

Ontwikkeling Formularium Geriatrie

['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt
in het Farmacotherapeutisch Kompas']

Eindrapportage - augustus 2008
In opdracht van het College voor zorgverzekeringen

Projectgroep

Drs. L. van der Veen, apotheker-onderzoeker, RUG
Drs. M. Huisman-Baron, arts-onderzoeker, UMCU
Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater – klinisch farmacoloog, UMCU
Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, RUG
Dr. P.A.F. Jansen, internist geriater – klinisch farmacoloog, UMCU
Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, RUG

Inhoudsopgave

1. Definities en afkortingen.....	- 5 -
2. Korte beschrijving projectdoel en methode	- 7 -
3. Ontwikkeling beoordelingsmodel	- 8 -
3.1 Definitie patiëntencategorie	- 8 -
3.2 Literatuurstudie naar beschreven beoordelingsmethoden	- 8 -
3.3 Benoemen beoordelingscriteria: brainstormsessie	- 8 -
3.4 Toetsing concept beoordelingsmodel: pilotstudie	- 9 -
3.5 Toetsing concept beoordelingsmodel in multidisciplinair expertpanel: enquête	- 9 -
3.5.1 Methode van verwerking resultaten enquête	- 10 -
3.5.2 Resultaten enquête.....	- 10 -
3.6 Definitief beoordelingsmodel	- 12 -
3.6.1 Toepassing beoordelingsmodel.....	- 12 -
4. Toetsing beoordelingsmodel.....	- 15 -
4.1 Doel geneesmiddelrapport.....	- 15 -
4.2 Opstellen geneesmiddelrapport: praktische werkwijze.....	- 15 -
4.3 Beoordeling van beschikbare literatuur.....	- 16 -
4.4 Beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen.....	- 17 -
5. Voorstel tekst Farmacotherapeutisch Kompas.....	- 18 -
5.1 Antipsychotica	- 19 -
5.1.1 Inleidend hoofdstuk	- 19 -
5.1.2 Preparaatteksten	- 19 -
5.2 NSAID's.....	- 20 -
5.2.1 Inleidend hoofdstuk	- 20 -
5.2.2 Preparaatteksten	- 20 -
5.3 ACE-remmers.....	- 21 -
5.3.1 Inleidend hoofdstuk	- 21 -
5.3.2 Preparaatteksten	- 21 -
6. Hoofdindicaties voor ouderen per geneesmiddelengroep	- 22 -
7. Prioritering geneesmiddelen	- 24 -
7.1 Methode van prioritering.....	- 24 -
7.1.1 Literatuur	- 24 -
7.1.2 Expert opinion.....	- 25 -
7.1.3 Afwijkende hoofdindicatie	- 26 -
7.2 Conclusie.....	- 26 -
8. Evaluatie	- 27 -
9. Referenties.....	- 28 -

Bijlagen

Bijlage I:	Presentatie beoordelingsmodellen
Bijlage II:	Pilotstudie geneesmiddelbeoordeling
Bijlage III:	Enquête: relevantie van criteria bij geneesmiddelkeuze
Bijlage IV:	Beoordelingsmodel
Bijlage V:	Handleiding beoordelingsmodel
Bijlage VI:	Werkplan voor de beoordeling van geneesmiddelengroepen: antipsychotica
Bijlage VII:	Hoofdindicaties per geneesmiddelgroep voor kwetsbare oudere patiënten
Bijlage VIII:	Literatuurstudie naar 'adverse drug reactions'
Bijlage IX:	Prioritering
Bijlage X:	Bijeenkomsten begeleidingscommissie
Bijlage XI:	Tijdsplanning

1. Definities en afkortingen

Definitie/afkorting	Betekenis
ADR	Adverse Drug Reaction
Beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen	Commissie bestaande uit 10 personen, afkomstig uit geriatrie, huisartsgeneeskunde, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, aangevuld met een deskundige op het gebied van de betreffende geneesmiddelgroep.
Bijwerking	Een bijwerking is een schadelijk en/of onbedoeld effect dat optreedt bij de toepassing van een geneesmiddel in een gebruikelijke dosering voor de preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening.
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan kwaliteitsinstituut
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Hard eindpunt	Een hard eindpunt is een klinisch relevant eindpunt dat de mortaliteit en morbiditeit weergeeft.
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Intermediaire uitkomst	Een intermediaire uitkomst heeft een correlatie met een hard eindpunt en kan als vervanging daarvoor dienen.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt uitgegaan van patiënten die in principe ouder zijn dan 65 jaar met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
LAREB	Lareb verzamelt en analyseert meldingen van bijwerkingen, die door zorgverleners, patiënten en registratiehouders worden doorgegeven.

Definitie/afkorting	Betekenis
LTA	Landelijke Transmurale Afspraak
Multidisciplinair expertpanel	Panel bestaande uit 63 personen uit diverse beroepsgroepen: geriaters, verpleeghuisartsen, huisartsen, openbare apothekers en ziekenhuisapothekers. Deze zijn geselecteerd door de projectgroep op basis van hun specifieke expertise op het gebied van farmacotherapie bij ouderen.
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NPCF	De Nederlands Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) is een samenwerkingsverband van patiëntenverenigingen.
Projectgroep	Bestaat uit 6 personen, 2 klinisch geriaters – klinisch farmacologen, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen, 1 arts-onderzoeker en 1 apotheker-onderzoeker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaardbehandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Standaard- en gebruikelijke behandeling	De <i>standaardbehandeling</i> is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit is bewezen. Bij nog niet bewezen effectiviteit of onvoldoende ervaring spreekt de CFH over de gebruikelijke behandeling. Er is sprake van een <i>gebruikelijke behandeling</i> wanneer deze bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie wordt toegepast in de praktijk (buiten onderzoek)
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WKGf	Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie, bestaande uit 18 personen uit diverse beroepsgroepen: geriaters, ziekenhuisapothekers en verpleeghuisartsen. Deze fungeert als klankbordgroep.

2. Korte beschrijving projectdoel en methode

Het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) is een belangrijke gids op het gebied van geneesmiddeleninformatie en geneesmiddelenkeuze in Nederland. In het huidige FK zijn op dit moment onvoldoende handvatten aanwezig voor het maken van verantwoorde geneesmiddelenkeuzes bij kwetsbare oudere patiënten. Door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de redactie van het FK is aangegeven dat het wenselijk is een formularium geriatrie op te stellen.

Een projectgroep, bestaande uit medewerkers van de afdelingen Geriatrie van het UMC Utrecht en de Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische PatiëntenZorg van de Rijksuniversiteit Groningen heeft van het CVZ de opdracht gekregen een beoordelingsmethode voor geneesmiddelenkeuze bij kwetsbare ouderen te ontwikkelen. Deze beoordelingsmethode heeft als doel de voor- en nadelen van individuele geneesmiddelen bij gebruik door kwetsbare ouderen vast te stellen. Op basis van deze gegevens dient voor iedere geneesmiddelengroep duidelijk gemaakt te kunnen worden welk preparaat bij kwetsbare ouderen de voorkeur verdient en welk preparaat als minder veilig of effectief moet worden beschouwd. Het te ontwikkelen beoordelingsmodel moet in opzet aansluiten bij het model dat wordt gebruikt in de CFH-commissie ter beoordeling van geneesmiddelen. Het beoordelingsmodel moet duidelijk en gemakkelijk hanteerbaar zijn en tevens een compleet overzicht geven van de overwegingen bij de geneesmiddelkeuze voor de kwetsbare oudere patiënt.

De projectgroep heeft op basis van literatuur en praktijkervaringen een aantal criteria opgesteld die belangrijk worden geacht bij het beoordelen van geneesmiddeltoepassing bij de kwetsbare oudere patiënt. Deze criteria zijn in de vorm van een enquête voorgelegd aan een multidisciplinair expertpanel. Op basis van de resultaten van de enquête werd het definitieve beoordelingsmodel door de projectgroep vastgesteld (hoofdstuk 3).

Het beoordelingsmodel werd getoetst aan de hand van drie geneesmiddelgroepen: antipsychotica, NSAID's en ACE-remmers. Van deze geneesmiddelgroepen zijn geneesmiddelrapporten voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt opgesteld, welke door de 'beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen' werden beoordeeld (hoofdstuk 4 en 5).

Per geneesmiddelgroep werd de meest belangrijke indicatie bij kwetsbare ouderen vastgesteld. Voor deze indicatie zal de geneesmiddelgroep beoordeeld worden (hoofdstuk 6). Aangezien niet alle geneesmiddelen tegelijk beoordeeld kunnen worden, wordt tevens aangegeven welke geneesmiddelen voorrang verdienen (prioritering) bij de beoordeling (hoofdstuk 7).

3. Ontwikkeling beoordelingsmodel

3.1 Definitie patiëntencategorie

Het is belangrijk om voor het starten met het ontwikkelen van het beoordelingsmodel te definiëren voor welke patiëntencategorie het beoordelingsmodel ontwikkeld wordt. In de literatuur zijn onder andere de resultaten van het HARM-onderzoek¹ (Hospital Admissions Related to Medication), Beijer et al² en de Groot et al³ verschenen. Deze onderzoeken beschrijven geneesmiddel gerelateerde problemen bij oudere patiënten en de risicofactoren die geïdentificeerd zijn voor ernstige geneesmiddelenbijwerkingen zoals therapietrouw, verminderde cognitie, verminderde nierfunctie, het niet zelfredzaamheid zijn, meerdere aandoeningen in de medische voorgeschiedenis en polyfarmacie. Deze risicofactoren voor bijwerkingen bij een geneesmiddel zijn kenmerkend voor de kwetsbare oudere patiënt.

In een consensusbijeenkomst van de projectgroep is op basis van deze gepubliceerde gegevens en expertise vastgesteld dat de patiëntencategorie waarvoor de beoordelingsmodel ontwikkeld wordt (kwetsbare oudere patiënten), gedefinieerd wordt als patiënten, die in principe ouder zijn dan 65 jaar met een verhoogd risico op bijwerkingen door verminderde reservecapaciteit veroorzaakt door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek.

3.2 Literatuurstudie naar beschreven beoordelingsmethoden

Om te komen tot een 'evidence based' en 'expert based' beoordelingsmodel voor de geneesmiddelkeuze bij kwetsbare oudere patiënt werd een literatuurstudie naar de tot nu toe ontwikkelde beoordelingsmodellen uitgevoerd. Er werd gezocht in Medline (1966-2007), Embase en Cochrane. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'elderly', 'aged', 'geriatrics', 'medication appropriateness', 'prescribing', 'prescription drugs', 'drug therapy', 'medication errors', 'drug monitoring'. Door handmatige screening van referenties van belangrijke artikelen werden aanvullende belangrijke publicaties gevonden.

Een aantal belangrijke beoordelingsmodellen werden in het literatuuronderzoek geïdentificeerd, waaronder de Beerslijst,^{4,5} MAI-score^{6,7} (Medication Appropriateness Index), SOJA⁸ (System of Objectified Judgement Analysis), InforMatrix,⁹ ACOVE¹⁰⁻¹² (Assessing Care of Vulnerable Elderly) en Holmes.¹³ Belangrijke criteria werden uit deze beoordelingsmethoden geselecteerd door de projectgroep.

Opgemerkt moet worden dat uit deze literatuurstudie blijkt dat er geen systematisch beoordelingsmodel voor geneesmiddelen voor de kwetsbare oudere patiënt is. Het doel van dit project is om een dergelijk beoordelingsmodel te ontwikkelen, dat geschikt is voor gebruik door de CFH.

3.3 Benoemen beoordelingscriteria: brainstormsessie

De resultaten van de literatuurstudie werden gepresenteerd aan de projectgroep (bijlage I), welke voor de brainstormsessie werd uitgebreid met zes experts op het gebied van farmacotherapie bij

ouderen (drie artsen, drie apothekers). Er werd consensus verkregen over de criteria die belangrijk worden geacht bij het beoordelen van geneesmiddeltoepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

3.4 Toetsing concept beoordelingsmodel: pilotstudie

Er werd een pilotstudie uitgevoerd om de toepasbaarheid en haalbaarheid van de benoemde criteria bij het beoordelen van geneesmiddelen bij de kwetsbare oudere patiënt te toetsen. Het doel van de pilotstudie is om te toetsen of de door de projectgroep veronderstelde uitkomsten ook daadwerkelijk uit de literatuursearch naar de vastgestelde criteria naar voren komen. Aan de hand van de bevindingen werden de zoekstrategie en de beoordelingscriteria verfijnd. Er werd gekozen voor geneesmiddelen waarvan wordt verwacht dat er duidelijke verschillen in werkzaamheid of veiligheid zijn. Bij het maken van de keuze werd niet specifiek rekening gehouden met de klinische relevantie van de gekozen geneesmiddelen voor de oudere patiënt. Door de projectgroep werd gekozen voor haloperidol en olanzapine, voor de indicatie delier. 'Daarnaast werd gekozen voor naproxen en indometacine, voor de indicatie artrose. Voor de betreffende geneesmiddelen werd door de onderzoekers gezocht naar relevante studies bij de kwetsbare oudere patiënt. De resultaten van deze literatuurstudie voor de 'pilotgeneesmiddelen' haloperidol en olanzapine, worden in een tabel weergegeven (bijlage II).

Een aantal problemen die we tegenkwamen bij het beoordelen van de 'pilotgeneesmiddelen' haloperidol versus olanzapine bij delier en indometacine versus naproxen bij artrose zijn:

- Er zijn weinig specifieke onderzoeken bij ouderen verricht;
- Veelal kleine onderzoekspopulaties;
- Noodzakelijkheid van een gestructureerde zoekstrategie met duidelijke selectiecriteria.

Naar aanleiding van bovenstaande problemen werd een zoekstrategie opgesteld.

Aan de hand van de resultaten van de pilotstudie werd door de projectgroep het concept van het beoordelingsmodel vastgesteld.

3.5 Toetsing concept beoordelingsmodel in multidisciplinair expertpanel: enquête

Voor de verdere ontwikkeling van het beoordelingsmodel werd de mening van een multidisciplinair expertpanel gevraagd, bestaande uit 63 experts. Deze zijn werkzaam in de volgende disciplines: geriatrie, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, (ouderen)psychiatrie, huisartsgeneeskunde, apotheker-onderzoeker, interne geneeskunde en CFH-beoordelaars. Zij werden door de projectgroep geselecteerd vanwege hun meer dan gemiddelde ervaring op het gebied van farmacotherapie bij ouderen.

Er werd een enquête samengesteld waarin de experts hun opinie konden geven over de relevantie van de benoemde criteria voor een beoordelingsmodel. Daarnaast werd in deze enquête gevraagd naar de relevantie van de benoemde criteria voor in de dagelijkse praktijk, rekening houdend met de kwetsbare oudere patiënt. De relevantie per criterium kon aangegeven worden door een score toe te kennen op een schaal van 1 tot 10 (1 = niet belangrijk en 10 = zeer belangrijk). Tevens kregen de

experts de gelegenheid tot het geven van suggesties en opmerkingen betreffende de benoemde criteria en het beoordelingsmodel. In bijlage III is de enquête met begeleidende brief aan de experts weergegeven. De experts ontvingen twee enquêteformulieren, waarbij op het ene formulier de relevantie van de criteria in de dagelijkse praktijk kon worden gescoord en op het andere formulier de relevantie van de criteria voor het beoordelingsmodel.

3.5.1 Methode van verwerking resultaten enquête

Voor analyse van de resultaten van de enquête streefden we naar een minimale respons van 80%. Na het verlopen van de gestelde einddatum was 60% van de enquêtes ingevuld geretourneerd. De experts van wie nog geen reactie was ontvangen werden telefonisch benaderd om alsnog de enquête in te vullen en te retourneren. Voor het verzamelen en verwerken van de resultaten van de enquêtes is gebruik gemaakt van een Access database met een SPSS spreadsheet. De gemiddelde score van alle experts werden per item berekend. Uiteindelijk zal de projectgroep vaststellen welke criteria in het beoordelingsmodel worden opgenomen. De uitkomsten van de enquête en de opmerkingen en suggesties van de experts vormen de basis hiervoor. Voordat de resultaten van de enquête berekend konden worden, werd afgesproken om de volgende regels te hanteren:

- Indien de gemiddelde score van de totale groep ≥ 7 zal dit criterium worden opgenomen in het beoordelingsmodel.
- Indien de gemiddelde score van de totale expertgroep < 7 dan zal over opname van dit criterium in het beoordelingsmodel door de projectgroep worden besloten. De laagste 25% van de van hoog naar laag gerangschikte criteria zullen tevens ter discussie worden gesteld in de projectgroep.

Het laatst genoemde afkappunt wordt toegevoegd zodat er geen criteria onterecht worden verworpen of opgenomen.

