven t.o.v. placebo een verhoogd risico [1.4; 1.1-1.8] zonder heterogeniteit tussen de verschillende COX-2 remmers onderling. Verhoogd risico was hoofdzakelijk toe te schrijven aan een verhoogd risico op myocardinfarct (MI) [1.9; 1.3-2.6]. ASA gebruik leek de resultaten niet significant te beïnvloeden maar dit kon niet goed worden vastgesteld.
- Niet-selectieve NSAID's tezamen gaven een vergelijkbare risicoverhoging als selectieve COX-2 remmers, maar hier bestond heterogeniteit tussen studies naar COX-2 remmers vs naproxen [1.6; 1.2-2.0] en studies naar COX-2 remmers vs andere NSAID's [0.9; 0.7-1.1].
- Indirecte vergelijkingen van hoog gedoseerde niet-selectieve NSAID's met placebo resulteerden in verhoogde risico's voor 800mg ibuprofen 3x per dag [1.5; 1.0-2.4] en 75 mg diclofenac 2x per dag [1.6; 1.1-2.4] maar niet voor 500mg naproxen 2x per dag [0.9; 0.7-1.3].

Deze resultaten werden hoofdzakelijk bepaald door de CLASS (Silverstein et al. 2000) VIGOR (Bombardier et al. 2000) en TARGET (Schnitzer et al. 2004) onderzoeken omdat deze de grootste omvang hadden (Strand 2007).

In deze meta-analyse was nog niet meegenomen dat de incidentie van trombotische cardiovasculaire gebeurtenissen volgens de gepoolde resultaten van drie MEDAL trials vergelijkbaar was voor 60-90 mg etoricoxib per dag en voor 150mg diclofenac per dag; hierbij werden geen aanwijzingen gevonden voor een invloed van gelijktijdig ASA gebruik (Cannon et al. 2006). Deze MEDAL analyse is de enige studie met voldoende omvang om cardiovasculaire gebeurtenissen adequaat te kunnen onderzoeken (Strand 2007).

In de meta-analyse ontbrak ook de recente ADAPT trial waarin 220mg naproxen natrium per dag bij patiënten \geq 70 jaar vaker een tromboembolische cardiovasculaire gebeurtenis of congestief hartfalen gaf dan placebo [HR = 1.6; 1.0-2.6], terwijl dat bij 400 mg celecoxib per dag (dat in een derde studiearm was meegenomen) niet het geval was (ADAPT Research Group 2006).

Observationele studies

Tabel 34 geeft de resultaten weer van een recent systematisch review van cohort en casus-controle studies naar ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens gebruik van COX-2 remmers of niet-selectieve NSAID's (McGettigan and Henry 2006).

Tabel 34 Risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij verschillende selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's volgens observationele studies (McGettigan and Henry 2006)

Geneesmiddel	RR [95% BI]	Opmerkingen
Celecoxib	1.1 [0.9-1.2]	Het ontbreken van een verhoogd risico kan samenhangen met het feit dat in de onderliggende studies hoofdzakelijk een relatief lage dosis van 200mg per dag was gebruikt (Anonymous 2006b). Uit RCT's is gebleken dat hogere celecoxib doseringen (≥ 400 mg/d) minder veilig zijn (Caldwell et al. 2006) en het risico kunnen verdubbelen (Solomon et al. 2006).
Rofecoxib	1.4 [1.2-1.6]	RR afhankelijk van dosishoogte: 1.3 [1.0-1.8] voor ≤ 25 mg/d versus 2.2 [1.6-2.9] voor > 25 mg/d. De fabrikant heeft de registratie van rofecoxib vrijwillig geschrapt nadat de gerandomiseerde APPROVe studie had laten zien dat 25mg 1x per dag t.o.v. placebo na 18 maanden een verhoogd RR gaf op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen [1.9; 1.2-3.1] (Bresalier et al. 2005).
Meloxicam	1.3 [1.0-1.6]	Hieraan liggen slechts 3 casus-controle studies ten grondslag, waarvan er 1 een verhoogd risico beschreef.
Naproxen	1.0 [0.9-1.1]	Deze RR spreekt de claim tegen dat naproxen beschermend zou werken.
Diclofenac	1.4 [1.2-1.7]	Deze RR is even hoog als die van rofecoxib en hoger dan de RR's van naproxen en ibuprofen. Ook volgens een recente casus-controle studie verhoogt diclofenac (≥ 10 recepten) de kans op een myocardinfarct sterker dan ibuprofen of naproxen (Jick, Kaye, and Jick 2007).
Ibuprofen	1.1 [1.0-1.2]	RR zonder gelijktijdig ASA gebruik was 0.8 [0.5-1.3] (3 studies) RR met gelijktijdig ASA gebruik was 1.0 [0.8-1.3] (5 studies)
Indometacine	1.3 [1.1-1.6]	
Overige NSAID's	1.1 [1.0-1.2]	

Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in een recent systematisch overzicht van observationele studies naar het optreden van myocardinfarct bij de verschillende soorten NSAID's. Het RR bij naproxen gebruikers zonder ASA [0.8; 0.7-0.9] lag in deze analyse iets lager dan het RR bij naproxen gebruikers met of zonder ASA [1.0; 0.9-1.1]. Voor ibuprofen gebruikers zonder ASA bedroeg het RR 0.9 [0.8-1.0] tegenover 1.1 [1.0-1.2] voor ibuprofen gebruikers met of zonder ASA (Hernandez-Diaz, Varas-Lorenzo, and Garcia Rodriguez 2006).