3.5.2 Resultaten enquête

De enquête werd verstuurd naar 63 experts, hierbij werd een 83% respons behaald (tabel 1). De gemiddelde score, standaarddeviatie en range worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 1: Respons van de enquête per discipline

Discipline:	Aantal verstuurd	Aantal retour
Huisartsen	7	5
Verpleeghuisartsen	5	5
Geriaters	12	10
(Ouderen)psychiaters	5	3
Ziekenhuisapothekers	13	13
Openbare apotheker	12	9
Apotheker-onderzoeker	3	2
Internisten	3	2
CFH-beoordelaars	3	3
Totaal	63	52

Tabel 2: Score van de totale groep experts per criterium voor het beoordelingsmodel

	N	Minimum	Maximum	Gemiddelde	Std. Deviatie
Effectiviteit bij geriatrische populatie?	51	6	10	8,78	1,026
Sedatieve effecten	51	5	10	8,63	1,113
Orthostatische effecten	51	6	10	8,55	1,026
Anticholinerge effecten	51	4	10	8,55	1,189
Advies in professionele behandelrichtlijn?	51	3	10	8,55	1,419
Ervaring in oudere populatie	51	5	10	8,49	1,286
Cognitie	51	7	10	8,45	1,026
Smalle therapeutische breedte	51	5	10	8,45	1,270
Geneesmiddelinteracties	51	4	10	8,43	1,404
Nierfunctie	51	4	10	8,37	1,371
Mobiliteit en valrisico	51	5	10	8,33	1,125
Number needed to harm	51	4	10	8,31	1,463
Registratie op hoofdind.	51	2	10	8,27	1,744
Effectiviteit bij algemene populatie?	51	3	10	8,22	1,629
Bloedingsrisico	51	4	10	8,20	1,342
Contra-indicaties	50	4	10	8,16	1,419
Bewegingsstoornissen	51	4	10	8,16	1,286
Time until benefit	51	5	10	8,12	1,409
Number needed to treat	51	2	10	8,10	1,700
Lange halfwaardetijd	51	3	10	7,88	1,774
Remming CYP-enzymen	50	4	10	7,82	1,508
Inductie CYP-enzymen	50	3	10	7,68	1,684
Incontinentie	51	4	10	7,65	1,454
Gebruiksvriendelijk	51	3	10	7,59	1,663
Obstipatie	51	3	10	7,39	1,638
Polymorfe CYP-enzymen	50	3	10	7,36	1,675
Bloeddrukverhogende effecten	51	3	10	7,33	1,657
Doseringsfrequentie	51	3	10	7,16	1,793
Lipofiel	51	2	10	6,53	2,129
Hydrofiel	51	2	10	6,51	2,092
Plasma eiwitbinding	50	2	10	6,38	2,175

Er hebben 52 experts gereageerd, terwijl in de tabel maximaal 51 waarnemingen per item vermeld zijn. Dit komt omdat één respondent geen score voor de relevantie in de dagelijkse praktijk invulde, maar wel algemene opmerkingen.

Er werd gekeken naar het verschil in score tussen artsen en apothekers (figuur 1). Gemiddeld genomen scoorden de artsen hoger dan de apothekers.

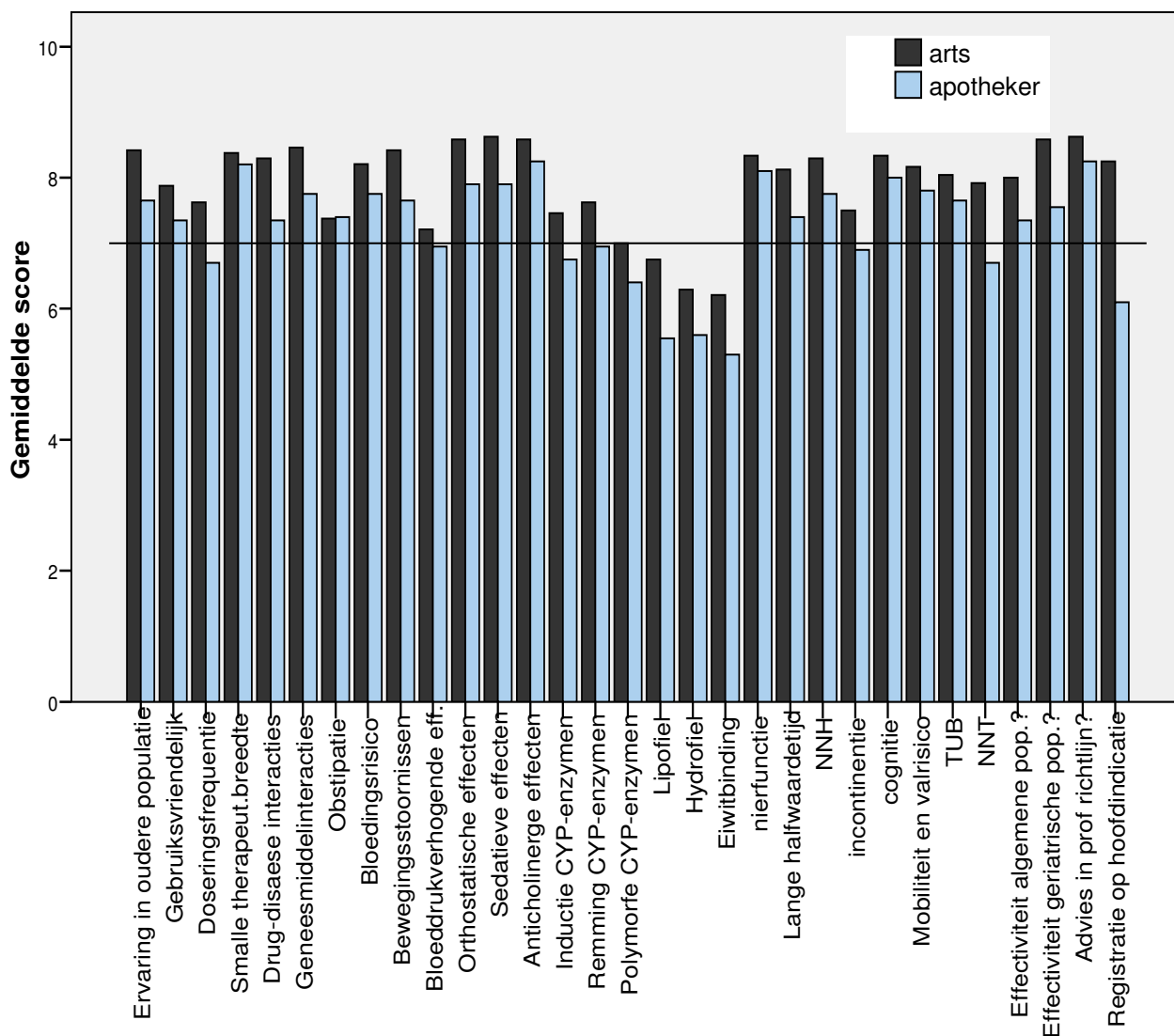


Fig. 1: Gemiddelde score van artsen en apothekers

3.6 Definitief beoordelingsmodel

Tijdens een projectgroepbijeenkomst werd consensus verkregen over de criteria die zullen worden opgenomen in het definitieve beoordelingsmodel. Bij het vaststellen van het beoordelingsmodel werd over de criteria met de laagste score (volgens de criteria van 3.5.1) door de projectgroep gediscussieerd. Er werd gekeken naar de rangorde van de criteria (hoge naar lage score) bij artsen en apothekers. Er was weinig verschil. Wanneer een criterium door artsen of apothekers laag werd gewaardeerd (3.5.2), werd deze door de projectgroep meegenomen in de discussie. Uiteindelijk werd gediscussieerd over de volgende criteria (de vetgedrukte criteria werden wel opgenomen in het beoordelingsmodel, de overigen werden verworpen):

Criteria met argumenten voor / tegen opname in beoordelingsmodel:

- Plasma eiwitbinding → dit is klinisch niet relevant, er worden geen dosisaanpassingen gedaan naar aanleiding van eiwitbinding, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.

- Hydrofiel / lipofiel → dit is klinisch niet relevant, geneesmiddelkeuzes worden niet gebaseerd naar aanleiding van hydrofiliteit / lipofiliteit, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.
- Polymorfe CYP-enzymen → belangrijk voor individuele patiënt, geen groepseffect voor ouderen, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.
- **Inductie van CYP-enzymen** → in praktijk wordt hiermee rekening gehouden bij het maken van een geneesmiddelkeuze, dit criterium kan een selectiecriterium zijn, daarom wel opnemen in beoordelingsmodel.
- Bloeddrukverhogende effecten → zeldzaam fenomeen, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.
- **Doseringsfrequentie** → belangrijke marker van therapietrouw, daarom wel opnemen in beoordelingsmodel.
- Incontinentie → op dit criterium wordt in de praktijk niet geselecteerd, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.
- Obstipatie → geeft geen relevant verschil binnen geneesmiddelgroepen, daarom niet opnemen in beoordelingsmodel.
- **Number needed to treat** → Dit is een belangrijk criterium bij geneesmiddelen die ter preventie worden gebruikt. Er zullen bij lang niet alle geneesmiddelen gegevens over te vinden zijn. Zo worden ook meteen de hiaten in het wetenschappelijk onderzoek duidelijk. Daarom wel opnemen in het beoordelingsmodel.
- **Registratie op hoofdindicatie** → dit kan vanuit juridisch oogpunt een sterk argument voor of tegen een geneesmiddel zijn. Daarom wel opnemen in het beoordelingsmodel.
- **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?** → in de praktijk wordt de keuze voor een geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt door dit criterium beïnvloed. Daarom wordt dit criterium wel opgenomen in het beoordelingsmodel.

De overgebleven criteria zijn ondergebracht in de CFH-criteria (werkzaamheid, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak; bijlage IV). Ter verduidelijking van de criteria is een handleiding bij het beoordelingsmodel geschreven (bijlage V).

Dit opgestelde beoordelingsmodel werd ter toetsing voorgelegd aan een farmaco-econoom, een vertegenwoordiger van het LAREB, ouderenorganisatie (NPCF) en verpleegkundigenorganisatie. De ontvangen reacties bevatten geen relevante aanvullingen aan het reeds opgestelde beoordelingsmodel.

3.6.1 Toepassing beoordelingsmodel

In dit project ligt het focus op de beoordeling van bestaande geneesmiddelen in het Farmacotherapeutisch Kompas specifiek voor de kwetsbare oudere patiënt. Dit wordt gedaan d.m.v. vergelijking van geneesmiddelen met andere geneesmiddelen binnen dezelfde groep. Het project is

niet specifiek gericht op de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen. Toch is de verwachting dat dit model door het CVZ ook voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen gebruikt kan worden. De projectgroep stelt zich voor dat het beoordelingsmodel te zijner tijd in een CFH-themavergadering besproken kan worden.

4. Toetsing beoordelingsmodel

4.1 Doel geneesmiddelrapport

Het doel van het geneesmiddelrapport is het beoordelen welk geneesmiddel binnen de geneesmiddelgroep het meest geschikt is voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel (bijlage IV) op basis van beschikbare literatuur. Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf 'Ouderen' toegevoegd. Hierin worden onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een geneesmiddel uit de betreffende groep voor de kwetsbare oudere patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

4.2 Opstellen geneesmiddelrapport: praktische werkwijze

Allereerst wordt vastgesteld voor welke indicatie de geneesmiddelgroep wordt beoordeeld (zie hoofdstuk 6). Per geneesmiddelgroep wordt een selectie van geneesmiddelen gemaakt die frequent worden voorgeschreven bij ouderen in Nederland. Dit wordt bepaald aan de hand van prescriptiecijfers zoals vermeld in uitgaven van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIPeilingen) van het College voor zorgverzekeringen. De geselecteerde geneesmiddelen uit een bepaalde geneesmiddelgroep worden vergeleken met een vooraf vastgesteld 'referentiegeneesmiddel' uit de desbetreffende geneesmiddelgroep. Het referentiegeneesmiddel wordt gekozen op basis van Nederlandse richtlijnen en standaarden voor de gezondheidszorg in de algemene populatie (CBO, NHG, LTA). Voor een voorbeeld van een uitgebreide beschrijving van de zoekstrategie, selectie en beoordeling van de literatuur wordt verwezen naar het 'Werkplan voor de beoordeling van geneesmiddelengroepen: antipsychotica' (bijlage VI).

Het beoordelingsmodel werd door de projectgroep toegepast op drie geneesmiddelgroepen, zodat de beoordelingsmethode geoptimaliseerd kon worden. Er werd gekozen voor geneesmiddelgroepen waarin de geneesmiddelen onderling verschillen in farmacologische eigenschappen, waardoor het beoordelingsmodel getest en eventueel verbeterd kon worden, tevens wordt in overleg met het CVZ gekozen voor een klinisch relevante groep. Uiteindelijk zijn de volgende geneesmiddelgroepen geselecteerd: antipsychotica, NSAID's en ACE-remmers. Deze geneesmiddelen worden afzonderlijk beoordeeld met het beoordelingsmodel. Van elk van deze beoordeelde geneesmiddelgroepen werd

een rapport opgesteld (afgedrukt na de bijlagen van deze eindrapportage). Dit geneesmiddelrapport bevat een overzicht van een aantal richtlijnen en de beschikbare literatuur bij kwetsbare ouderen.

De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies zijn apart in een kader toegevoegd.

De uiteindelijke waardering van de gevonden publicaties vindt plaats door discussie in de commissie ter beoordeling van geneesmiddelen voor ouderen. Er zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Tevens wordt er een advies gegeven over welk geneesmiddel binnen de groep het meest geschikt is voor gebruik bij de kwetsbare oudere patiënt. Om de conclusie te categoriseren en visueel te verduidelijken, kan bijvoorbeeld per geneesmiddel een kleur worden toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

Er is bewust niet gekozen voor de kleur rood, omdat deze kleur in het FK de lading heeft dat een geneesmiddel absoluut niet moet worden voorgeschreven. De adviezen die uit dit project voortkomen zijn geen absoluut verbod. Wel worden positieve of negatieve overwegingen gegeven, die de clinicus kan gebruiken bij het maken van een keuze voor een geneesmiddel voor een specifieke kwetsbare oudere patiënt.

Een andere mogelijke weergave van de conclusie in categorieën is door gebruik te maken van symbolen in plaats van kleuren. Ook een weergave zonder categorieën, met een specifieke opmerking per geneesmiddel valt te overwegen. De definitieve weergave van de adviezen in het FK moet in overleg met het CVZ nog bepaald worden.

4.3 Beoordeling van beschikbare literatuur

Om tot een transparante en reproduceerbare beoordeling van de literatuur te komen werd gezocht naar bestaande classificatiesystemen hiervoor. Een belangrijk classificatiesysteem om de 'level of evidence' te bepalen is van het Nederlandse Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.¹⁴

Tevens is door de projectgroep het classificatiesysteem ter beoordeling van literatuur van het WINAp

en Cochrane bestudeerd. In het classificatiesysteem van het CBO worden meta-analyses, systematische reviews en gerandomiseerd dubbelblinde vergelijkende klinische onderzoeken van goede kwaliteit en omvang als het hoogste niveau van bewijs benoemd. Daarna worden genoemd (van hoog naar laag): controlled clinical trial, cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek, niet-vergelijkend onderzoek. Ook in het systeem van de Cochrane library wordt deze volgorde gehanteerd. Voor dit project wordt specifiek gezocht naar studies verricht in een oudere populatie. Pas wanneer deze niet gepubliceerd zijn, wordt de conclusie gebaseerd op onderzoek verricht in de algemene populatie, waarbij de oudere patiënt wel is geïnccludeerd. In de genoemde classificatiesystemen is geen ruimte voor het wegen van de juistheid van de onderzoekspopulatie. Aangezien door het CVZ is aangegeven dat het niet praktisch is om speciaal voor dit project een geheel ander classificatiesysteem te hanteren, werd door de projectgroep besloten dat er gebruik zal worden gemaakt van het CBO-classificatiesysteem 'level of evidence' met de kanttekening dat moet worden vermeld in welke populatie het onderzoek is verricht (ouderen of algemene populatie, waarin ook ouderen zijn geïnccludeerd), waarbij een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder wordt gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie. Indien in een onderzoek alle patiënten boven de leeftijd van 65 jaar zijn geëxcludeerd, zal het artikel in het geneesmiddelenrapport voor de kwetsbare oudere patiënt niet worden beschreven.