- 84 Het is nog onvoldoende duidelijk in hoeverre naproxen binnen de groep niet-selectieve NSAID's een gunstige uitzondering vormt. Enerzijds komt naproxen als een relatief gunstig middel naar voren uit de gepoolde resultaten van gerandomiseerde onderzoeken en observationele studies (zie noot 83). Anderzijds gaf naproxen in de recente ADAPT trial (de enige trial waarin de cardiovasculaire risico's van een niet-selectieve NSAID, te weten 220 mg naproxen natrium per dag, rechtstreeks werden vergeleken met die van placebo) bij patiënten ≥ 70 jaar vaker een tromboembolische cardiovasculaire gebeurtenis of congestief hartfalen dan placebo [HR = 1.6; 1.0-2.6], terwijl dat bij 400 mg celecoxib per dag (dat in een derde studiearm was meegenomen) niet het geval was. (ADAPT Research Group 2006) Bovendien is nog onvoldoende uitgesloten dat de nadelige interactie tussen ibuprofen en laag gedoseerd ASA bij naproxen geheel afwezig is (Tabel 12 en in het bijzonder noot 52).
- 85 Dit blijkt uit een onderzoek bij patiënten die tijdens NSAID-gebruik een bloedend ulcus hadden gekregen. Nadat het ulcus was geheeld en de afwezigheid van *Helicobacter pylori* was aangetoond werden de patiënten gerandomiseerd naar celecoxib (400 mg per dag) of diclofenac (150 mg per dag) plus omeprazol (20 mg per dag). De kans op een recidief van het bloedend ulcus gedurende de 6 maanden van de studie was bij de celecoxib gebruikers en diclofenac plus omeprazol gebruikers niet significant verschillend: 4.9% [3.1%-6.7%] resp. 6.4% [4.3%-8.4%] (Chan et al. 2002). Ook de kans op endoscopische ulcera (in afwezigheid van een ulcuscomplicatie) verschilde niet significant: 18.7% [11.3%-26.1%] resp. 25.6% [17.1%-34.1%] (Chan et al. 2004). Al met al was geen van de twee onderzochte behandelstrategieën bijzonder effectief bij dit type hoogrisicopatiënten.
- 86 Er is slechts één analyse van twee samengevoegde gerandomiseerde trials beschikbaar, waarin omg, 20mg en 40mg esomeprazol per dag gedurende 6 maanden waren vergeleken bij risicopatiënten op een conventionele NSAID of een selectieve COX-2 remmer. Volgens deze analyse had esomeprazol bij

beide soorten gebruikers reeds in een dosering van 20mg per dag een beschermend effect (Tabel 35). Geen van beide trials was echter ontworpen om een conventionele NSAID plus esomeprazol rechtstreeks te vergelijken met een COX-2 remmer plus esomeprazol. Bovendien was het verhoogde risico op een ulcus bij de meeste patiënten alleen gebaseerd op een leeftijd ≥ 60 jaar; slechts 20% van de conventionele NSAID gebruikers en 36% van de COX-2 remmer gebruikers had in de laatste 5 jaar een ulcus gehad (Scheiman et al. 2006).

Tabel 35 Percentages risicopatiënten die tijdens het gebruik van een conventionele NSAID of COX-2 remmer al dan niet in combinatie met esomeprazol binnen 6 maanden een endoscopisch aantoonbaar ulcus ontwikkelden (Scheiman et al. 2006)

Hoeveelheid esomeprazol (mg per dag)	Conventionele NSAID gebruikers	Selectieve COX-2 remmer gebruikers
0	17.1% (12.6%-21.6%)	16.5% (9.7%-23.4%)
20	6.8% (3.9%-9.7%)	0.9% (0.0%-2.6%)
40	4.8% (2.3%-7.2%)	4.1% (0.6%-7.6%)

- 87 Dit voorstel ligt in de lijn van een recente beslissing van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen om een als geneesmiddel geregistreerd Sint Janskruid product uit veiligheidsoverwegingen de ‘Uitsluitend Apotheek’ (UA) status te geven.
- 88 In 1 geval werd expliciet gedocumenteerd dat de monitoring wel degelijk adequaat was geweest.
- 89 De verhouding tussen vrouwen en mannen was beduidend hoger bij de cases (157 vs 66) dan bij de controles (133 vs 83), maar dit verschil was net niet significant ($p=0.051$) (Chow et al. 2003). In een andere studie is wél gevonden dat hyponatriëmie tijdens diureticagebruik significant vaker bij vrouwen optrad dan bij mannen (Sharabi et al. 2002).
- 90 Venlafaxine werkt in lage dosering eveneens als een selectieve serotonine heropname remmer, maar remt in hoge dosering tevens de heropname van norepinefrine (Kirby, Harrigan, and Ames 2002). Aangezien de werking van duloxetine nauw verwant is aan die van venlafaxine (Van Loenen 2007), moet men ook bij deze stof bedacht zijn op een interactie met thiazidediuretica.
- 91 Het is nog niet voldoende duidelijk wanneer en hoe vaak de natriumspiegel gecontroleerd zou moeten worden om het risico op een ernstige hyponatriëmie t.g.v. een thiazidebehandeling het meest effectief en kosteneffectief terug te dringen. De expertgroep is echter van oordeel dat men met het verbeteren van de dagelijkse praktijk niet moet wachten totdat dit in nader onderzoek nauwkeurig is vastgesteld.
- De expertgroep heeft daarom gelet op de risicofactoren in sectie 4.2.3 een aantal concrete risicosituaties benoemd waarin een natriumbepaling zinvol lijkt. De tijdsaanduiding van 5-9 dagen en de leeftijdsgrenzen van 70 en 80 jaar zijn gekozen op grond van de volgende overwegingen:
- bij gebruik van thiazidediuretica ontstaat hyponatriëmie meestal in de eerste 2-12 dagen van gebruik (Clayton et al. 2006).
 - Thiazide gebruikers ouder dan 70 jaar lopen t.o.v. jongere gebruikers een verhoogde kans op hyponatriëmie (Clayton et al. 2006).
 - In het leeftijdsegment vanaf 80 jaar is de kans op kwetsbare ouderen relatief groot.
- De expertgroep sluit met haar aanbevelingen aan bij:
- Een aanbeveling in de NHG Standaard Hartfalen om extra aandacht te besteden aan het controleren van natrium, kalium en creatinine bij patiënten op een combinatie van thiazide- en lisdiuretica (Rutten et al. 2005).
 - Een aanbeveling in de Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom/Medicom om bij het combineren van een thiazide en een SSRI/venlafaxine de natriumspiegel controleren als één of meer van de volgende risicofactoren aanwezig zijn: leeftijd > 65 jaar, gelijktijdig gebruik van een lisdiureticum, hartfalen, intercurrente infectie, diarree of braken (De Gier 2007).

De expertgroep wijst hierbij op haar algemene advies om de kosten van extra elektrolytbepalingen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen. Zij verwijst voor de directe kosten van deze bepalingen naar noot 27.

- 92 Volgens (Kalksma and Leemhuis 2002) komt de combinatie van hypertensie plus perifeer oedeem bij hartfalen op oudere leeftijd frequent voor en wordt een thiazide vooral aan een lisdiureticum toegevoegd wanneer het hartfalen moeilijk is te behandelen. Aangezien deze combinatie een grotere kans op elektrolytstoornissen geeft moet vooral in de eerste twee weken strikt en frequent worden gecontroleerd op gewicht, oedeem, serumelektrolyten en creatinine. De combinatie van een thiazide en een lisdiureticum kan gemakkelijk aanleiding geven tot elektrolytstoornissen. Deze zullen zich meestal openbaren als er een andere conditie bijkomt (bijv. koorts of diarree), maar kunnen ook zonder aanwijsbare oorzaak optreden. De combinatie is in feite alleen aan te raden bij ernstig hartfalen, en dan alleen onder strenge controle van de elektrolyten. (Kramers 2006)
- 93 Zie ook (Ellison and Berl 2007) voor een recent overzicht van ziekten die door het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (Syndrome of Inappropriate Antidiuresis = SIAD) te veroorzaken het risico op hyponatriëmie kunnen vergroten.
- 94 In een Amerikaanse case-controle studie naar patiënten die vanwege hypertensie op een thiazide stonden was het risico op plotse hartdood bij patiënten op een hoge dosering van 100 mg per dag hoger dan bij patiënten op een lage dosering van 25 mg per dag [OR 3.6; 1.2–10.8]. Het risico was bij patiënten die tevens een kaliumsparend diureticum kregen lager dan bij patiënten zonder kaliumsparder [OR 0.3; 0.1–0.7] en dit bleek binnen de groep patiënten op een lage thiazidedosering eveneens het geval te zijn [OR 0.4; 0.1–1.5]. (Siscovick et al. 1994) In een Nederlandse casus-controle studie werd eveneens gevonden dat patiënten op een kaliumverliezend diureticum een groter risico liepen op plotse hartdood hadden dan patiënten die tevens een kaliumsparder kregen [RR 1.8; 1.0–3.1]. (Hoes et al. 1995)
- Ook uit twee gerandomiseerde trials komt een risicoverhogend effect van thiaziden op hypertensiepatiënten naar voren. In de eerste trial was de serumkaliumspiegel bij gebruikers van 50 mg hydrochloorthiazide per dag 0.4 mmol/l lager dan in de placebo groep en was het risico op aritmieën bij de 12 patiënten met een ernstige hypokaliëmie (≤ 3.0 mmol/l) tweemaal verhoogd. (Siegel et al. 1992) Bij de tweede trial (de Amerikaanse SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program trial) bleek uit een secundaire analyse dat 7.2% van de patiënten op 12.5-25 mg chloortalidon na 1 jaar behandeling een serumkaliumspiegel < 3.5 mmol/l hadden tegenover 1% van de patiënten op placebo. Bij de chloortalidon gebruikers met een kaliumspiegel < 3.5 mmol/l werd niet de vermindering van cardiovasculaire complicaties gezien die bij gebruikers met een kaliumspiegel ≥ 3.5 mmol/l wel optrad. (Franse et al. 2000)
- Deze studies zijn evenwel niet zonder beperkingen en er staan andere studies tegenover waarin zulke nadelige effecten niet werden bevestigd. (Greenberg 2000; Chobanian et al. 2003) De aanvankelijke waarneming dat er een verband bestaat tussen hypokaliëmie en hartaritmieën werd gedaan in gedigitaliseerde patiënten en later onderzoek heeft bevestigd dat hypokaliëmie in deze patiëntengroep hartaritmieën kan verergeren. (Papademetriou 2006)
- 95 Denk ook aan koorts en hoge omgevingstemperatuur.
- 96 Hierbij past de kanttekening dat de gezondheidswinst die met het verbeteren van ziektebeelden zoals hartfalen of levercirrose kan worden bereikt zwaarder weegt dan het risico van een volumedepletie.
- 97 Het is nog niet voldoende duidelijk wanneer en hoe vaak de kalium- en creatininespiegels gecontroleerd zouden moeten worden om het risico op een ernstige hypokaliëmie t.g.v. een thiazidebehandeling het meest effectief en kosteneffectief terug te dringen. De expertgroep is echter van oordeel dat men met het verbeteren van de dagelijkse praktijk niet moet wachten totdat dit in nader onderzoek nauwkeurig is vastgesteld.