4.4 Beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen

De geneesmiddelenrapport werd voorgelegd aan een commissie, bestaande uit tien experts op het gebied van farmacotherapie bij ouderen (uit de geriatrie, verpleeghuisgeneeskunde, huisartsgeneeskunde, openbare apotheek en ziekenhuisapotheek). De commissie beoordeelde het geneesmiddelenrapport en heeft het definitieve advies vastgesteld. Het rapport wordt hen ten minste één week van tevoren toegezonden, zodat zij in de gelegenheid zijn de bijeenkomst voor te bereiden. In de discussie dient de volledigheid en juistheid van het rapport te worden vastgesteld. Tevens wordt een conclusie verbonden aan de gegevens die zijn gepresenteerd, in de vorm van een advies per geneesmiddel aan het CVZ dat kan worden opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bij de beoordeling van de drie geneesmiddelgroepen in dit project (antipsychotica, NSAID's en ACE-remmers) bestond de commissie uit drie geriaters, één verpleeghuisarts, één huisarts, drie openbare apothekers, één ziekenhuisapotheker en één (ouderen)psychiater.

5. Voorstel tekst Farmacotherapeutisch Kompas

De teksten die in dit hoofdstuk worden gepresenteerd zijn gebaseerd op de geneesmiddelenrapporten die na de bijlagen van deze eindrapportage toegevoegd zijn.

5.1 Antipsychotica

5.1.1 Inleidend hoofdstuk

Voor de (kortdurende) behandeling van het delirium bij kwetsbare oudere patiënten en agressie, agitatie of psychose bij patiënten met dementie gaat de voorkeur uit naar haloperidol. Voor de effectiviteit bij overige vormen van probleemgedrag bij dementie is geen evidence. Indien i.v.m. bijwerkingen geen haloperidol kan worden voorgeschreven, wordt op grond van aangetoonde effectiviteit risperidon of eventueel olanzapine bij beide indicaties geadviseerd. Hoewel in de productinformatie van olanzapine het gebruik bij patiënten met dementie wordt ontraden in verband met het verhoogde risico op een beroerte kan olanzapine toch voorgeschreven worden omdat inmiddels op grond van recentere literatuur aannemelijk is dat alle antipsychotica een gelijk risico op een beroerte geven.

Bij patiënten met M. Parkinson of Lewy Body Dementie, moeten antipsychotica met een sterke D2-binding worden ontraden. Op grond van effectiviteit heeft clozapine hier de voorkeur. Bij contra-indicaties voor clozapine kan quetiapine of eventueel olanzapine worden gekozen. Bij olanzapine en clozapine moet wel de kanttekening worden geplaatst dat deze geneesmiddelen meer uitgesproken anticholinerge bijwerkingen hebben dan andere antipsychotica, waardoor men alert moet zijn op anticholinerge bijwerkingen.

5.1.2 Preparaatteksten

Geneesmiddel	Advies Delirium		Advies BPSD	Verantwoording/opmerking
Aripiprazol	Wit		Wit	Evidence voor effectiviteit, echter weinig ervaring
Clozapine	Groen	Oranje	Groen	Alleen geïndiceerd voor behandeling van delier en BPSD bij M. Parkinson of Lewy Body Dementie (groen). Frequente bloedbeeld controle noodzakelijk, sterk anticholinerge werking (oranje voor overige populatie).
Haloperidol	Groen		Groen	Evidence voor effectiviteit, NB extrapiramidale verschijnselen
Olanzapine	Groen		Groen	Evidence voor effectiviteit, NB sterk anticholinerg effect
Paliperidon	Wit		Wit	Onvoldoende evidence bij ouderen
Pimozide	Wit		Wit	NB QT-tijd verlenging
Pipamperon	Wit		Wit	Beperkte evidence voor effectiviteit, NB EPS
Quetiapine	Wit		Wit	Beperkte evidence voor effectiviteit
Risperidon	Groen		Groen	Evidence voor effectiviteit, NB extrapiramidale verschijnselen
Zuclopentixol	Wit		Wit	

5.2 NSAID's

5.2.1 Inleidend hoofdstuk

NSAID's dienen bij ouderen met terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn erg gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, hartfalen en nierperfusiestoornissen met oedeem. Indien voor een NSAID moet worden gekozen zijn middelen met een korte halfwaardetijd te prefereren over middelen met een langere halfwaardetijd. Als 1^e keus middelen zijn dan te noemen celecoxib en etoricoxib. Risicoreductie ter preventie van maagschade is bij kwetsbare ouderen altijd nodig door toevoeging van een protonpompremmer.

5.2.2 Preparaatteksten

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/opmerking
Celecoxib	Groen	Cardiovasculair risico neemt toe bij hogere dosering en hoog-risico patiënten
Diclofenac	Wit	
Etoricoxib	Groen	
Ibuprofen	Wit	Interactie met acetosal bevattende preparaten
Indometacine	Oranje	Interactie met acetosal bevattende preparaten; frequent optreden van duizeligheid
Meloxicam	Wit	
Nabumeton	Oranje	Frequent optreden van misselijkheid
Naproxen	Oranje	Interactie met acetosal bevattende preparaten en lange halfwaardetijd (in vergelijking met andere niet-selectieve NSAID's)
Piroxicam	Oranje	Hoog risico op gastro-intestinale complicaties (in vergelijking met andere NSAID's)
Sulindac	Wit	

5.3 ACE-remmers

5.3.1 Inleidend hoofdstuk

Bij de kwetsbare ouderen kunnen ACE-remmers veilig worden voorgeschreven voor hypertensie en hartfalen. Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende ACE-remmers onderling. Indien voor een ACE-remmer wordt gekozen bij de kwetsbare oudere patiënt is er een positieve overweging voor perindopril, gezien de verminderde kans op orthostatische effecten bij het instellen van de therapie. Er bestaat een negatieve overweging ten aanzien van het voorschrijven van captopril bij hartfalen in verband met een hogere doseringsfrequentie, namelijk 3 maal daags.

5.3.2 Preparaatteksten

Geneesmiddel	Advies Hypertensie	Advies hartfalen	Verantwoording/opmerking
Captopril	Wit	Oranje	Doseringsfrequentie is 3 maal daags bij hartfalen
Enalapril	Wit	Wit	
Fosinopril	Wit	Wit	
Lisinopril	Wit	Wit	
Perindopril	Groen	Groen	Minder kans op orthostatische hypotensie in vergelijking met andere ACE-remmers
Quinapril	Wit	Wit	
Ramipril	Wit	Wit	

6. Hoofdindicaties voor ouderen per geneesmiddelengroep

Bij het opstellen van adviezen voor rationeel geneesmiddelengebruik bij kwetsbare ouderen moet worden uitgegaan van voor kwetsbare ouderen relevante hoofdindicaties. Deze zal niet in alle gevallen overeenkomen met de door de CFH gekozen hoofdindicaties voor een geneesmiddelengroep. Zo wordt in het FK de groep antipsychotica beschreven vanuit het perspectief van de volwassenen met als hoofdindicatie schizofrenie en psychose. Bij kwetsbare ouderen worden antipsychotica echter meestal voorgeschreven voor de indicatie delirium en probleemgedrag bij dementie. Over de effectiviteit en veiligheid voor deze indicatie wordt in het FK geen uitspraak gedaan.

Het is van belang vast te stellen welke criteria worden gehanteerd bij het benoemen van een hoofdindicatie bij een geneesmiddel voor een oudere patiënt. De vraag voor welke indicatie een geneesmiddelgroep het meest frequent wordt voorgeschreven is hiervoor relevant. Gegevens over de frequentie van geneesmiddelprescriptie gekoppeld aan een specifieke aandoening zijn echter niet beschikbaar. De informatie hierover zal dus voornamelijk moeten worden aangeleverd door experts werkzaam in de ouderengeneeskunde. Uiteraard is het belangrijk om de aard van de aandoening af te wegen tegen de gegevens betreffende de werkzaamheid van het geneesmiddel voor de gestelde indicatie.

Bij het benoemen van de voor ouderen meest relevante hoofdindicatie per geneesmiddelengroep werd gebruik gemaakt van informatie van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Medicines Agency (EMA). Op basis hiervan en op basis van praktijkervaring werd door de experts van de projectgroep een voorstel opgesteld. Wanneer het geneesmiddel niet is geregistreerd voor het indicatiegebied waarin het voor ouderen frequent wordt voorgeschreven, er is dan sprake van off-label voorschrijven. Het NHG schrijft in de richtlijn “off-label” voorschrijven dat off-label gebruik van geneesmiddelen verantwoord is indien dat geneesmiddel voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake indien het middel wordt geadviseerd op basis van een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn. Het kiezen van een off-label indicatie in het kader van beoordeling van geneesmiddelen voor het Farmacotherapeutisch Kompas is daarom alleen goedgekeurd wanneer deze gekozen wordt op basis van een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn.

Er wordt gekozen om bij de indeling van de geneesmiddelengroepen vast te houden aan de indeling van het Farmacotherapeutisch Kompas. Dit is praktisch voor een vervolg van het project. Er wordt een lijst opgesteld, waarbij voor iedere geneesmiddelengroep de genoemde indicatie door EMA, CBG-MEB en in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt benoemd. Drie experts uit de projectgroep beoordeelden onafhankelijk van elkaar per geneesmiddelengroep of er voor ouderen andere hoofdindicaties bestaan.

In een bijeenkomst van de projectgroep werd de opinie van deze drie experts besproken en werd er consensus bereikt over de hoofdindicaties per geneesmiddelengroep voor kwetsbare oudere

patiënten. Dit voorstel werd ter toetsing voorgelegd aan de WKGf. Naar aanleiding van de reacties vanuit de WKGf werd door de projectgroep de definitieve hoofdindicatie vastgesteld voor de geneesmiddelen die in de loop van het eventuele vervolgproject voor beoordeling in aanmerking komen (zie hoofdstuk 7.1.2). Deze lijst met geneesmiddelgroepen en hoofdindicaties is opgenomen in bijlage VII.

7. Prioritering geneesmiddelen

7.1 Methode van prioritering

Gezien het grote aantal geneesmiddelengroepen moet voorafgaand aan het beoordelingsproces worden vastgesteld in welke volgorde de geneesmiddelengroepen zullen worden geanalyseerd. Om praktische redenen wordt ervoor gekozen om bij de indeling van de geneesmiddelengroepen vast te houden aan de indeling van het Farmacotherapeutisch Kompas. Er moet worden vastgesteld welke geneesmiddelgroepen geschikt zijn voor beoordeling. Het doel van de analyse met behulp van het ontwikkelde beoordelingsmodel is het vaststellen welk geneesmiddel binnen een groep de voorkeur verdient bij de kwetsbare oudere patiënt en welke geneesmiddelen binnen de groep beter niet kunnen worden voorgeschreven. Daarom worden alleen die geneesmiddelengroepen beoordeeld, waarbinnen meerdere geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme bestaan. Vervolgens is beoordeeld of de geneesmiddelengroep relevant is voor de kwetsbare oudere populatie (voorbeeld: anticonceptie is niet relevant voor de kwetsbare oudere populatie). Ook bepaalde specialistische medicatie - bijvoorbeeld cytostatica - heeft geen hoge prioriteit. Combinatiepreparaten worden niet apart beoordeeld. Indien één van de componenten wordt afgekeurd door het beoordelingsmodel, wordt ook het combinatiepreparaat ontraden.

De prioritering van de lijst met geselecteerde geneesmiddelen is tot stand gekomen op basis van literatuurstudie en een enquête onder voorschrijvers. De criteria die hierbij een belangrijke rol spelen zijn de frequentie en ernst van bijwerkingen. Tevens speelt een rol of het geneesmiddel veel wordt gebruikt door ouderen. In de literatuur wordt gezocht of het geneesmiddel als risicomiddel wordt genoemd in bijvoorbeeld het HARM rapport en het HARM-wrestlingrapport. Hieraan werd toegevoegd dat geneesmiddelen met een afwijkende hoofdindicatie bij de oudere patiënt ook voorrang zullen krijgen bij de beoordeling.

7.1.1 Literatuur

In de literatuur (Medline, Embase en Cochrane, vanaf 1966 tot en met februari 2008) werd gezocht naar studies waarin veel voorkomende geneesmiddelbijwerkingen worden beschreven. Als zoektermen gebruikten we: 'adverse drug event', 'adverse drug reaction' 'drug induced problems'. Als definitie voor bijwerking hanteerden we de WHO-definitie van 'adverse drug reaction' (ADR): 'een schadelijk, onbedoeld en onwenselijk effect van een geneesmiddel, welke optreedt bij een dosering, die voor mensen wordt gebruikt voor profylaxe, diagnose of therapie'. Een ernstige bijwerking zou je kunnen definiëren als een bijwerking die potentieel levensbedreigend is of direct leidt tot ziekenhuisopname. Dit is een harde uitkomstmaat, die in onderzoek vaak wordt gebruikt. Er werd gekozen voor deze uitkomstmaat om geneesmiddelen die bij ouderen relatief ernstige bijwerkingen geven te detecteren. Bijlage VIII geeft een overzicht van de wereldwijd en in Nederland uitgevoerde studies naar incidentie van ziekenhuisopnames ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen en de geneesmiddelen die hiervoor het meest frequent verantwoordelijk zijn.

Daarnaast zijn er een aantal problemen die frequent door geneesmiddelen veroorzaakt worden, maar die niet altijd leiden tot ziekenhuisopname. Simonson et al¹⁵ beschrijven geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen. Zij komen tot de conclusie dat de bijwerkingen van een aantal geneesmiddelen mogelijk te voorkomen zijn: cardiovasculaire geneesmiddelen, diuretica, NSAID's, antidiabetica, anticoagulantia, antipsychotica, antidepressiva en sedativa. Daarnaast wordt het risico van cumulatie beschreven van geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd of actieve metabolieten. Deze middelen dienen vermeden te worden bij kwetsbare ouderen, indien een veiliger alternatief voorhanden is.

Oudere patiënten hebben minder dopaminerge neuronen en zijn dus zeer gevoelig voor dopamine-antagonisten met als gevolg sneller optreden van extrapiramidale symptomen, akathisie en tardieve dyskinesie. Ouderen hebben een verhoogde gevoeligheid voor benzodiazepines, voornamelijk langwerkende, die de neiging hebben tot accumulatie. Dit leidt tot geheugenstoornissen, sufheid, valneiging, hypotensie.

Tune¹⁶ beschrijft een verhoogde mortaliteit en morbiditeit van geneesmiddelen met anticholinerge bijwerking. Ouderen en patiënten met dementie vormen een risicogroep doordat de hoeveelheid cholinerge neuronen afneemt met het stijgen van de leeftijd, met name bij de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie. Deze patiënten hebben dan ook een verhoogd risico op klinisch manifeste anticholinerge effecten. Centrale anticholinerge effecten zijn: delirium, sedatie, agitatie, hallucinaties en cognitieve achteruitgang. Perifere anticholinerge effecten zijn afname van speekselproductie, vertraagde gastro-intestinale motiliteit, wazig zien, toename van de hartfrequentie. Deze verschijnselen zijn oncomfortabel bij relatief gezonde jonge mensen, maar bij ouderen kan dit leiden tot relatief grote morbiditeit en mortaliteit. Er zijn ruim 600 verschillende geneesmiddelen met anticholinerge bijwerking. Bij veel patiënten zorgt de combinatie van een aantal zwak anticholinerge geneesmiddelen voor een forse 'anticholinerge load' die uiteindelijk leidt tot klinische verschijnselen. Daarom is het belangrijk om ook geneesmiddelen met zwak anticholinerge werking zoveel mogelijk te vermijden bij kwetsbare oudere patiënten. Voorbeelden van geneesmiddelen met anticholinerge bijwerkingen zijn: antihistaminica, cardiovasculaire middelen (bijv. captopril, digoxine, hydrochloorthiazide), geneesmiddelen voor aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, corticosteroïden, ranitidine, diverse antibiotica (bijv. tobramycine, clindamycine) en theofylline.

Een aantal aandoeningen worden frequent door geneesmiddelen geïnduceerd, voorbeelden hiervan zijn parkinsonisme, vallen en delier. Parkinsonisme kan bijvoorbeeld worden veroorzaakt door geneesmiddelen met een antidopaminerg effect, zoals antipsychotica, anti-emetica, antidepressiva, calciumantagonisten en anti-epileptica.¹⁷

7.1.2 Expert opinion

Aan de leden van de WKGF (bestaande uit geriateren, verpleeghuisartsen en ziekenhuisapothekers) werd gevraagd welke 10 geneesmiddelengroepen volgens hen voorrang zouden moeten krijgen (in volgorde van belangrijkheid) bij de beoordeling van geneesmiddelen.