De NHG-Standaard/CBO Richtlijn cardiovasculair risicomanagement beveelt aan om voor de start van een antihypertensieve behandeling creatinine en kalium te bepalen. Bij hypokaliëmie (serumkalium < 3.5 mmol/l) zijn thiaziden in principe gecontraïndiceerd, zeker als monotherapie. Volgens de Standaard/Richtlijn is de kaliumdaling t.g.v. een thiazidediureticum bij patiënten zonder hart- en vaatziekte en zonder preëxistente hypokaliëmie meestal zo beperkt dat deze geen klinische betekenis heeft, zodat verdere controle van het kalium bij deze patiënten niet nodig wordt geacht. Bij een preëxistente hypokaliëmie of gelijktijdig gebruik van digoxine wordt de voorkeur gegeven aan de combinatie van een thiazide met een kaliumsparend diureticum boven een thiazide alleen of in combinatie met kaliumsuppletie. Bij hypokaliëmie en/of de aanwezigheid van een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid moet het effect van de behandeling op het serumkalium- en serumcreatininegehalte na korte tijd (twee weken) en ook op lange termijn worden gecontroleerd. (Anoniem 2006b; Anoniem 2006c)

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas geeft een lage thiazidedosering bij hypertensie over het algemeen weinig problemen. Er zijn evenwel omstandigheden die een lichte kaliumdaling (3–3.5 mmol/l) kunnen versterken, zoals een stressreactie (waarschijnlijk door een verhoogde kaliuminstroom in de cellen door het β_2 -adrenerge effect van norepinefrine, activering van het RAS systeem (vooral tijdens strenge zoutrestrictie), overmatig braken en diarree, en overmatige dropconsumptie. Bij een verhoogd risico voor hypokaliëmie (bijv. bij ritmestoornissen, coronaire hartziekte, gedigitaliseerde patiënten, corticosteroïdgebruik, hoge dosering lis- of thiazidediureticum) alsook in alle gevallen waarin de kaliumspiegel ernstig is verlaagd (3.0 mmol/l) is toevoeging van een kaliumsparend diureticum zinvol. Controle van de kaliumspiegel blijft hierbij noodzakelijk, omdat het gebruik van een kaliumsparend diureticum hypokaliëmie niet uitsluit. (Van Loenen 2007)

Volgens de ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders) indicatoren die in de Verenigde Staten zijn ontwikkeld voor het beoordelen van de kwaliteit van farmacotherapeutisch handelen bij kwetsbare ouderen verdient het aanbeveling om bij het voorschrijven van een thiazide of lisdiureticum aan een kwetsbare oudere binnen 1 week na aanvang van de therapie en vervolgens ieder jaar te controleren op het risico van hypokaliëmie, ook al erkennen de opstellers dat deze aanbeveling niet is gebaseerd op interventieonderzoek waarin de klinische meerwaarde ervan onomstotelijk is vastgesteld. (Knight and Avorn 2001)

Aan de hand van deze aanbevelingen en de risicofactoren in sectie 4.3.3 heeft de expertgroep een aantal concrete risicosituaties benoemd waarin kalium- en creatininebepalingen in ieder geval zinvol lijken. De expertgroep wijst hierbij op haar algemene advies om de kosten van extra elektrolyt- en creatininebepalingen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen. Zij verwijst voor de directe kosten van deze bepalingen naar noot 27.

- 98 Serumcreatininewaarden zijn als zodanig niet toereikend om een betrouwbaar beeld van de glomerulaire filtratiesnelheid te krijgen; in plaats hiervan dient deze te worden berekend aan de hand van de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formule of dient de creatinine klaring te worden geschat met behulp van de Cockcroft–Gault formule (Palmer 2004).
Zie (Verhave, Kramers, and Wetzels 2007) voor de beperkingen van beide methoden en voor een onderlinge vergelijking ervan. Bij de MDRD is een extra berekening nodig maar deze geeft bij obese en oudere patiënten een betere schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid.
- 99 Daarnaast kunnen niet-selectieve β -blokkers onder bepaalde omstandigheden leiden tot een stijging van de kaliumspiegel door te interfereren met de opname van kalium door cellen die door β_2 -adrenerge receptoren wordt gemedieerd (Rosa et al. 1980). Dit effect is bij selectieve β -blokkers minder uitgesproken (Reid, Whyte, and Struthers 1986).
- 100 Uit recent onderzoek blijkt dat deze monitoring in de Verenigde Staten nog niet voldoende systematisch wordt uitgevoerd (Juurlink et al. 2004; Raebel et al. 2007b; Raebel et al. 2007a). De expertgroep kent geen onderzoek waaruit blijkt de monitoring in Nederland wel systematisch plaatsvindt.

- 101 In recent Nederlands onderzoek is wel gebleken dat het monitoren van elektrolyten en nierfunctie als onderdeel van een intensieve begeleiding van patiënten met hartfalen klasse III of IV door een arts en verpleegkundige (beide deskundig op het gebied van hartfalen) het aantal ziekenhuisopnamen en/of sterfgevallen significant kan verminderen (Bruggink-André de la Porte et al. 2007). In 1 jaar vonden 10 patiëntcontacten plaats, waarbij onder meer laboratoriumtesten m.b.t. elektrolyten, anemie en nierfunctie werden beoordeeld (3x volledig en 6x onvolledig) (Bruggink-André de la Porte et al. 2005). Het gemiddeld aantal opnamen t.g.v. hartfalen (gecombineerd met mortaliteit t.g.v. alle oorzaken) bedroeg in de interventiegroep de helft ($23/118 = 0.19$ per patiënt) van het aantal in de controlegroep ($47/122 = 0.38$ per patiënt) (Bruggink-André de la Porte et al. 2007). Het nut van een intensieve begeleiding van ambulante hartfaalpatiënten is ook aangetoond in landen zoals het Verenigd Koninkrijk (Blue et al. 2001; Murchie et al. 2003) en Canada (Ducharme et al. 2005).
- 102 De NHG-Standaard/CBO Richtlijn cardiovasculair risicomanagement beveelt aan om voor de start van een antihypertensieve behandeling creatinine en kalium te bepalen (Anoniem 2006b)(Anoniem 2006c). De NHG Standaard Hartfalen beveelt aan om bij aanvang van een medicamenteuze behandeling kalium, natrium en creatinine te bepalen, omdat deze waarden van belang zijn voor het vaststellen van luxerende factoren, belangrijke comorbiditeit en de medicamenteuze behandeling. Het voorschrijven van een thiazide bij geringe klachten (NYHA-klasse II) of als een piekdiurese ongewenst is (zoals bij prostaathypertrofie) is afhankelijk van een normaal creatininegehalte. Bij alle patiënten met hartfalen dient het bepalen van kalium, natrium en creatinine ten minste eenmaal per 6 maanden te worden herhaald en men dient bij spierzwakte of verwardheid bedacht te zijn op een mogelijke elektrolytenstoornis. De kaliumspiegel moet ook worden gemeten 1-2 weken na het starten van een diureticum en na dosisverhogingen van spironolacton. Spironolacton mag bij hartfalen NYHA-klasse III of IV alleen worden toegevoegd, wanneer de nierfunctie voldoende is en er geen sprake is van hyperkaliëmie. De controle van kalium, natrium en creatinine vereist bijzondere aandacht bij patiënten die een combinatie van thiazide- en lisdiuretica gebruiken (thiazidediuretica zijn bij een creatininegehalte boven de normaalwaarde minder of niet werkzaam, maar kunnen bij blijvende vochtretentie wel als toevoeging aan een lisdiureticum worden ingezet). Meer aandacht is eveneens nodig bij patiënten met extra vocht- en zoutverlies ten gevolge van diarree, braken of transpireren (warm weer) (Rutten et al. 2005). De Multidisciplinaire richtlijn Chronisch hartfalen benadrukt eveneens het belang van kalium, natrium, creatinine en ureum bepalingen om het effect van de behandeling zorgvuldig te kunnen monitoren (Anoniem 2002a). Ook volgens de ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders) indicatoren die in de Verenigde Staten zijn ontwikkeld voor het beoordelen van de kwaliteit van farmacotherapeutisch handelen bij kwetsbare ouderen verdient het aanbeveling om bij het starten van een ACE-remmer bij een kwetsbare oudere binnen 1 week kalium- en creatininespiegels te bepalen (Knight and Avorn 2001). Aan de hand van deze aanbevelingen en de risicofactoren in sectie 4.4.3 heeft de expertgroep een aantal concrete risicosituaties benoemd waarin kalium- en creatininebepalingen in ieder geval zinvol lijken. De expertgroep wijst hierbij op haar algemene advies om de kosten van extra elektrolyt- en creatininebepalingen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen. Zij verwijst voor de directe kosten van deze bepalingen naar noot 27.
- 103 Het starten met een lage dosering van de RAS-remmer heeft de voorkeur (Tabel 23).
- 104 De NHG Standaard Hartfalen beveelt aan om bij alle patiënten met hartfalen niet alleen het kalium en creatinine maar ook het natrium ten minste eenmaal per 6 maanden te bepalen (Rutten et al. 2005).
- 105 Deze relatief arbitraire leeftijdsgrens is gekozen op grond van het gegeven dat een leeftijd > 70 jaar bij gebruikers die ondanks een hyperkaliëmie een RAS-remmer blijven gebruiken een significante risicofactor voor het ontstaan van een ernstige hyperkaliëmie (Reardon and Macpherson 1998).
- 106 Bij combinatie van spironolacton met een RAS-remmer mag de spironolactondosering niet hoger zijn dan 25mg per dag en deze combinatie is gecontraïndiceerd bij een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min (zie Tabel 23).