De geneesmiddelen die werden genoemd zijn (in aflopende frequentie en prioriteit):

- Benzodiazepinen
- Antipsychotica
- Antidepressiva
- Antihypertensiva
- Middelen bij mictiestoornissen
- Opioiden
- Anticoagulantia
- Antidiabetica
- Vitamine D, calcium, magnesium en bisfosfonaten
- Laxantia
- Lipiden verlagende middelen
- Hormonen en stofwisseling
- Parasympaticolytica
- Antihistaminica

7.1.3 Afwijkende hoofdindicatie

In hoofdstuk 6 wordt beschreven hoe het vaststellen van de hoofdindicaties heeft plaatsgevonden. Er zijn enkele geneesmiddelgroepen waarvoor een andere hoofdindicatie is vastgesteld dan in het FK worden gehanteerd. Dit zijn onder andere: antipsychotica, anti-epileptica en oestrogenen.

7.2 Conclusie

Bovenstaande afwegingen worden meegenomen bij het definitief vaststellen van de prioritering van de geselecteerde geneesmiddelgroepen door de projectgroep. Er worden drie categorieën gevormd (bijlage IX):

1. Met voorrang beoordelen
2. Wel beoordelen; geen prioriteit
3. Niet beoordelen; dit zijn de geneesmiddelgroepen die niet in categorie 1 of 2 zijn genoemd.

8. Evaluatie

De afgelopen projectperiode is gewerkt aan het opstellen van een beoordelingsmodel voor geneesmiddeltoepassing bij kwetsbare oudere patiënten en zijn geneesmiddelrapporten van drie verschillende geneesmiddelgroepen opgesteld. Voor de organisatie en realisatie van het project komt de projectgroep één maal per maand samen om de voortgang te bespreken en consensus te bereiken over diverse onderwerpen (bijlage X). Van deze bijeenkomsten werden notulen opgesteld. De onderzoekers komen daarnaast nog wekelijks samen om praktische zaken te bespreken en uit te voeren.

Naar aanleiding van het ingediende projectvoorstel is in september 2007 een tijdsplanning opgesteld (zie bijlage XI). Alle hierin genoemde projectonderdelen zijn gerealiseerd. In het eerst half jaar (t/m maart 2008) en tevens de opstartfase van het projectjaar is voornamelijk gewerkt aan het ontwikkelen van het beoordelingsmodel. Het beoordelingsmodel voor kwetsbare oudere patiënt is in het laatste deel van de projectperiode getoetst op toepasbaarheid en haalbaarheid. Naar aanleiding van de toetsing in drie geneesmiddelgroepen is het beoordelingsmodel aangepast en geoptimaliseerd voor toepassing in de praktijk.

9. Referenties

- (1) Anne Leendertse, Patricia MLA van den Bemt, Prof.Dr.Toine CG Egberts. Hospital Admissions related to medication (HARM); een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames., 2006.
- (2) Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002 April;24(2):46-54.
- (3) De Groot M, Van Grootheest K. Be careful with painkillers for the elderly - High use, high risk. *Pharm Weekbl* 2007;142(44):31-2.
- (4) Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991 September;151(9):1825-32.
- (5) Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003 December 8;163(22):2716-24.
- (6) Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS et al. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother* 1997 May;31(5):543-8.
- (7) Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992 October;45(10):1045-51.
- (8) Janknegt R. www.sojaonline.nl. 2000.
- (9) Janknegt R. www.informatrix.nl. 2004.
- (10) Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001 October 16;135(8 Pt 2):703-10.
- (11) Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Assessing care of vulnerable elders: methods for developing quality indicators. *Ann Intern Med* 2001 October 16;135(8 Pt 2):647-52.
- (12) Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med* 2001 October 16;135(8 Pt 2):642-6.
- (13) Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006 March 27;166(6):605-9.
- (14) CBO. Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling - handleiding. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/hoofdstuk_5.pdf/view. 2007.
- (15) Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly : defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging* 2005;22(7):559-69.
- (16) Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 21:11-4.
- (17) Mena MA, de Yebenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006 November;5(6):759-71.

BIJLAGE I: PRESENTATIE BEOORDELINGSMODELLEN

Geriatrisering van het Farmacotherapeutisch Kompas Literatuuroverzicht beoordeling medicatie 'appropriateness'  Universitair Medisch Centrum Utrecht	Overzicht  – Doelstelling project – Methode – Bespreking literatuur beoordelingssystematieken
Doelstelling project  <u>Doel 1* deel project:</u> Ontwikkeling van beoordelingssystematiek voor de toepasbaarheid van geneesmiddelen bij ouderen welke als instrument gebruikt kan worden bij beoordeling van geneesmiddelen voor het Farmacotherapeutisch Kompas <u>Doel 2* deel project:</u> – Afbakenen relevante doelgroep en indicaties – Prioritering aangeven voor volgorde van beoordeling relevante geneesmiddelen met relevante indicatie voor ouderen – Beoordeling van 3 relevante geneesmiddelengroepen mbv toetsingsystematiek	Methode 'ontwikkeling beoordelingssystematiek'  – Literatuurstudie: • Overzicht belangrijke bestaande beoordelingsmethoden voor medicatie 'appropriateness' • Verzamelen criteria die worden gebruikt voor beoordeling geneesmiddelen – Expertpanel: • Brainstormen over belangrijke criteria • Vaststellen belangrijkste criteria
'Medication Appropriateness'  – Definitie: • Moeilijk → vaak gereduceerd tot farmacologische appropriateness – Typen 'inappropriateness': • Underprescribing • Misprescribing • Overprescribing Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? J. Schellevis, et al. Lancet 2007	Meetmethoden  – Uitgangspunt: • Patiënt • Geneesmiddel – Beoordeling van: • Proces • Uitkomst – Meetmethode: • Expliciete methode (gebaseerd op duidelijke criteria) • Impliciete methode (gebaseerd op klinisch oordeel) Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? J. Schellevis, et al. Lancet 2007

Meetmethoden: voorbeelden



- Proces
 - Voorschrijven van langwerkend benzodiazepine voor slapeloosheid gedurende 5 jaar. De dokter ontdekt dat er verhoogde valrisico is en dat de patiënt open staat voor switch naar ander middel → oordeel: inappropriaat
- Uitkomst:
 - Patiënt opgenomen i.v.m. val, patiënt gebruikt langwerkend benzodiazepine → dus inappropriaat

Appropriate prescribing in elderly people: how well can this be measured and justified? J. S. Smeets, et al, Lancet 2007

Beoordelingsstrategieën



- CFH-criteria
- Beers (1991, 1997, 2003)
- MAI
- SOJA
- InfoMatrix
- ACOVE
- Holmes

CFH-criteria



- Bepalen therapeutische waarde:
 - Werkzaamheid
 - Effectiviteit
 - Bijwerkingen
 - Ervaring
 - Toepasbaarheid
 - Gebruiksgemak
- Doelmatigheid (o.a. farmaco-economische analyse)

Beers lijst (1991)



- Statements uit literatuur gedestilleerd omtrent effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen
- Expertpanel maakt afweging over balans effectiviteit en veiligheid (Delphimethode)
- 2 lijsten:
 - Geneesmiddelen die altijd vermeden moeten worden vanwege ineffectiviteit of onnodig hoog risico voor ouderen
 - Geneesmiddelen waarvan bepaalde dosering of therapieduur niet overschreden mag worden
- Advies gericht op individuele patiënten in verpleeghuis
- Update in 1997 en 2003

Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents, MA Beers, et al, Arch Int Med, 1991

Beers lijst



- Sterke kanten:
 - Bruikbaar als hulpmiddel om geneesmiddelenlijst van patiënt kritisch te bekijken → niet als onderzoeksinstrument (zonder klinische gegevens)!
- Zwakke kanten:
 - Besluitvorming omtrent plaatsing op Beers-lijst niet altijd duidelijk
 - Amerikaanse lijst, niet bruikbaar in Nederlandse situatie (niet volledig)
 - Geen positief advies

Beers lijst



Criteria voor potentieel inappropriaat geneesmiddelgebruik, onafhankelijk van diagnose of aandoening

Geneesmiddel	Waarschuwing	Ernst (hoog - laag)
Amitriptyline	Vanwege sterk anti-cholinerge en sederende eigenschappen is dit zelden een antidepressivum van eerste keus bij ouderen	hoog
Flurazepam	Deze benzodiazepine heeft een extreem lange halfwaardetijd, waardoor het langdurig sederende werking heeft en het risico op vallen en fracturen verhoogd. Middellang- of kortwerkende benzodiazepinen hebben de voorkeur	hoog

Beers lijst 2003



- Keuze criteria:
 - Geneesmiddelen die altijd vermeden moeten worden vanwege ineffectiviteit of onnodig hoog risico voor ouderen
 - Geneesmiddelen waarvan bepaalde dosering of therapieduur niet overschreden mag worden
 - Geneesmiddelen die niet moeten worden gebruikt bij patiënten met bepaalde aandoeningen

Beers lijst 2003



- Keuze criteria:
 - Geneesmiddelen die altijd vermeden moeten worden vanwege ineffectiviteit of onnodig hoog risico voor ouderen
 - Geneesmiddelen waarvan bepaalde dosering of therapieduur niet overschreden mag worden
 - Geneesmiddelen die niet moeten worden gebruikt bij patiënten met bepaalde aandoeningen

Medication Appropriateness Index



- Ontwikkeld door Hanlon (1992):
 - Medline search naar artikelen over geneesmiddelgerelateerde problemen
 - 2 experts identificeerden belangrijke aspecten voor 'appropriate' geneesmiddelengebruik en stelden MAI samen
- Doel: beoordelen medicatie voor individuele patiënt
- Sterke kanten:
 - Goede intra- en interraterreliability (Hanlon '92)
- Zwakke kanten:
 - Tijdrovend
 - Afhankelijk van expertise beoordelaar
 - Gaat uit van medicijn, evalueert niet het beslisproces

A method for assessing drug therapy appropriateness, J Hanlon et al; J Clin Epidemiol 1993

Medication Appropriateness Index



- Is er een indicatie voor het geneesmiddel?
- Is het geneesmiddel effectief voor de indicatie?
- Is de dosering correct?
- Zijn de gegevens aanwijzingen correct?
- Zijn er klinisch relevante drug-drug interacties?
- Zijn er klinisch relevante drug-disease interacties?
- Zijn de gegevens aanwijzingen praktisch uitvoerbaar?
- Is er onnodige duplicatie met andere geneesmiddelen?
- Is de duur van de therapie acceptabel?
- Is dit geneesmiddel het goedkoopste alternatief in vergelijking met geneesmiddelen met gelijke werkzaamheid?
- Score:
 - Appropriate
 - Moderately appropriate
 - Inappropriate

A summary score for the medication appropriateness in developing and assessment of clinical properties including some validity, G P Safran; J Clin Epidemiol 1994

Medication Appropriateness Index



- Is er een indicatie voor het geneesmiddel?
- Is het geneesmiddel effectief voor de indicatie?
- Is de dosering correct?
- Zijn de gegevens aanwijzingen correct?
- Zijn er klinisch relevante drug-drug interacties?
- Zijn er klinisch relevante drug-disease interacties?
- Zijn de gegevens aanwijzingen praktisch uitvoerbaar?
- Is er onnodige duplicatie met andere geneesmiddelen?
- Is de duur van de therapie acceptabel?
- Is dit geneesmiddel het goedkoopste alternatief in vergelijking met geneesmiddelen met gelijke werkzaamheid?

A summary score for the medication appropriateness in developing and assessment of clinical properties including some validity, G P Safran; J Clin Epidemiol 1994

SOJA-methode

(System of Objectified Judgement Analysis)



- Ontwikkeld in 1988 door Steenhoek, Janknegt et al.
- Doel:
 - het rationeel kiezen van geneesmiddelen te vergemakkelijken
 - als discussiemateriaal voor gestructureerd geneesmiddelenoverleg, zoals FTO of geneesmiddelcommissies
- Criteria en wegingsfactor wisselen per geneesmiddelen groep en worden vooraf door expertpanel vastgesteld

SOJA-methode



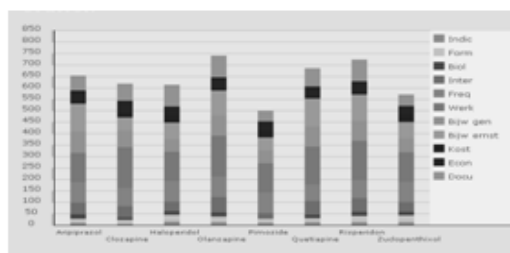
- Keuze criteria bij antipsychotica (gemiddelde weegfactor)
 - Aantal geregistreerde indicaties (15)
 - Aantal beschikbare formuleringen (30)
 - Variabiliteit in biol. beschikbaarheid (25)
 - Geneesmiddeleninteracties (85)
 - Doseringfrequentie (90)
 - Klinische effectiviteit (310)
 - Algemene bijwerkingen (110)
 - Ernstige bijwerkingen (145)
 - Kostprijs (30)
 - Farmaco-economie (65)
 - Documentatie (95)

SOJA-methode



- Keuze criteria bij antipsychotica (gemiddelde weegfactor)
 - Aantal geregistreerde indicaties (15)
 - Aantal beschikbare formuleringen (30)
 - Variabiliteit in biol. beschikbaarheid (25)
 - Geneesmiddeleninteracties (85)
 - Doseringfrequentie (90)
 - Klinische effectiviteit (310)
 - Algemene bijwerkingen (110)
 - Ernstige bijwerkingen (145)
 - Kostprijs (30)
 - Farmaco-economie (65)
 - Documentatie (95)

SOJA beoordeling Antipsychotica



www.sojonline.nl

InforMatrix keuzecriteria



- 6 hoofd criteria:
 - Effectiviteit
 - Veiligheid
 - Tolerantie
 - Gebruiksgemak
 - Toepasbaarheid
 - Kosten
- Score:
 - Weegfactor (0-10)
 - Waardering (rapportcijfer: 1-10)

ACOVE

(Assessing Care Of Vulnerable Elders, 2001)



- Doel: Analyse van Gezondheidszorgsysteem
 - Ontwikkeling Evidence-based, quality-of-care indicators
- Methode: Literatuurstudie ruim 400 kwaliteits indicatoren
 - expertpanel → 236 geselecteerd

Assessing Care of Vulnerable Elders: ACOVE Project Overview, N.S. Wenger et al. Ann Intern Med, 2001

ACOVE

(Assessing Care Of Vulnerable Elders, 2007)



- 19 Kwaliteits indicatoren voor medicatie gebruik:
 - Noteren indicatie voor geneesmiddel
 - Goede uitleg aan patiënt
 - Medicatie lijst
 - Monitoren respons op ingestelde therapie
 - Periodieke review geneesmiddelengebruik
 - Monitoren therapie en educatie bij geneesmiddelen met smalle therapeutische breedte (warfarine, digoxine, theophylline)
 - Monitoren diuretica therapie
 - Vermijden
 - geneesmiddelen met sterk anticholinerge eigenschappen
 - Barbituraten
 - Meperidine (Demerol), als Opioid Analgeticum)
 - Propoxyfeen
 - chronisch of hooggedoseerde benzodiazepinen
 - chronisch gebruik van Ketorolac
 - gebruik van spierrelaxanten
 - Monitoren nierfunctie en kalium bij patiënten met ACE-remmers
 - Behandelen ijzertekorten met lage dosis (per oraal)
 - Voorlichting geven over potentiële levensgevaarlijkheid bij chronisch paracetamolgebruik
 - NSAID's en Aspirine → richtlijnen wanneer maagprotectie

Quality Indicators for Appropriate Medication Use in Vulnerable Elders, E. Knight Ann Intern Med, 2007

ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders, 2007)

- 19 Kwaliteits indicatoren voor medicatie gebruik:
 - Noteren indicatie voor geneesmiddel
 - Goede uitleg aan patiënt
 - Medicatie lijst
 - Monitoren respons op ingestelde therapie
 - Periodieke review geneesmiddelengebruik
 - Monitoren therapie en educatie bij geneesmiddelen met smalle therapeutische marge (warfarine, digoxine, theophylline)
 - Monitoren diuretische therapie
 - Vermijd
 - geneesmiddelen met sterk anticholinergische eigenschappen
 - Barbituraten
 - Meprobide (Demerol, als Opioid Analgeticum)
 - Propoxyfeen
 - chronisch of hoogdosiseerend benzodiazepinen
 - chronisch gebruik van Ketorolac
 - gebruik van sedatievallen
 - Monitoren nierfunctie en kalium bij patiënten met ACE-remmers
 - Behandel ijzerebrek anemie met lage dosis (per oraal)
 - Voorlichting geven over potentiële levertoxiciteit bij chronisch paracetamolgebruik
 - NSAID's en Aspirine → richtlijnen wanneer maatregelen

Quality Indicators for Appropriate Medication Use in Vulnerable Elders. *El. Wright J Am Geriatr Soc*, 2007

Holmes

Reconsidering Medication Appropriateness for patients. *Am J Geriatr Soc*, 1998; 46: 602-608

Vergelijkend onderzoek

- Studie opzet: Vergelijking 3 methoden ter beoordeling medication appropriateness: Beers, MAI en Polypharmacy
- 196 patiënten, >65 jaar met >5 geneesmiddelen