- 107 In een Canadese studie naar oudere NSAID gebruikers werd gevonden dat het risico op ARF het grootst was in de eerste 30 dagen van de therapie [RR_{adj} = 2.1; 1.6-2.6]. De risico's in deze eerste 30 dagen waren vergelijkbaar voor rofecoxib [RR_{adj} = 2.3; 1.7-3.1], naproxen [RR_{adj} = 2.4; 1.5-3.9] en andere niet-selectieve NSAID's [RR_{adj} = 2.3; 1.6-3.3] en lager maar nog steeds significant verhoogd voor celecoxib [RR_{adj} = 1.5; 1.1-2.1] (Schneider et al. 2006).
- 108 Bij patiënten > 65 jaar werd het risico op het afnemen van de glomerulaire filtratiesnelheid significant verhoogd door het gebruik van een hoge NSAID-dosering [OR = 1.3; 1.0-1.5]. Hierbij werd een lineair verband gezien tussen de cumulatieve NSAID dosis en de verandering in glomerulaire filtratiesnelheid. Het risico bij gebruikers van selectieve COX-2 remmers was vergelijkbaar met dat bij gebruikers van niet-selectieve NSAID's (Gooch et al. 2007).
- 109 In de literatuur zijn geen epidemiologische studies gevonden die laten zien in welke mate deze drievoudige combinatie gevaarlijker is dan tweevoudige combinaties.
- 110 De expertgroep wijst hierbij op haar algemene advies om de kosten van extra elektrolyt- en creatininebepalingen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen.
- 111 Bij een creatinineklaring > 10 ml/min (bij nierfunctiestoornis) wordt dosisaanpassing geadviseerd voor alle ACE-remmers behalve fosinopril (omdat de verminderde renale klaring van de actieve metaboliet van deze stof bij een verminderde nierfunctie wordt gecompenseerd door andere eliminatieroutes) (Anoniem 2007a).
Bij een creatinineklaring > 10 ml/min (bij nierfunctiestoornis) is aanpassing van de aanvangsdosering alleen nodig bij olmesartan en niet bij de overige angiotensine-II-antagonisten candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan). Deze stoffen kunnen echter nog steeds via beïnvloeding van het RAS-systeem een nadelig effect op de nierfunctie hebben (Anoniem 2007a).
- 112 Gebaseerd op de bevindingen in sectie 4.5.3 en adviezen in het Farmacotherapeutisch Kompas (Van Loenen 2007) en de KNMP kennisbank (Anoniem 2007a).
- 113 De patiënt is ondervuld/gedehydrerd, wanneer er een verschil wordt gevonden tussen de bloeddruk in liggende en staande houding (Anoniem 2007a).
- 114 Bij de risicoschatting of een NSAID kan worden toegevoegd aan een diureticum speelt ook een rol voor welke indicatie het diureticum wordt gebruikt. Bij *hypertensie* kan het NSAID de bloeddrukverlagende werking van het diureticum verminderen, vooral wanneer het NSAID langer dan 2 weken wordt gebruikt (Anoniem 2007a). Bij *hartfalen* bestaat het gevaar dat deze aandoening door het NSAID zodanig wordt verergerd dat een ziekenhuisopname nodig wordt (sectie 4.6.4).
Wanneer een lisdiureticum wordt gestart bij een patiënt die al een NSAID gebruikt kan dit zijn om de bijwerking van het NSAID te behandelen (Anoniem 2007a).
- 115 De expertgroep wijst hierbij op haar algemene advies om de kosten van extra elektrolyt- en creatininebepalingen te berekenen en te beoordelen in het licht van de schade die hiermee kan worden voorkómen.
- 116 Indien een NSAID bij een patiënt met hartfalen toch noodzakelijk wordt geacht moet de voorschrijver de nierfunctie en diurese controleren en te sterke ontwatering vermijden. Bovendien moet de patiënt worden voorgelicht over de mogelijke verschijnselen van toenemend hartfalen (Anoniem 2007a).
Patiënten met een verhoogd risico kunnen dagelijks hun gewicht onder dezelfde omstandigheden meten en noteren. Toename van het gewicht met twee kilo of meer in een paar dagen zijn evenals een afname van het inspanningsvermogen, toenemende kortademigheid, of benauwdheid bij plat liggen redenen om contact met de voorschrijver op te nemen (Rutten et al. 2005).

- 117 NSAID's kunnen de nierfunctie niet alleen verminderen via beïnvloeding van de prostaglandinesynthese maar ook door het oproepen van een nefrotisch syndroom, acute interstitiële nefritis, acute tubulaire necrose, papillaire necrose en acute glomerulonefritis. Deze bijwerkingen zijn echter relatief zeldzaam (Bleumink et al. 2003).
- 118 In de TARGET trial werden tussen ibuprofen en naproxen enerzijds en lumiracoxib anderzijds geen significante verschillen gevonden in het optreden van congestief hartfalen (CHF), wanneer alleen werd gekeken naar patiënten met een laag cardiovasculair risico (Farkouh et al. 2007). CHF trad wel significant vaker bij ibuprofen dan bij lumiracoxib op, wanneer alleen werd gekeken naar patiënten met een hoog cardiovasculair risico (1.28% vs 0.14%; $p < 0.05$). Wanneer deze analyse werd beperkt tot patiënten die tevens ASA gebruikten gaf dit eveneens een verschil in CHF tussen ibuprofen en lumiracoxib maar dit verschil was niet langer significant (0.25% vs 1.61%; $p=0.06$). Het optreden van CHF bij naproxen en lumiracoxib gebruikers met een hoog cardiovasculair risico was niet significant verschillend (0.83% vs 0.81%).
- 119 Een patiënt heeft vermoedelijk hartfalen indien het medicatiepatroon over het afgelopen halve jaar een overlap van tenminste 10 dagen laat zien tussen
 C03CA01 = Furosemide of C03CA02 = Bumetanide
 met tenminste twee geneesmiddelen uit de volgende groepen:
 C09 = Middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem
 C03D A01 = Spironolacton
 C07A B = Selectieve betablokkers
 C07A G02 = Carvedilol
 C01A A05 = Digoxine
 C01D A = Nitraten
 Dit algoritme biedt een noodoplossing, omdat het niet is gevalideerd. M.a.w. het is niet bekend, welk deel van de geselecteerde patiënten geen hartfalen heeft en welk deel met hartfalen wordt gemist (Anoniem 2008e).
- 120 **Tabel 36** De kans op valincidenten bij ouderen tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelklassen (Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999b; Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999a)

Geneesmiddelklasse	Odds Ratio
Psychofarmaca *	
Benzodiazepinen	1.5 (1.2-1.8)
Sedativa/hypnotica	1.5 (1.4-1.7)
Tricyclische antidepressiva	1.5 (1.1-2.0)
Neuroleptica	1.5 (1.3-1.8)
Cardiovasculaire middelen **	
Antiarrhythmica (type Ia)	1.6 (1.0-2.5)
Digoxine	1.2 (1.1-1.4)
Diuretica	1.1 (1.0-1.2)

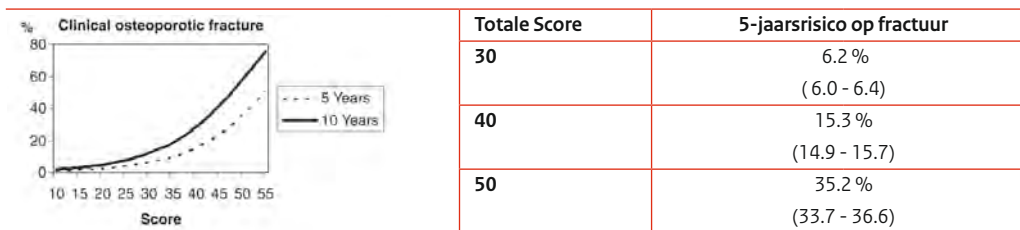
* Uit meer recent onderzoek komt naar voren dat selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) eenzelfde risicoverhoging geven als de oudere tricyclische antidepressiva (Ensrud et al. 2003).

** Een verhoogd risico werd niet gevonden voor subgroepen binnen de diuretica (thiazide diuretica, lisdiuretica), beta-blokkers, centraal werkende antihypertensiva, ACE remmers, calciumantagonisten of nitraten (Leipzig, Cumming, and Tinetti 1999a).

- 121 Het Ministerie van VWS heeft aangekondigd dat de vergoeding van slaap- en kalmeringsmiddelen per 1 januari 2009 zal worden beperkt, omdat deze middelen vaak te lang en te gemakkelijk worden gebruikt (Anoniem 2008a). Het is interessant om te onderzoeken welk effect deze maatregel zal hebben op het vóórkomen van valincidenten.
- 122 Omgekeerd verdient het bij ouderen met een hoog fractuurrisico aanbeveling om aandacht te besteden aan het valrisico (Anoniem 2004a).

- 123 Dit algoritme is gebaseerd op de beschikbare literatuurgegevens, de mening van experts en de haalbaarheid in de dagelijkse praktijk. Het is nog niet in wetenschappelijk onderzoek gevalideerd (Anoniem 2004a).
- 124 In een Nieuw-Zeelandse studie werd het geleidelijk onttrekken van psychofarmaca bij ouderen van 65 jaar dubbelblind vergeleken met het continueren van psychofarmaca. Na 44 weken was het risico om te vallen in de interventiegroep significant lager dan in de controlegroep [HR = 0.3; 0.2-0.7] maar de onderzoekers tekenen hierbij wel aan dat permanente onttrekking moeilijk te bereiken was (Campbell et al. 1999).
- 125 In een recente Nederlandse studie is zelfs gevonden dat het staken van cardiovasculaire risicomidelen meer effect had op het valrisico van oudere geneesmiddelgebruikers dan het staken van psychofarmaca: HR = 0.4 [0.2-0.8] versus 0.6 [0.2-1.4] (Van der Velde et al. 2006).
- 126 Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is de maximaal aanbevolen gebruiksduur van benzodiazepinen als anxiolyticum twee maanden, omdat de kans op afhankelijkheid op die termijn gering is. Na langduriger gebruik (ca. 4 mnd) dient de behandeling met benzodiazepinen te worden uitgesloten om afhankelijkheid en onttrekkingsymptomen te voorkomen (Van Loenen 2007). Volgens de NHG-Standaard Angststoornissen kan de huisarts in het begin van de behandeling voor 2-4 weken een benzodiazepine voorschrijven en moet de benzodiazepine daarna weer worden gestaakt (Terluin et al. 2004). De NHG-standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen benadrukt eveneens dat het voorkómen van chronisch gebruik een eerste vereiste is, maar als deze preventie niet slaagt en de patiënt toch chronisch gebruiker is geworden, dient de huisarts te proberen om de patiënt via een brief met praktische aanwijzingen te laten stoppen (Knuistingh Neven et al. 2005).
- 127 Inmiddels is behalve een gestandaardiseerde stopbrief ook een computerapplicatie ontwikkeld waarmee geïndividualiseerde voorlichting kan worden gegeven aan de gebruiker die met zijn of haar benzodiazepine gebruik zou willen stoppen (Ten Wolde 2005).
- 128 **Tabel 37** Risicoscore voor het schatten van de kans op een klinische osteoporotische fractuur bij een gebruiker van een oraal glucocorticoïde (GC) (van Staa et al. 2005)

Specifieke leeftijd (in jaren)	50	65	80
Dosering 7.5 mg pe/dag *	8	6	5
Dosering 15 mg pe/dag *	11	9	7
Alle leeftijden			
Leeftijd (per elke 10 jaar)		4	
Mannelijk geslacht		-6	
Body Mass Index < 20		3	
Body Mass Index ≥ 26		-1	
Roker		1	
Valincident in laatste 6 mnd		8	
Fractuur vóór GC gebruik		6	
Andere osteoporotische fractuur tijdens GC		n.v.t.	
Ziekte/geneesmiddel risicofactoren (per factor) **		2	
Recente opname voor onderliggende ziekte		4	
GC voor reumatoïde artritis		1	
GC voor niet-infectieuze enteritis/colitis		1	



* *pe* = prednisonequivalenten

** Ziekten/geneesmiddelen die in een eerdere GPRD studie (van Staa, Leufkens, and Cooper 2002) in verband waren gebracht met een verhoogd fractuurrisico: anemie, dementie of cerebrovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis dan wel voorschriften in de voorafgaande 6 maanden voor antiepileptica, antiarythmica, hypnotica/anxiolytica, antidepressiva of Parkinsonmiddelen.