Sehman MA, et al. Correlation and Concordance between measures of medication prescribing quality. *Medical Care* 45(12):1711-1717, Jan 2007

Discussie

- Criteria:
 - In diverse modellen verschillende criteria gekozen
 - Modellen ontwikkeld voor verschillende doeleinden
 - Beers: verbodslijst (globaal: effectiviteit en veiligheid)
 - SOJA / InforMatrix / CFH-criteria: kritisch beoordeling geneesmiddel in formulariumcommissie
 - MAI: beoordeling medicatie bij individuele patiënt, met inachtneming andere patiëntfactoren (comorbiditeit, polyfarmacie)
- Wegingsmethode:
 - Appropriate / Inappropriate
 - Gewogen score
 - Rangschikken keuzecriteria in volgorde van belangrijkheid
- Duidelijke vraagstelling is belangrijk:
 - Welke overwegingen zijn relevant voor een goede farmacotherapiekeuze bij de oudere kwetsbare patiënt

Voorstel criteria

- CFH-criteria toegepast bij ouderen
 - Werkzaamheid
 - Effectiviteit
 - Bijwerkingen
 - Enabling
 - Toepasbaarheid
 - Gebruiksgemak
- Specifieke criteria bij ouderen:
 - Farmacokinetiek (biologische beschikbaarheid)
 - Verminderde nierfunctie
 - Verminderde leverklaring
 - Verdelingsvolume
 - Interacties
 - Polyfarmacie
 - Comorbiditeit
 - Time until benefit
 - Therapie doel

Voorstel wegingsfactor

- Rangschikking naar belangrijkheid

→ uiteindelijk zal evidence verzameld moeten worden, waarna expertpanel afweging van voor en nadelen maakt en tot advies komt (evidence- en practice based)

BIJLAGE II: PILOTSTUDIE GENEESMIDDELENBEOORDELING

CRITERIUM	HALOPERIDOL	OLANZAPINE
Werkingsmechanisme	Butyrofenonderivaat met antipsychotische en geringe sederende werking. ❖ Blokkeert zowel dopaminerge als α_1-adrenerge receptoren ❖ Blokkeert vermoedelijk ook de dopaminereceptoren in de chemoreceptor trigger-zone. ❖ Sterke centraal antidopaminerge en een zwakke centraal anticholinerge werking Voor de meeste patiënten met een delier gaat de voorkeur uit naar haloperidol vanwege de minimale anticholinerge en hypotensieve effecten. Echter extrapyramidale bijwerkingen worden veelvuldig gezien bij het gebruik van haloperidol	Olanzapine is een AP met een brede werkzaamheid/daadkracht, werkt op zowel de positieve als negatieve symptomen van schizofrenie, minder kans op EPS dan klassieke AP en minder verstoring van prolactine spiegels, olanzapine wordt meestal goed verdragen <i>→Olanzapine, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, JT Callaghan, Clin Pharmacokinet 1999 Sept; 37 (3):177-193</i>
Werkzaamheid	Haloperidol is eerste keus in behandeling van delier. Maar haloperidol wordt frequent geassocieerd met EPS, sedatie en cognitieve verandering. Atypische AP zoals olanzapine, risperidon en quetiapine laten minder bijwerkingen (sedatie, EPS) zien en betere efficacy in de behandeling van een delier en zijn effectief en worden goed getolereerd bij delier. (<i>Schwartz and Masand, 2002</i>)	
Graad evidence	B/C (CBO level of evidence)	B/C (CBO level of evidence)
NNT		
Time until benefit		
Effectiviteit	Zie tabel 2	Zie tabel 3 ❖ Grotere werkzaamheid op de negatieve symptomen ❖ werkzaamheid bij therapieresistente patiënten (en patiënten die op clozapine agranulocytose ontwikkelden) ❖ Casus (David K, 2001) <i>83 jaar oude mevrouw wordt behandeld voor urineweginfectie, ze heeft geen psychische stoornis in haar verleden. Laat symptomen zien van een delier. Wordt behandeld met 0.5 mg 2dd en verhoogd tot 1 mg 2dd haloperidol. Hierbij ontwikkeld mevr. Dystonische reactie en verscheidene keren nekspasmen. Haloperidol therapie wordt gestaakt, suggestie therapie met Olanzapine 2,5 mg elke nacht. De mevrouw reageert goed op de AP; geen EPS</i>
Bijwerkingen	Bij hoge dosering neg werkzaamheid op neg symptomen	❖ weinig extrapyramidale bijwerkingen ❖ geringere kans op exacerbatie van psychose dan met haloperidol en aanwijzingen dat minder patiënten de behandeling stopten (! In onderzoek haloperidol hoog gedoseerd)

CRITERIUM	HALOPERIDOL	OLANZAPINE
	ARTIKEL: Miyaji ❖ Sedatie: 19 per 95 patiënten ❖ EPS 13 per 95 patiënten ❖ Verhoging CK: 4 per 95 ❖ Hypothermie: 1 per 95 ❖ Leverfunctiestoornissen: 1 per 95 ❖ CVA: 1 per 95 1B-tekst: ❖ CZS, ❖ GI-symptomen, ❖ endocriene bijwerkingen (hypoglycemie, SIADH, prolactinestijging) ❖ Cardiovasculaire bijwerkingen (verlenging van QT-interval, tachycardie en hypotensie) ❖ Zeldzaam: overgevoeligheid, Leverfunctiestoornissen, milde agranulocytose en trombopenie	❖ meer gewichtstoename dan bij kl AP ❖ Risico op ontwikkelen delier (→ Solomons, 2000) Meest gemelde bijwerking in patiënten > 70 jr (n=691) in postmarketing onderzoek: ❖ sedatie (33.1 per 1000 pt maanden), ❖ verwardheid (21,5 per 1000 pt maanden), ❖ vallen (19.9 per 1000 pt maanden) ❖ EPS hogere incidentie bij ouderen (GEEN getallen gemeld) → <i>The pharmacovigilance of olanzapine: results of post-marketing surveillance study on 8858 patients in England, Biswas et al, J Psychopharmacol 2001: 15(4): 265-71</i> Zie ook tabel in 1B-tekst
Aantal	LAREB: in 75+ populatie: AE: 13 SAE: 7	LAREB: in 75+ populatie: AE: 6 SAE: 6
EPS	Regelmatig	Zelden
CVAE's	Niet gemeld in studies naar haldol bij delier	Niet gemeld in studies naar olanzapine bij delier
QTc-verlenging	+ (1B-tekst) ECG-veranderingen (QT-verlenging) en aritmieën voornamelijk bij bestaande cardiovasculaire pathologie; comediatie met invloed op het hart; cardiale gevoeligheid zoals bij ouderen, hypokaliëmie en grote fysieke inspanning → <i>Sharma, Torsades des points associated with intravenous haloperidol in critically ill patients.</i>	+ (1B-tekst) (relatief weinig verlenging, Madhusoonan)
Metabool		Hyperglycemie frequentie 0.075% (0.013% voor clozapine) → <i>Hyperglycemia associated with antipsychotic treatment in a multicenter drug safety project. Kropp S, et al. Pharmacopsychiatry. 2004 Mar;37 Suppl 1:S79-83</i> Clozapine, olanzapine and risperidone were significantly associated with glucose intolerance. In contrast, chlorpromazine and haloperidol were not associated with glucose intolerance. → <i>Glucose intolerance with atypical antipsychotics; Hedenmalm K; Drug Saf. 2002;25(15):1107-16.</i> Neutropenie (5 van de 122.265 patiënten) → <i>Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. S. Stubner et al, Pharmacopsychiatry. 2004 Mar;37 Suppl 1:S70-8</i> Sexuele dysfunctie: Frequency haloperidol (38.1%) and olanzapine (35.3%) → <i>Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects</i>



CRITERIUM	HALOPERIDOL	OLANZAPINE
		<i>in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. Bobes J, J Sex Marital Ther. 2003 Mar-Apr;29(2):125-47</i> Gewichtstoename: (mogelijk iets minder ernstig bij ouderen, Madhusoonan) Pancreatitis → <i>Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. Koller EA, Pharmacotherapy. 2003 Sep;23(9):1123-30</i>
Overig	Hypothermie → hypothermia following antipsychotic drug use, R.J. van Marum et al, Eur J Clin Pharm 2007 Jun;63(6):627-31 <i>Er zijn meldingen gemaakt van plotselinge dood bij het gebruik van haloperidol</i>	Hypothermie Vasculitis → olanzapine-induced vasculitis, MK Duggal. Am J Geriatr Pharmacother 2005;Mar 3(1):21-4 Tardieve dyskinesia: Beschreven Leverfunctiestoornissen Insulten 0,9% Orthostatische hypotensie Priapisme
Specifieke voorzorgsmaatregelen	De beste remedie bij ouderen om bijwerkingen te voorkomen is een zo laag mogelijke dosering toepassen. Atypische AP hebben minder bijwerkingen, maar zijn nog weinig onderzocht.	Het is belangrijk dat er rekening wordt gehouden met een delier, wanneer oudere mensen een acute verandering hebben in gedrag of cognitie. (david K, 2001)
Toepasbaarheid	❖ Profylactische dosering ter voorkoming van delier na een operatie is niet werkzaam, maar wel effectief bij het verminderen van de ernst en lengte van een delier. (Kalisvaart) ❖ Door de anticholinerge eigenschappen zijn AP uit de groep fenothiazinen en thioxanthenen bij ouderen niet geïndiceerd. Er moet dus een keus worden gemaakt uit butyrofenonen, difenylbutylaminen of de overige atypische AP → Geriatrisch formularium	Olanzapine i.m. komt vooralsnog alleen in aanmerking bij patiënten die op gebruik van klassieke antipsychotica hebben gereageerd met acute dystonie
Receptorprofielen	Blokkeert zowel dopaminerge als α_1 -adrenerge receptoren en vermoedelijk ook de dopaminereceptoren in de chemoreceptor trigger-zone. Heeft een sterke centraal antidopaminerge en een zwakke centraal anticholinerge werking	blokkerende werking op receptoren voor serotonine (o.a. $-5\text{-HT}_{2A/2C}$ en 5-HT_3), dopamine ($D_{1t/m5}$), muscarine ($m_{1t/m5}$), adrenerge (α_1) en histamine (H_1).
Receptoraffiniteiten (Het (beweeglijke brein. AJM Loonen) (hoe lager het getal, des te hoger de receptoraffiniteit)	$D_1 - 210$ $D_2 - 0.7$ $D_3 - 2$ $D_4 - 3$ $D_5 - 27$ $5\text{-HT}_{2A} - 45$ $M_1 - >1500$	$D_1 - 31$ $D_2 - 11$ $D_3 - 49$ $D_4 - 27$ $D_5 - -$ $5\text{-HT}_{2A} - 4$ $M_1 - 1.9$

CRITERIUM		HALOPERIDOL	OLANZAPINE
Farmacokinetiek (volgens FK)	Biologische beschikbaarheid	oraal 60% door first-pass-effect.	Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piek plasma-concentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.
	T _{max}	oraal 2-6 uur, i.m. 10-20 min., i.m. depotpreparaat 6-7 dagen	oraal 5-8 uur; i.m. 15-45 min
	Verdelingsvolume	7,9 l/kg	
	Plasma-eiwitbinding	92%	93%
	Metabolisering	in de lever tot inactieve metabolieten	in de lever via CYP1A2 en CYP2D6 tot minder actieve metabolieten Er is geen statistisch verschil gevonden in kinetiek tussen gezonde patiënten en patiënten met een leverafwijking/gestoorde leverfunctie. Vetpercentage heeft geen invloed op de farmacokinetiek (algemeen)
	Eliminatie	vnl. met de urine	via de nieren (60%)
	Halfwaardetijd	12-40 uur	30 uur, bij leverfunctiestoornissen en bij ouderen tot 50 uur. → <i>Olanzapine, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, JT Callaghan, Clin Pharmacokinet 1999 Sept; 37 (3):177-193</i> → <i>Madhusoonan</i> De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur), en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). http://www.hulp.gids.nl/medicijnen/medicijnsoorten/olanzapine.htm
Variabiliteit in biologische beschikbaarheid			
Renale klaring			Niet van invloed op plasmaspiegel → <i>Olanzapine, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, JT Callaghan, Clin Pharmacokinet 1999 Sept; 37 (3):177-193</i>
Geregistreerde indicaties		❖ Psychosen ❖ Manie ❖ Symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwindig en onrust ❖ Tics en choreatische bewegingen ❖ Kortdurende behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door matige prikkeling indien andere middelen falen of gecontra-indiceerd zijn	❖ Schizofrenie (acute fase en onderhoud) ❖ Matig tot ernstig manische episode ❖ Preventie recidief manische episode
Contra-indicaties		❖ Overgevoeligheid ❖ Depressie van CZS tgv alcohol of geneesmiddelen ❖ Comateuze toestand ❖ Laesie van basale ganglia	❖ Nauwe kamerhoek glaucoom ❖ Overgevoeligheid voor bestanddelen ❖ Voor antipsychotica met sterke α-adrenoceptorblokkerende eigenschappen zijn ouderen gevoeliger (orthostatische hypotensie) en vormen cardiovasculaire stoornissen, afhankelijk van de ernst, reden tot terughoudendheid dan wel een contra-indicatie. ❖ Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen zijn relatieve contra-indicaties vanwege het gevaar van cumulatie. Dosisaanpassing kan dan zinvol zijn.

CRITERIUM	HALOPERIDOL	OLANZAPINE
Interacties	Haloperidol potentieert de werking van hypnotica en analgetica. Versterkt de werking van alcohol. Gelijktijdig gebruik met andere antipsychotica, lithium, antidepressiva en antiparkinsonmiddelen verhoogt het risico op tardieve dyskinesie In combinatie met methyldopa is versterkt effect van haloperidol op CZS waargenomen. Haloperidol kan de anti-parkinsonseffecten van levodopa tegengaan. Bij gelijktijdig gebruik met andere antipsychotica zeer zelden: grandmal convulsies In een studie wordt beschreven dat haloperidol in combinatie met een benzodiazepine een afname laat zien in extrapiramidale bijwerkingen (Menza MA, 1988)	1B-tekst Inductie van CYP1A2 → inductie van metabolisme van olanzapine: roken, carbamazepine, Inhibitie van CYP1A2 → remming van metabolisme van olanzapine: fluvoxamine, ciproxin Carbamazepine induceert CYP1A2 → 44% toename in klaring (mgl ook omeprazol en rifampicine) → Madhusoonan Lithium(?) EPS voornamelijk ouderen hebben een hoger risico (→Tuglu)
Gebruiksgemak		
Toedieningsvorm	Druppelvloeistof 2 mg/ml; 15 ml. Conserveermiddel in druppelvloeistof: methylparahydroxybenzoaat. Injectievloeistof 5 mg/ml; ampul 1 ml. Tablet 1 mg, 5 mg, 10 mg. (decanoaat) Injectievloeistof 'Depot' 50 mg/ml; ampul 1 ml, 3 ml. Injectievloeistof 'Depot' 100 mg/ml; ampul 1 ml. Haloperidol Tabletten [Diverse fabrikanten] Tablet 1 mg, 5 mg.	Poeder voor injectievloeistof 10 mg. Tablet, omhuld 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg. Tablet, orodispergeerbaar 'Velotab' 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg. De orodispergeerbare tabletten bevatten natriummethylparahydroxybenzoaat en natriumpropylparahydroxybenzoaat.
Toedieningsfrequentie	1-3dd	1-2dd



Tabel 2

ARTIKEL		N =	LEEFTIJD	EFFECTIVITEIT	SAFETY
Miyaji, 2007	Risperidon	93	73	Geen verschil in effectiviteit	Risico op overlijden tijdens delier: 3.2% Incidentie AE's: 6.5 %
	Haloperidol	95	73		Risico op overlijden tijdens delier: 2.1% Incidentie AE's: 31.4%
	Haloperidol iv/im	61	69 (p=0.0108)		Risico op overlijden tijdens delier: 13.1% (p=0.0058) Incidentie AE's: 32.8% (p=0.0001) Meest voorkomende AE's: sedatie, EPS
Kalisvaart, 2005	Haloperidol	212	78.7	Ernst delier: 14.4 Duur delier:5.4 Duur opname:17.1	Geen bijwerkingen gemeld. In beide groepen Barnes Akathisia Scale 0
	Placebo	218	79.6 (NS)	Ernst delier: 18.4 Duur delier: 11.8 Duur opname: 22.6 (p<0.0001 voor alle waarden)	
Han, 2004	Haloperidol	12	66.5	Geen verschil in effectiviteit snelheid van optreden effect 4.22 dagen	Geen bijwerkingen gemeld
	Risperidon	12	65.6	snelheid van optreden effect 4.17 dagen	
Liu, 2004	Haloperidol	36	49.9	Herstel bij 100% Gem. behandelduur 7,9 dagen, Max. dagdosis: 1,0-10,0 mg (gem 4,25mg/dag)	Geen bijwerkingen gemeld
	Risperidon	41	67.9 (p0.000)	Herstel bij 95% Gem. behandelduur 7,2 dagen, Max. dagdosis: 0,5-4,0 mg (gem 1,17mg/dag)	
Lonergan, 2007	Haloperidol Olanzapine Risperidon Quetiapine	Geen bewijs van verschil in effect tussen low-dose haloperidol en atypische antipsycotica (olanzapine en risperidon). Incidentie van adverse effects gelijk.			

1. S. Miyaji, Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007. Jun 61(3):275-82
2. KJ. Kalisvaart, Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005 Oct; 53(10):1658-66
3. CS. Han, A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004 Jul-Aug; 45(4):297-301
4. CY. Liu, Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2004. May; 19(3):165-168
5. E. Lonergan, Antipsychotics for delirium. *The Cochrane Collaboration*, 2007, issue 3

Tabel 3

ARTIKEL		N =	LEEFTIJD	EFFECTIVITEIT	SAFETY
Sipahimalani 1998	Olanzapine	11	63.5	Piekrespons: 6.8 Gem dagdosis: 8.2 mg	Geen bijwerkingen gemeld
	Haloperidol	11	64.5	Piekrespons: 7.2 Gem. dagdosis: 5.1 mg	3 patiënten met EPS, 2 patiënten met sedatie
Madhusoodanan 2001	Olanzapine		Review	Weinig bewijs voor effectiviteit olanzapine bij delier	Lage incidentie van serious adverse events Gemeld: gewichtstoename, QTc-verlenging, lipidenstoornis, Orthostatische hypotensie, agranulocytose (2 patiënten)
Kryzhanovskaya 2006	Olanzapine	1184	Review Oudere patiënten met dementie	<i>Olanzapine voor gebruik bij dementie. Geen informatie over effectiviteit bij delier.</i>	Mortaliteit: 3.5% Geen verschil in mortaliteit tussen olanzapine en risperdal/typische antipsychotica Risicofactoren: leeftijd >80jr, sedatie, benzodiazepinegebruik,
	Placebo	478			Mortaliteit: 1.5% (p=0.024)
Breitbart 2001	Olanzapine	79	60jr (kankerpatiënten)	Gemiddelde dagdosis: 3.0-4.6-6.3mg (dag1-dag3-dag 4-7) Respons na 7 dgn: 75% Multivariate analyse toont predictor voor slechte respons: leeftijd >70 jaar Respons na 7 dgn pt>70 jr 42% (<70 jr 93%)	Sedatie bij 30% vd patiënten. Dosisreductie was nodig bij 8 patiënten
Kim 2001	Olanzapine	20	45.8 jr NB: 11 leukemiet	DRS verbeterde 20 → 9.3 Gemiddelde dagdosis 5.9mg Max respons na 3.8 dag	Geen bijwerkingen gemeld
Lonergan, 2007	Haloperidol Olanzapine Risperidon Quetiapine	Geen bewijs van verschil in effect tussen low-dose haloperidol en atypische antipsychotica (olanzapine en risperidon). Incidentie van adverse effects gelijk.			
Solomons 2000	Olanzapine	58	Ongeveer 75 jr	<i>Effectief bij 60.3%, effectiviteit bij dementiepatiënten juist hoger.</i> NB: Patiënten in instelling met langdurig antipsychoticagebruik, voor schizofrenie/dementie	7 ptn ontwikkelen delier. Dit gebeurde niet bij startdosis 1,25 mg. 5 ptn EPS 4 ptn sufheid

1. A Siphimalani, Olanzapine in the treatment of delirium, Psychosomatics, 1998; 39: 422-430
2. S. Madhusoodanan, Use of Olanzapine for elderly patients with psychotic disorders: a review. Annal of Clinical psychiatry 2001; 13 (4): 201-213
3. L. Kryzhanovskaya, A review of treatment-emergent Adverse Events during Olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. J Clinical Psychiatry 2006; 67 (6): 933-945
4. W. Breitbart, An open trial of Olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. Psychosomatics 2002; 43(3): 175-182
5. K. Kim, An open pilot trial of Olanzapine for delirium in the Korean population. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2001; 55: 515-519
6. E. Lonergan, Antipsychotics for delirium. The Cochrane Collaboration, 2007, issue 3
7. K Solomons, Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. Can J Psychiatry 2000;45:151-155

VRAGENLIJST: (1) RELEVANTIE VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK / (2) BEOORDELINGSMODEL

CRITERIUM	NIET BELANGRIJK ZEER BELANGRIJK
INDICATIE	
1. Is er registratie op de (hoofd)indicatie aanwezig?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. Is er binnen de professionele behandelrichtlijnen informatie of advies over dit geneesmiddel voor toepassing bij de geriatrische patiënt?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
WERKZAAMHEID/EFFECTIVITEIT	
3. Is er evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de geriatrische populatie?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Is er evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Zijn er gegevens aanwezig over number needed to treat voor toepassing bij de geriatrische patiënt?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Zijn er gegevens aanwezig over time until benefit voor toepassing bij de geriatrische patiënt?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
BIJWERKINGEN	
Algemeen	
7. Zijn er gegevens over effecten op mobiliteit en valrisico ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
8. Zijn er gegevens over effecten op cognitie ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9. Zijn er gegevens over effecten op incontinentie ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
10. Zijn er gegevens aanwezig over number needed to harm voor toepassing bij de geriatrische patiënt?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Farmacokinetische beoordeling	
11. Geeft een eventueel aanwezige lange halfwaardetijd (t_{1/2}) aanleiding tot cumulatie?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
12. Is de plasmaspiegel afhankelijk van de nierfunctie ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

VRAGENLIJST: (1) RELEVANTIE VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK / (2) BEOORDELINGSMODEL

CRITERIUM	niet belangrijk	zeer belangrijk
13. Heeft het geneesmiddel een hoge (>90%) eiwitbinding ?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
14. Is het geneesmiddel hydrofiel ?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
15. Is het geneesmiddel lipofiel ?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
16. Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd via polymorfe CYP-enzymen ?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
17. Is er sprake van remming van CYP-enzymen (interactiepotentieel)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
18. Is er sprake van inductie van CYP-enzymen (interactiepotentieel)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
Farmacodynamische beoordeling		
19. Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
20. Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (binding aan histaminereceptor)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
21. Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (binding aan α -receptor)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
22. Heeft het geneesmiddel bloeddrukverhogende effecten?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
23. Induceert het geneesmiddel bewegingsstoornissen (binding aan D ₂ -receptor)?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
24. Is er sprake van bloedingrisico's bij toepassing van het geneesmiddel?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
25. Is er een verhoogde kans op obstipatie bij toepassing van dit geneesmiddel?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10

TOEPASBAARHEID

26. Zijn er geneesmiddelinteracties te verwachten?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10
27. Zijn er specifieke drug-disease interacties te verwachten?	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10

VRAGENLIJST: (1) RELEVANTIE VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK / (2) BEOORDELINGSMODEL

CRITERIUM	niet belangrijk	zeer belangrijk
28. Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
29. Is de doseringsfrequentie > 2dd?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
30. Is het geneesmiddel gebruiksvriendelijk ?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

ERVARING

31. Is er ruime ervaring opgedaan met het geneesmiddel in de bij de oudere populatie?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

OVERIGE VRAGEN:

1. Zijn er aspecten die u gemist heeft in bovenstaande vragenlijst, die van belang zijn voor het beoordelen van de geschiktheid van een geneesmiddel voor een kwetsbare oudere patiënt?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Heeft u overige opmerkingen?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Utrecht, 16-01-2008

Geachte Collega,

Het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) is een belangrijke gids op het gebied van geneesmiddeleninformatie en geneesmiddelenkeuze. In het huidige FK zijn op dit moment onvoldoende handvatten aanwezig voor het maken van verantwoorde geneesmiddelenkeuzes bij kwetsbare ouderen. Door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de redactie van het FK is aangegeven dat verdere "geriatisering" van het FK wenselijk is.

Een projectgroep bestaande uit medewerkers van de afdelingen Geriatrie van het UMC Utrecht en de Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische PatiëntenZorg van de Rijksuniversiteit Groningen heeft van het CVZ de opdracht gekregen een beoordelingsmethodiek voor geneesmiddelenkeuze bij kwetsbare ouderen te ontwikkelen. Met deze beoordelingssystematiek moeten de voor- en nadelen van individuele geneesmiddelen bij gebruik door kwetsbare ouderen vastgesteld kunnen worden. Op basis van deze gegevens dient voor iedere geneesmiddelengroep duidelijk gemaakt te kunnen worden welk preparaat bij ouderen de voorkeur verdient en welk preparaat als minder veilig of effectief moet worden beschouwd. Het te ontwikkelen beoordelingsinstrument moet in opzet aansluiten bij het model dat wordt gebruikt in de CFH-commissie ter beoordeling van geneesmiddelen.

De projectgroep heeft op basis van literatuur en praktijkgegevens een aantal criteria opgesteld die belangrijk geacht worden bij het beoordelen van geneesmiddel toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

Projectleiding:

UMC Utrecht
Tel. 088 – 755 8280

Dr. R.J. van Marum
Klinisch Geriater / Klinisch
Farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen Internist
Geriater / Klinisch
Farmacoloog

RuGroningen
Tel. 050 – 363 7576

Dr. E.N. van Roon
Ziekenhuisapotheker /
Klinisch Farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers
Ziekenhuisapotheker /
Klinisch Farmacoloog

Voor de verdere ontwikkeling van het beoordelingsmodel zijn wij geïnteresseerd in de mening van een groep "experts". U wordt door ons beschouwd als deskundig op het gebied van geneesmiddelenprescriptie bij ouderen. Vanuit die deskundigheid willen wij uw hulp vragen.

Als bijlage zijn twee vragenlijsten toegevoegd, waarbij we u willen vragen antwoord te geven op de volgende vragen:

- 1) Hoe relevant acht u de beschreven criteria in uw dagelijkse praktijk voor uw geneesmiddelkeuze bij de kwetsbare oudere patiënt? (vragenlijst 1)
- 2) Hoe relevant acht u de beschreven criteria voor een beoordelingsmethode voor het vaststellen van de theoretische bruikbaarheid van een medicament bij de kwetsbare oudere patiënt? (vragenlijst 2)

De relevantie per criterium kunt u aangeven door een score toe te kennen op een schaal van 1 tot 10 (1 = niet belangrijk en 10 = zeer belangrijk). Aan het einde van de

vragenlijst worden suggesties gevraagd voor aanvullende items en is er ruimte voor overige opmerkingen.

Wij zouden het zeer op prijs stellen wanneer u tijd vrij zou willen maken voor het invullen van de vragenlijsten. Het invullen neemt ongeveer 15 minuten in beslag. Wilt u hierbij uw naam op de vragenlijst vermelden, zodat we u eventueel voor toelichting kunnen benaderen?

De ingevulde vragenlijst kunt u voor 1 februari 2008 retourneren in de bijgevoegde antwoordenvolp. Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Voor vragen kunt u contact opnemen met Lucia van der Veen, apotheker-onderzoeker (0513-685689 / lucia.van.der.veen@tjongerschans.nl) of Marieke Huisman, arts-onderzoeker (088-7558389 / m.huisman-baron@umcutrecht.nl)

Namens de projectgroep:

- 0 Dr. R.J. van Marum, Klinisch Geriater - Klinisch farmacoloog
- 0 Dr. P.A.F. Jansen, Internist-Geriater - Klinisch farmacoloog
- 0 Dr. E.N. van Roon, Ziekenhuisapotheker - Klinisch farmacoloog
- 0 Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, Ziekenhuisapotheker - Klinisch farmacoloog

Geriatrisering
Farmacotherapeutisch
Kompas

Projectleiding:

UMC Utrecht
Tel. 088 – 755 8280

Dr. R.J. van Marum
Klinisch Geriater / Klinisch
Farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen Internist
Geriater / Klinisch
Farmacoloog

RuGroningen
Tel. 050 – 363 7576

Dr. E.N. van Roon
Ziekenhuisapotheker /
Klinisch Farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers
Ziekenhuisapotheker /
Klinisch Farmacoloog

BIJLAGE IV: BEOORDELINGSMODEL

Effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymstelsel)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringfrequentie
- Toedieningsvorm

BIJLAGE V: HANDLEIDING BEOORDELINGSMODEL

Adequate geneesmiddelkeuze voor kwetsbare ouderen

Model ter beoordeling van geneesmiddelen voor gebruik door kwetsbare oudere patiënten; aanvulling op document: 'CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde' Farmacotherapeutisch Kompas.

1. Inleiding:

De Commissie Farmaceutische Hulp beoordeelt geneesmiddelen met als doel het bepalen van de plaats van elk geneesmiddel ten opzichte van andere geneesmiddelen in de vorm van een CFH-advies, gericht op de voorschrijvers. Daarnaast brengt de CFH advies uit over geneesmiddelvergoedingen. Bij de beoordeling van geneesmiddelen staat het bepalen van de therapeutische waarde centraal. Het advies dat wordt gegeven is gericht op de algemene populatie. Om het geneesmiddel te beoordelen voor een specifieke patiëntengroep, zullen voor die populatie relevante omstandigheden gewogen moeten worden. Bij het bepalen van de therapeutische waarde voor de kwetsbare oudere patiënt, kan het beoordelingsmodel zoals beschreven in deze handleiding worden gebruikt. Dit kan worden gebruikt als aanvulling op het gebruikelijke farmacotherapeutisch rapport. Daarom worden de de CFH-criteria aangehouden als 'containerbegrippen', specifiek uitgewerkt voor kwetsbare ouderen. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie. In de volgende paragrafen wordt een uitwerking van de beoordelingscriteria voor geneesmiddelen voor de kwetsbare oudere patiënt beschreven, zoals opgesteld door een projectgroep van het UMC Utrecht en de Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische PatiëntenZorg van de Rijksuniversiteit Groningen. Algemene informatie over de farmacotherapie bij ouderen is opgenomen in een apart hoofdstuk in het Farmacotherapeutisch Kompas. Opgemerkt dient te worden dat de standaarddosering DDD, niet van toepassing kan zijn bij de kwetsbare ouderen.

2. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde wordt bepaald aan de hand van een aantal relevante eigenschappen van het geneesmiddel. De CFH gebruikt hiervoor de volgende criteria:

- Werkzaamheid
- Effectiviteit
- Bijwerkingen
- Ervaring
- Toepasbaarheid
- Gebruiksgemak

Deze criteria zullen in paragraaf 4 worden uitgewerkt voor de kwetsbare oudere patiënt. Hierbij worden de criteria werkzaamheid en effectiviteit in één paragraaf besproken. Het criterium toepasbaarheid wordt door de CFH gebruikt om aan te geven voor welk deel van de populatie een geneesmiddel geschikt is. Niet ieder geneesmiddel voor de behandeling van een specifieke

aandoening is namelijk toepasbaar bij alle patiënten met deze aandoening. Het beoordelingsmodel, zoals in dit document beschreven, wordt gebruikt om de toepasbaarheid bij ouderen vast te stellen. De toepasbaarheid bij kwetsbare ouderen is daarom de conclusie van dit beoordelingsmodel en geen apart beoordelingscriterium bij het bepalen van de therapeutische waarde bij kwetsbare oudere patiënten.

3. De vergelijkende behandeling en de indicatie

Voor het bepalen van de therapeutische waarde dient het geneesmiddel voor een bepaalde indicatie vergeleken te worden met de standaardbehandeling. Bij het beoordelen van geneesmiddelen voor oudere patiënten gaat het om de indicatie waarvoor in kwetsbare ouderen het geneesmiddel het meest frequent wordt voorgeschreven. Dit zal voor aanvang van het beoordelingsproces door de projectgroep worden vastgesteld. Hierbij kunnen problemen optreden wanneer het geneesmiddel niet is geregistreerd voor het indicatiegebied waarin het voor ouderen frequent wordt voorgeschreven, er is dan sprake van off-label voorschrijven. Het NHG schrijft in de richtlijn “off-label” voorschrijven dat off-label gebruik van geneesmiddelen verantwoord is indien dat geneesmiddel voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake indien het middel wordt geadviseerd op basis van een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn. Het kiezen van een off-label indicatie in het kader van beoordeling van geneesmiddelen voor het Farmacotherapeutisch Kompas is daarom alleen geoorloofd wanneer deze gekozen wordt op basis van een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn. Bij het bepalen van de vergelijkende behandeling (referentiegeneesmiddel) zal in principe de behandeling van eerste keuze in de algemene populatie gehanteerd worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van richtlijnen (NHG, CBO, LTA) en richtlijnen van beroepsgroepen binnen de orde van specialisten.