- 129 Aangezien deze patiëntgroepen een sterk verhoogd fractuurrisico hebben (Anoniem 2002b).
- 130 Patiënten die langdurig corticosteroiden gebruiken en minder dan 1000-1200mg calcium per dag via de voeding tot zich nemen komen in aanmerking voor calciumsuppletie (500mg elementair calcium per dag). (Anoniem 2002b).
- 131 **Tabel 38** Type bloedglucoseverlagende behandeling en type complicatie bij de 26 HARM/IPCI gevallen van een potentieel vermijdbare diabetes ontregeling

Type bloedglucose- Verlagende behandeling	Ontregelde diabetes mellitus		
	Totaal	Hypoglykemie	Hyperglykemie
1 insuline	6	4	1
> 1 insuline	8	5	1
1 oraal middel	4	2	1
> 1 oraal middel	3	2	1
≥ 1 insuline + ≥ 1 oraal middel	5	1	2
Totaal	26	14	6

- 132 **Tabel 39** Mogelijke redenen van 26 HARM/IPCI gevallen van een potentieel vermijdbare diabetes ontregeling

Mogelijke reden	Type behandeling		Opmerkingen
	Met insuline	Zonder insuline	
Suboptimaal zelfmanagement	13	2	
- Intercurrente ziekte	5		4x braken, diarree en/of koorts 1x malaise zonder glucosemeting
- Ongewenst eetpatroon	3	2	4x niet/te weinig gegeten
Suboptimale begeleiding/ monitoring	6	5	3x door verpleeghuis/verzorgingshuis
- Onderbehandeling/ onderdosering	2	1	1x chronisch gebruik van 5 mg prednison per dag 1x pomp niet goed gevuld na schoonmaken
- Overdosering	2	1	1x te veel insuline gegeven door verzorging 1x ongewijzigde insulinedosering ondanks gewichtsverlies t.g.v. KNO maligniteit 1x verminderde eetlust tgv alcoholmisbruik

- 133 De expertgroep heeft overwogen om apotheeksystemen te laten signaleren wanneer een diabetespatiënt een antibioticum krijgt, analoog aan haar aanbeveling om dit bij orale anticoagulantia gebruikers te doen (sectie 3.5). Zoals ook weer blijkt uit de HARM studie kan een intercurrente koortsende ziekte immers ook diabetespatiënten ontregelen. Het is echter de vraag aan wie de apotheker dit signaal zou moeten doorgeven. Gebruikers van orale anticoagulantia worden zodanig begeleid door de trombosedienst dat het antwoord op die vraag daar voor de hand lag. Binnen de diabeteszorg ligt de begeleiding van de patiënt echter meestal niet in handen van een aparte dienst, maar is deze afhankelijk van een soms complexe rolverdeling tussen patiënt, huisarts, praktijkondersteuner, diabetesverpleegkundige, thuiszorg en/of verzorgende in het verzorgingshuis. De expertgroep heeft daarom besloten om van een concrete aanbeveling af te zien.
- 134 Bij deze genotypen worden SU-derivaten slechts langzaam gemetaboliseerd (Holstein et al. 2005).
- 135 Zoals salicylaten (in hoge doses), fenylobutazon, MAO-remmers, sulfonamiden, orale anticoagulantia, chlooramfenicol en clofibrat (van Staa, Abenhaim, and Monette 1997; Van Loenen 2007).
- 136 Mutatis mutandis geldt hetzelfde voor een verhoogd risico op hyperglykemieën. In 2 van de 6 HARM/IPCI gevallen van een potentieel vermijdbare diabetes ontregeling waarbij geen sprake was van insuline gebruik, maar alleen van orale bloedglucoseverlagende medicatie(s) werd een hyperglykemie gezien (zie noot 131).
- 137 De KNMP Kennisbank specificeert niet met welke frequentie men de bloedglucosespiegels zou moeten controleren. Ook de Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom/Medicom geven alleen het algemene advies om de bloedglucosespiegels van patiënten met diabetes mellitus tijdens een glucocorticoïde therapie frequenter te controleren (De Gier 2007).
- 138 Deze bespreking is beperkt tot digoxine en sotalol, omdat bradycardie in de HARM en IPCI gegevens het meest vaak verband hield met deze geneesmiddelen: tegenover 10 digoxine en/of sotalol casus stonden slechts 1 metoprolol casus en 1 amiodaron casus.
- 139 Deze laatste twee middelen kunnen eveneens bradycardie als bijwerking hebben (Van Loenen 2007).
- 140 Kinidine wordt in Nederland weinig meer gebruikt.
- 141 Zie voor de keuze van de formule noot 98.
- 142 De rol van hypokaliëmie bij het ontstaan van digoxine toxiciteit is onderzocht bij twaalf patiënten met gevorderd hartfalen, die behalve digoxine een hoog gedoseerd lisdiureticum kregen. Alle patiënten hadden een normale digoxine- en kaliumspiegel, maar door hun kaliumsupplement of kaliumsparend diureticum te staken werd alsnog hypokaliëmie uitgelokt. Dit leidde bij zes patiënten tot hartaritmieën die aan een digoxine intoxicatie deden denken (terwijl hun digoxine spiegels normaal bleven) (Steiness and Olesen 1976). In een vervolgstudie werd gevonden dat hypokaliëmie de tubulaire secretie van digoxine kan verminderen met als resultaat een lagere digoxine klaring (Steiness 1978).
- 143 Er zijn uitzonderingen waarbij sotalol plus een andere beta-blokker wel op zijn plaats is.



Colofon

Dit is een uitgave van

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Bezoekadres

Parnassusplein 5 | 2511 vx Den Haag

Postadres

Postbus 20350 | 2500 EJ Den Haag

Internetadres

www.minvws.nl

Ontwerp Strak (Haiko Oosterbaan), Amstelveen

Druk Koninklijke de Swart, Den Haag

Publicatie-nr. DVC-90254

Oktober 2009