4. Beoordelingscriteria voor de therapeutische waarde bij de kwetsbare oudere patiënt.

De CFH-criteria ter beoordeling van de therapeutische waarde worden uitgewerkt voor de plaatsbepaling van geneesmiddelen voor de kwetsbare oudere patiënt. Werkzaamheid / effectiviteit, bijwerkingen, ervaring en gebruiksgemak worden hier besproken.

4.1 Werkzaamheid / effectiviteit

Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek resulteert in een therapeutisch effect. Vaak wordt dit gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst. Onder effectiviteit wordt meer verstaan dan alleen de werkzaamheid. Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van harde eindpunten, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.

Deze twee CFH-criteria worden in één paragraaf ‘Effectiviteit’ beschreven, omdat indien gegevens beschikbaar zijn alleen de effectiviteit zal worden besproken, wanneer hierover geen gegevens zijn zullen gegevens over werkzaamheid worden beschreven. Indien ook deze niet beschikbaar zijn zal het advies gebaseerd worden op theoretische overwegingen en extrapolatie van gegevens uit

algemene populatie en praktische ervaring. Extrapolatie is risicovol, maar soms is dit wel 'the best available evidence'.

Als eerste is het belangrijk om evidence te verzamelen over effectiviteit op relevante, meetbare eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt. Wanneer de effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt niet is onderzocht, kan worden overwogen evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie te gebruiken. Ook is gebruik van intermediaire parameters te overwegen.

Verdere gegevens die de conclusie kunnen ondersteunen zijn gegevens over *number needed to treat* (NNT) bij de kwetsbare oudere patiënt. Daarnaast is het belangrijk gegevens over *time until benefit* (TUB) te verzamelen, dit is vooral relevant wanneer een geneesmiddel ter preventie wordt voorgeschreven. Wanneer geneesmiddelen die worden gebruikt ter preventie een lange TUB hebben, wordt het beoogde behandel-effect soms niet bereikt. Soms echter is TUB verrassend kort, en mag het geneesmiddel ook de kwetsbare oudere patiënten niet onthouden worden.

4.2 Veiligheid

Bij kwetsbare oudere patiënten, bij wie vaak co-morbiditeit en polyfarmacie wordt gezien, is het belangrijk om te overwegen of het geneesmiddel potentiële geneesmiddelinteracties of contra-indicaties kent. Hierbij moet bijvoorbeeld worden gedacht aan het metabolisme van het geneesmiddel; is er sprake van remming of inductie van CYP-enzymen (dit zegt iets over het interactiepotentieel)? De klinische consequenties hiervan kunnen respectievelijk zijn een toegenomen farmacologisch effect met eventueel toxiciteit dan wel een afgenomen farmacologisch effect wegens het uitblijven van de vorming van een actieve metaboliet bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen. Het geneesmiddel is dan minder breed inzetbaar en gezien de veel voorkomende polyfarmacie bij ouderen minder gewenst.

Het is van belang te kijken of het bijwerkingenprofiel voor de kwetsbare oudere populatie is beschreven. Hierbij wordt gelet op effecten op de 'geriatric giants' (valrisico, fractuurincidentie en cognitie). De projectgroep benoemt de belangrijke relevante bijwerkingen, waar mogelijk worden deze in maat en getal uitgedrukt in bijvoorbeeld incidentiecijfer of number needed to harm (NNH).

Wanneer er geen specifieke gegevens zijn over gerapporteerde bijwerkingen van een geneesmiddel bij de oudere patiënt, zal op basis van theoretische overwegingen een verwacht bijwerkingenpatroon worden opgesteld. Hierbij worden zowel farmacokinetische als farmacodynamische aspecten betrokken.

Farmacokinetische beoordeling

Hierbij dienen verschillende aspecten te worden beschreven:

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie? Bij kwetsbare ouderen is vaak de nierfunctie verslechterd, met als gevolg verhoogde of verlaagde serumspiegels, welke potentieel leiden tot toxiciteit danwel tot verminderde werkzaamheid.
- Het is van belang te weten of het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte heeft. Juist bij kwetsbare ouderen, met een wankel evenwicht kunnen bij een kleine verandering in

de homeostase toxiciteit of juist onderdosering optreden, wat beide ongewenst is. Een middel met smalle therapeutische breedte heeft niet de voorkeur, maar indien er geen alternatief is, zal het kunnen worden voorgeschreven indien een goede 'monitoring' is gewaarborgd.

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? Deze komen tot stand door binding aan de muscarinereceptor. Belangrijke symptomen zijn achteruitgang van cognitie, droge mond, verwardheid en urineretentie. Uit de literatuur is bekend dat deze symptomen bij ouderen relatief vaak optreden en relatief onschuldige bijwerkingen aanleiding kunnen geven tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Een droge mond kan bijvoorbeeld de eetlust verminderen, spraak bemoeilijken en aanleiding geven tot luchtweginfecties.
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? Dit wordt o.a. veroorzaakt door binding aan histaminereceptor (H_1). Hierdoor kan het risico op valincidenten worden verhoogd.
- Heeft het geneesmiddel orthostatistische effecten? Dit wordt veroorzaakt door binding aan de α -receptor. Ook hierdoor wordt de kans op valincidenten verhoogd.
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? Hieronder wordt verstaan: achteruitgang van mobiliteit met verhoging van valrisico en fractuurincidentie door bijvoorbeeld extrapiramidale verschijnselen, sufheid of orthostatistische hypotensie. De extrapiramidale verschijnselen worden veroorzaakt door antidopaminerge effecten. Bekend is dat oudere patiënten hiervoor gevoeliger zijn, er zijn aanwijzingen dat dit wordt veroorzaakt door afname van het aantal dopaminereceptoren in het nigrostriatale systeem bij het normale verouderingsproces.
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? Hierbij moet zowel worden gedacht aan een toegenomen bloedingsrisico als tromboserisico. Het risico op onder andere maag- en hersenbloedingen neemt toe. Kwetsbare ouderen behoren tot de risicogroep die eerder bloedingen ontwikkelt.
- Zijn er gegevens over invloed op cognitie? Dit is een belangrijk item bij oudere patiënten, omdat het algemeen functioneren en de zelfstandigheid hiermee in het gedrang komen.
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? Dit kan plaatsvinden door remming van het hongergevoel, smaakverandering of maagbezwaren. Aangezien veel ouderen al in een slechte voedingstoestand verkeren, kan een lichte vermindering van eetlust al leiden tot ondervoeding en daarmee achteruitgang van kwaliteit van leven en verminderd herstel.

4.3 Ervaring

Het is van belang dat er voldoende ervaring met het geneesmiddel is opgedaan bij de oudere populatie. Om de betrouwbaarheid van de effectiviteitsdata in te kunnen schatten is het van belang te weten hoe groot de onderzoekspopulaties geweest zijn. Wanneer het gaat om veiligheid is het van belang dat het geneesmiddel vaak is voorgeschreven, met name om zeldzame bijwerkingen op te sporen. Het CFH hanteert normen voor ervaring, deze zijn voor de oudere populatie niet bruikbaar, omdat het een kleinere populatie is en dus niet snel 100.000 voorschriften of 20.000 patiëntjaren

zullen zijn. Via de GI Peilingen zijn er gegevens beschikbaar hoe vaak een bepaald geneesmiddel per jaar bij ouderen wordt voorgeschreven. In combinatie met de datum van registratie kan zo een inschatting gemaakt worden van de ervaring die er is met het geneesmiddel bij oudere patiënten. Een belangrijke vraag is of er registratie op de gekozen hoofdindicatie aanwezig is. Wanneer dit niet het geval is, is er sprake van off-label gebruik van het geneesmiddel. Zoals in paragraaf 3 staat beschreven kan deze indicatie in deze context alleen gekozen worden indien er een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn aan ten grondslag ligt. Indien er een geneesmiddel met gelijke effectiviteit en veiligheid bestaat dat wel is geregistreerd voor de hoofdindicatie, heeft dat geneesmiddel de voorkeur. Belangrijk is welk advies door de professionele behandelrichtlijnen (NHG-standaard, CBO-richtlijnen en richtlijnen opgesteld door specialistische beroepsverenigingen) wordt gegeven voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

4.4 Gebruiksgemak

Uit onderzoek zijn er aanwijzingen dat doseringsfrequentie een belangrijke marker van therapietrouw is. Hierbij geldt dat hoe lager de doseringsfrequentie des te hoger de therapietrouw en dus het behandel-effect. Voor oudere mensen geldt daarnaast dat de toedieningsvorm van speciaal belang is, omdat ze door problemen met de fijne motoriek en slikstoornissen sommige tabletten / capsules niet in kunnen nemen. Vooral voor patiënten in verpleeghuissetting is het van belang dat geneesmiddelen in oplosbare of suspendeerbare vorm beschikbaar zijn, omdat een aanzienlijke groep slikproblemen heeft.

BIJLAGE VI: WERKPLAN

Werkplan voor de beoordeling van geneesmiddelengroepen: antipsychotica

Doel van het werkplan: een duidelijke beschrijving van de keuzes die zijn gemaakt voor de beoordeling van geneesmiddelen, zoals afbakening van indicatie, geneesmiddelenkeuze en zoekstrategie.

Stap 1: Afbakenen relevante indicaties door projectgroep en klankbordgroep

Antipsychotica worden bij ouderen het meest frequent voorgeschreven voor de indicatie BPSD 'Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia' en delirium. Deze indicatie wijkt af van de indicatie die wordt gebruikt voor de beoordeling van antipsychotica door de CFH voor het Farmacotherapeutisch Kompas.

Stap 2: Keuze geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen;
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen uitgave van het College voor zorgverzekeringen) in leeftijdscategorie >70 jaar (paragraaf 1.2);
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen / -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben).

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Als maat voor de frequentie van het gebruik van geneesmiddelen door ouderen kunnen verschillende maten gehanteerd worden. Vaak wordt DDD (defined daily dose) gebruikt. Deze maat is vastgesteld door de World Health Organization om verschillende toedieningsvormen met elkaar te kunnen vergelijken. Er is een inschatting gemaakt van de gemiddelde dagelijkse dosis, wanneer het geneesmiddel wordt ingezet voor de hoofdindicatie. Hierbij wordt uitgegaan van een onderhoudsbehandeling van volwassenen. De gemiddelde dosering bij ouderen ligt vaak veel lager, zodat geen goede schatting van het aantal gebruikers in een bepaalde leeftijdscategorie wordt verkregen. Ook het aantal voorschriften is geen goede maat, omdat per voorschrift verschillende hoeveelheden en sterktes afgegeven kunnen zijn. Daarom wordt als maat het 'aantal gebruikers' genomen. Een gebruiker is gedefinieerd als een patiënt die gedurende een kalenderjaar minstens één voorschrift voor het betreffende geneesmiddel heeft ontvangen (GIPdatabank, uitgave van het College voor zorgverzekeringen).

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van antipsychotica bij gebruikers >70 jaar in Nederland (2007)

Antipsychotica	GIPeilingen Aantal gebruikers 2007 Patiënten >70 jaar (1 = 1)	GIPeilingen DDD's 2007 Patiënten >70 jaar (1 = 1000)
Haloperidol	31.365	541
Pipamperon	12.047	376
Risperidon	8.871	437
Olanzapine	4.392	646
Quetiapine	3.675	166
Zuclopentixol	2.805	145
Clozapine	1.355	48
Pimozide	727	98
Perfenazine	654	53
Penfluridol	649	62
Sulpiride	590	24
Flupentixol	340	46
Periciazine	260	19
Broomperidol	205	24
Aripiprazol	177	34
Chloorprotixeen	145	5
Flufenazine	141	82
Tiapride	130	19
Chloorpromazine	89	1
Fluspirileen	77	8
Sertindol	4	0
Paliperidon	0	0
Totaal aantal voorschriften	65.082	3.633

(vetgedrukte geneesmiddelen worden beoordeeld)

Door de expertgroep wordt besloten dat alle atypische antipsychotica worden beoordeeld en veel voorgeschreven klassieke antipsychotica. Daarnaast is besloten paliperidon in dit rapport op te nemen. Paliperidon is pas sinds 2007 op de markt, daarom zijn de prescriptiecijfers laag. Paliperidon is een actieve metaboliet van risperidon en wordt daarom toch opgenomen in de selectie. Als referentiegeneesmiddel wordt haloperidol gekozen, omdat dit zowel in de CBO-richtlijn als in de NHG-standaard als het voorkeursgeneesmiddel wordt benoemd.

Stap 3: Selectie van artikelen op titel en samenvatting

Inclusiecriteria

- Artikel in Nederlands, Engels of Duits.
- Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels.
- Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Exclusiecriteria

- Wanneer de kwetsbare oudere patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse, wordt dit artikel geëxcludeerd van het onderzoek.
- Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven.

Stap 4: Opstellen zoekstrategie

Keuze databases: Cochrane, Pubmed en EMBASE
Zoeken vanaf: 1966
Zoeken tot : April 2008

Per geneesmiddel zullen eerst mbv 1B-tekst, Farmacotherapeutisch Kompas en naslagwerken (Stockley, Martindale) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel al worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht.

In de literatuursearch worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (vastgesteld bij stap 1). Er wordt dus alleen evidence voor effectiviteit gezocht voor de specifieke indicatie die is vastgesteld in stap 1.

Aan de hand van PICO worden trefwoorden bepaald. Daarna wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, dementia, BPSD, agitation, behavioral symptoms, delirium
Interventie: Naam geneesmiddel
Comparison: Referentiegeneesmiddel: haloperidol
Outcome: Eindpunt (afhankelijk van indicatie): gedragsschalen

Vraagstelling

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en de gouden standaard op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oudere patiënten?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND *haloperidol* (TITLE/ABSTRACT) AND *indicatie* AND (elderly OR aged OR geriatrics)
De volgende limits worden toegepast: randomised control trial (RCT), meta-analyse, review, clinical trial; humans
- *Geneesmiddelgroep* (MeSH) AND elderly LIMIT: meta-analysis

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt de literatuursearch niet beperkt tot een specifieke indicatie.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oudere patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oudere patiënten dan bij jongere patiënten?

- *Geneesmiddelgroep* (MeSH, indien aanwezig) AND (*adverse drug reaction* OR *adverse drug event*) LIMIT: RCT, clinical trial, meta-analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics

Stap 5: Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Stap 6: Beoordelen kwaliteit van de literatuur

We kiezen onderzoeken die zijn gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften. Hiermee is redelijke kwaliteit gewaarborgd. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur rondom effectiviteit vindt plaats met de 'CBO level of evidence' (tabel 2). Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

Tabel 2: CBO 'Level of evidence'

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Voor het beantwoorden van de vraagstelling over veiligheid zullen waarschijnlijk geen gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar zijn (CBO level of evidence A1 of A2), maar zal het oordeel gebaseerd worden op cohortstudies en case-control studies (CBO level of evidence B). Dit is nu de hoogste level of evidence. Hierbij wordt een studie verricht in kwetsbare ouderen beschouwd als belangrijker evidence dan onderzoek verricht in de algemene populatie.

Stap 7: Overzichtelijk weergeven van resultaten

Er zal per geneesmiddelgroep een rapport worden opgesteld door de projectgroep met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel per geneesmiddel op basis van de gevonden literatuur. De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies worden apart in een kader toegevoegd. Op basis hiervan kunnen de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken worden. Deze afweging vindt plaats door discussie in de beoordelingscommissie van geneesmiddelen voor ouderen. Per geneesmiddel zal uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

Daarnaast zal een paragraaf 'Ouderen' aan algemene inleidende tekst van gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas worden opgesteld. Hierin worden onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oudere patiënt.

BIJLAGE X: HOOFDINDICATIES PER GENEESMIDDELGROEP VOOR KWETSBARE OUDERE PATIENTEN

GENEESMIDDELGROEP		BELANGRIJKE INDICATIE VOOR KWETSBARE OUDERE PATIENTEN
CZS (psychische aandoeningen)		
Benzodiazepinen		Slaapstoornissen Angst
Antipsychotica		Delier BPSD
Antidepressiva	Tricyclische antidepressiva (TCA)	Depressieve stoornis met vitale kenmerken Angst Neuropatische pijn
	SSRI	Depressieve stoornis met vitale kenmerken Angst Neuropatische pijn
CZS (neurologische aandoeningen)		
Anti-epileptica		Neuropatische pijn
Middelen bij neurodegeneratieve ziekten: dopamine-agonisten		M. Parkinson
Triptanen		Migraine
Bloed		
IJzerpreparaten		Anemie door ijzergebrek
Vitamine D		Fractuurpreventie
Lipidenverlagende middelen	Statines	Primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit
	Fibraten	Primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit
Anticoagulantia	Heparine	Trombose profylaxe / behandeling
	Coumarinederivaten	Boezemfibrilleren Trombo-embolische processen



Trombocytenaggregatieremmers		CVA
Hematopoëtische groeifactoren		Anemie bij chronische nierinsufficiëntie
Tractus circulatorius		
Diuretica	Lisdiuretica	Hartfalen
	Thiazidediuretica	Hypertensie
	Kaliumsparende diuretica + aldosteronantagonist	Hartfalen
B-receptorblokkerende sympathicolytica		Hartfalen Angina pectoris Boezemfibrilleren Hypertensie
Calciumantagonisten	Dihydropyridinen	Hypertensie
	Overig	Angina pectoris
ACE-remmers		Hypertensie Hartfalen
AT II - antagonisten		Hypertensie Hartfalen
Nitraten		Angina pectoris
Antihypotensiva		Orthostatische hypotensie
Selectieve α-blokkerende sympaticolytica		Hypertensie
Tractus digestivus		
Antacida		Klachten veroorzaakt door hyperaciditeit (oa zuurbranden of dyspeptische klachten)
H ₂ -receptorantagonisten		Dyspeptische klachten
Protonpompremmers		Gastro-oesophageale refluxklachten Preventie van ulcera



Mucosaprotectiva			Maagklachten (ulcuslijden, refluxoesofagitis)
Spasmolytica			Spasmen van het maag-darmkanaal / IBS
Anti-emetica	Fenothiazinen (dopamine-antagonisten)		Misselijkheid en braken
		5-HT ₃ -receptorantagonisten	Misselijkheid en braken (post-operatief of –chemotherapie)
Laxantia			Obstipatie
Antidiarrhoica			Chronische diarree
Middelen bij chronische darmontsteking	5-aminosalicylzuur	Colitis ulcerosa	
	Glucocortcoïden	M. Crohn	
	Immunosuppressiva		
Tractus respiratorius			
Sympathicomimetica			COPD
			Astma
Parasympaticolytica			COPD
			Astma
Corticosteroïden			COPD
			Astma
Tractus uropoëticus			
Mictie-stoornissen	Urine-incontinentie	Oestrogenen	Urogenitale atrofie
		Spasmolytica	Urge- en gemengde incontinentie
	Urine-retentie	Selectieve α ₁ -receptorblokkers	Symptomatische behandeling van mictieklachten door benigne prostaathyperplasie (BPH)
		5-α ₁ -reductase-remmers	Matige tot ernstige symptomen van BPH
		Parasympathicomimetica	Blaasatonie (bijv. neurogene oorzaak)
Middelen bij erectiele dysfunctie		Fosfodiësterase-(type 5)-remmers	Erectiele dysfunctie met intacte innervatie



Middelen bij vaginale aandoeningen → geen relevante geneesmiddelengroepen		
Middelen bij huidaandoeningen → geen relevante geneesmiddelengroepen		
Middelen bij KNO aandoeningen → geen relevante geneesmiddelengroepen		
Ophtalmologica → geen relevante geneesmiddelengroepen		
Middelen bij infectieziekten		
Antimicrobiële middelen	Penicilline	Infecties
	Cefalosporine	
	Tetracyclines	
	Quinolonen	
Hormonen en stofwisseling		
Geslachtshormonen	Androgenen	Primair hypogonadisme Hypopituïtarisme
	Oestrogenen	Incontinentie Urineweginfectie
Sulfonylureumderivaten		DM (indien met leefstijl maatregelen onvoldoende regulatie wordt bereikt)
Thiazolidinederivaten		DM met overgewicht
Calciumregulerende middelen: Bisfosfonaten		Osteoporose
Analgetica		
Prostaglandinesynthetase-remmers		Artrose
Opioïden		Pijn, onvoldoende behandeld door niet-opioïde pijnstillers
Vitamines en mineralen		
Calcium		Als supplement bij osteoporose
Magnesium		Magnesiumdeficiëntie
Overig		
Antihistaminica		Jeuk





BIJLAGE VIII: LITERATUURSTUDIE 'ADVERSE DRUG REACTIONS'

Overzicht van wereldwijd en in Nederland uitgevoerde studies naar incidentie van ADR-gerelateerde ziekenhuisopnames.

- In 2002 verscheen een meta-analyse van Beijer et al.¹ die het percentage ADR gerelateerde ziekenhuisopnames in de literatuur bestudeerde. Het percentage ziekenhuisopnames ten gevolge van ADR's varieerde wereldwijd van 0,2% tot 41,3%. Opvallend was dat in kleine studies relatief hoge percentages ADR gerelateerde ziekenhuisopnames werden gevonden. Een subgroep analyse toonde dat patiënten ouder dan 65 jaar een viermaal hogere kans hebben op een ziekenhuisopname ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen. Negen geneesmiddelgroepen werden verantwoordelijk gehouden voor ziekenhuisopnames, die mogelijk te voorkomen waren geweest: cardiovasculaire geneesmiddelen (38 studies), NSAID's en analgetica (30 studies), antipsychotica (23 studies), antibiotica (23 studies), antidiabetica (12 studies), oncolytica (8 studies), diuretica (20 studies), anticoagulantia (19 studies) en corticosteroïden (6 studies).
- Van der Kraaij² bestudeerde 105 patiënten (65+) opgenomen op een afdeling Interne Geneeskunde. waarvan bij 15 patiënten (14,7%) de opname werd veroorzaakt door een geneesmiddelbijwerking, met name diuretica waren hiervoor verantwoordelijk. Tijdens opname werden de meeste bijwerkingen veroorzaakt door antimicrobiële middelen.
- In een observationele, cross-sectionele studie van Manesse et al.³ werden 106 oudere patiënten opgenomen op een afdeling Interne geneeskunde (General medical ward) geïncubeerd. Bij 25 (24%) patiënten werd een ernstige bijwerking leidend tot ziekenhuisopname gevonden. Er wordt niet beschreven welke geneesmiddelen hiervoor verantwoordelijk zijn. Als risico-indicatoren voor een ADR-gerelateerde ziekenhuisopname werden gevonden: een valincident voor opname, gastro-intestinaal bloedverlies, hematurie en het gebruik van 3 of meer geneesmiddelen.
- Van der Hooft et al.⁴ voerden in 2001 een onderzoek uit op nationaal niveau. Alle acute, niet geplande ziekenhuisopnames in Nederlandse ziekenhuizen (n=668 714) werden geïncubeerd. De geneesmiddelen die het meest frequent met een ADR-gerelateerde ziekenhuisopname werden geassocieerd waren: anticoagulantia (n=2185), oncolytica en immunosuppressiva (n=1809), diuretica (n=979), insuline en bloedglucoseverlagende middelen (n=541), trombocytenaggregatieremmers (n=509), antirheumatica (n=496).
- In Nederland werd recent het HARM-onderzoek⁵ uitgevoerd. De frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames was 2,4% van alle ziekenhuisopnames en 5,6% van de acute opnames. Patiënten ouder dan 65 jaar hadden een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddel gerelateerde opnames ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar. De geneesmiddelen die de meeste problemen veroorzaakte waren trombocyten-aggregatieremmers, anticoagulantia, NSAIDs, antipsychotica, antidiabetica en corticosteroïden.

- De wereldwijd meest gebruikte 'verbodsjijst' met geneesmiddelen voor oudere patiënten werd opgesteld door Beers⁶ in 1991. Dertien Amerikaanse experts bereikten consensus over een aantal geneesmiddelen die bij oudere patiënten een verhoogd risico op bijwerkingen veroorzaken. Zij stelden dat deze geneesmiddelen niet gebruikt zouden moeten worden bij ouderen. Deze lijst bevatten de volgende geneesmiddelengroepen: sedativa-hypnotica, antidepressiva, antipsychotica, antihypertensiva, NSAID's, orale bloedglucoseverlagende middelen, analgetica, geneesmiddelen voor de behandeling van dementie, trombocytenaggregatieremmers, antihistaminica, antibiotica, decongestiva, ijzersupplementen, spierverslappers, gastro-intestinale spasmolytica, anti-emetica.
- Jaarlijks publiceert het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project informatie van het College voor zorgverzekeringen over de frequentie waarmee geneesmiddelen worden voorgeschreven in de gehele populatie (GIPeilingen⁷):

Top 25: aantal gebruikers in 2006

1 = 1 miljoen

Werkzame stof (Merknaam)	Indicatiegebied	Gebruikers	% Man
1 diclofenac (Voltaren®)	artritis, pijnstillers	1,455	45%
2 amoxicilline (Clamoxyl®)	infecties, antibioticum	1,138	44%
3 omeprazol (Losec®)	maagklachten	0,947	41%
4 doxycycline (Vibramycin®)	infecties, antibioticum	0,924	40%
5 ibuprofen (Brufen®)	pijnstillers	0,886	41%
6 metoprolol (Seloken®)	hartfalen, hypertensie	0,862	45%
7 amoxicilline & clavulaanzuur (Augmentin®)	infecties, antibioticum	0,752	47%
8 salbutamol (Ventolin®)	astma & COPD	0,706	47%
9 oxazepam (Seresta®)	angst, slaapstoornis	0,666	30%
10 acetylsalicylzuur	trombose, infarct	0,657	54%
11 simvastatine (Zocor®)	verhoogd cholesterol	0,656	51%
12 codeïne	hoest & verkoudheid	0,580	35%
13 hydrocortison & ureum (Calmurid®)	eczeem	0,561	43%
14 fusidinezuur (Fucidin®)	huidinfecties	0,555	45%
15 triamcinolon	eczeem, psoriasis	0,542	41%
16 temazepam (Normison®)	slaapstoornis	0,518	32%
17 naproxen (Naprovite®)	pijnstillers	0,516	37%
18 carbasalaatcalcium (Ascal-cardio®)	hartfalen, trombose	0,506	53%
19 nitrofurantoïne (Furabid®)	urinewegsinfecties	0,497	5%
20 pantoprazol (Pantozol®)	maagklachten	0,486	42%
21 atorvastatine (Lipitor®)	verhoogd cholesterol	0,481	56%
22 fusidinezuur (Fucithalmic®)	ooginfecties	0,464	44%
23 hydrochloorthiazide	diureticum	0,456	36%
24 metformine (Glucophage®)	diabetes	0,454	48%
25 macrogol & electrolyten (Movicolon®)	laxantium	0,427	36%

Bron: GIP / College voor zorgverzekeringen

REFERENTIES

1. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002 April;24(2):46-54.
2. Van Kraaij DJ, Haagsma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994 May;44(5):166-73.
3. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000 January;29(1):35-9.
4. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van GK, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006;29(2):161-8.
5. A.Leendertse, Patricia MLA van den Bemt, Prof.Dr.Toine CG Egberts. Hospital Admissions related to medication (HARM); een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames. 2006.
6. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991 September;151(9):1825-32.
7. GIPeilingen 2006, Ontwikkelingen genees- en hulpmiddelengebruik; Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) / College voor zorgverzekeringen. Diemen, oktober 2007, nr. 28

BIJLAGE IX: PRIORITERING

Gezien het grote aantal geneesmiddelengroepen moet voorafgaand aan het beoordelingsproces worden vastgesteld in welke volgorde de geneesmiddelengroepen zullen worden geanalyseerd. Om praktische redenen wordt ervoor gekozen om bij de indeling van de geneesmiddelengroepen vast te houden aan de indeling van het Farmacotherapeutisch Kompas. Er moet worden vastgesteld welke geneesmiddelengroepen geschikt zijn voor beoordeling. Het doel van de analyse met behulp van het ontwikkelde beoordelingsmodel is het vaststellen welk geneesmiddel binnen een groep de voorkeur verdient bij de kwetsbare oudere patiënt en welke geneesmiddelen binnen de groep beter niet kunnen worden voorgeschreven. Daarom worden alleen die geneesmiddelengroepen beoordeeld, waarbinnen meerdere geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme bestaan. Vervolgens is beoordeeld of de geneesmiddelengroep relevant is voor de kwetsbare oudere populatie (voorbeeld: anticonceptie is niet relevant voor de kwetsbare oudere populatie). Ook bepaalde specialistische medicatie - bijvoorbeeld cytostatica - heeft geen hoge prioriteit. Crèmes en zalven worden buiten beschouwing gelaten. Combinatiepreparaten worden niet apart beoordeeld. Indien één van de componenten wordt afgekeurd door het beoordelingsmodel, wordt ook het combinatiepreparaat ontraden.

De prioritering van de lijst met geselecteerde geneesmiddelen is tot stand gekomen op basis van literatuurstudie en een enquête onder voorschrijvers. De criteria die hierbij een belangrijke rol spelen zijn de frequentie en ernst van bijwerkingen. Tevens speelt een rol of het geneesmiddel veel wordt gebruikt door ouderen. In de literatuur wordt gezocht of het geneesmiddel als risicomiddel wordt genoemd in bijvoorbeeld het HARM rapport en het HARM-wrestlingrapport. Hieraan werd toegevoegd dat geneesmiddelen met een afwijkende hoofdindicatie bij de oudere patiënt ook voorrang zullen krijgen bij de beoordeling.

Er worden 3 categorieën gevormd:

- I. Met voorrang beoordelen
- II. Wel beoordelen; geen prioriteit
- III. Niet beoordelen (niet vermeld in tabel)

PRIORITERING

I Met voorrang beoordelen	II Wel beoordelen; geen prioriteit
Benzodiazepinen Antipsychotica Antidepressiva • Tricyclische antidepressiva (TCA's) • Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) Antihypertensiva • β-receptorblokkerende sympathicolytica • Calciumantagonisten (dihydropyridinen, overig) • ACE-remmers • ATII antagonisten • Nitraten • Overige middelen Middelen bij mictiestoornissen • Urine-incontinentie (oestrogenen, spasmolytica) • Urineretentie (Selectieve α_1-receptorblok-kers, 5-α_1-reductase-remmers, parasymphaticomimetica) Opioiden Laxantia Antidiabetica • Sulfonylureumderivaten • Thiazolidinederivaten Lipidenverlagende middelen • Statines • Fibraten Anticoagulantia • Heparines (incl LMWH, fondaparinux) • Coumarinderivaten en directe trombineremmers • Trombocyten aggregatie remmers Diuretica • Lisdiuretica • Thiazidediuretica • Kaliumsparende diuretica Prostaglandinesynthetaseremmers – NSAID's	Bisfosfonaten Vitamine D Anti-epileptica Middelen bij neurodegeneratieve ziekten Triptanen Antihistaminica IJzerpreparaten Trombocytenaggregatieremmers Hematopoëtische groeifactoren Antihypotensiva Selectieve α-blokkerende sympathicolytica Antacida H₂-receptorantagonisten Protonpompremmers Mucosaprotectiva Spasmolytica (parasymphaticolytica, musculotropes spasmolytica) Anti-emetica (fenothiazinen, 5-HT₃-receptorantagonisten) Antidiarrhoica Middelen bij chronische darmontsteking Symphaticomimetica Parasymphaticolytica Corticosteroïden Antimicrobiële middelen (penicilline, cefalosporine, tetracycline, quinolonen) Fosfodiësterase-(type 5)-remmers Geslachtshormonen (androgenen, oestrogenen) Calcium (oraal) Magnesium (oraal)

BIJLAGE X: BIJEENKOMSTEN BEGELEIDINGSCOMMISSIE

Wie:

Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater – klinisch farmacoloog, UMCU
Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, RUG
Dr. P.A.F. Jansen, internist geriater – klinisch farmacoloog, UMCU
Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, RUG
Drs. L. van der Veen, apotheker-onderzoeker, RUG
Drs. M. Huisman-Baron, arts-onderzoeker, UMCU

Locatie:

Groningen en Utrecht

Wanneer:

1^e vrijdag van de maand, om 10.00 uur

Vrijdag	Locatie
5 oktober	Utrecht
2 november	Groningen
11 december	Utrecht
11 januari	Utrecht
1 februari	Groningen
7 maart	Groningen
4 april	Utrecht
9 mei	Groningen
4 juni	telefonisch
18 juni (extra)	Heerenveen
11 juli	Utrecht
1 augustus	Groningen

BIJLAGE XI: TIJDSPLANNING

Periode	Activiteit beoordelingssystematiek	Activiteit geneesmiddelenlijst
September 2007	❖ Opstellen plan van aanpak ❖ Kennismaken projectgroep ❖ Identificeren risicofactoren voor toename incidentie ADR obv literatuurstudie ❖ Literatuuronderzoek naar systemen voor beoordeling voor 'inappropriate' geneesmiddelengebruik	❖ Geneesmiddellenlijst volgens FK opstellen met indicatie in algemene populatie
Oktober 2007	❖ Benaderen expertpanel ❖ Organiseren brainstormsessie ❖ Criteria voor beoordeling 'appropriate' geneesmiddelengebruik bij ouderen vaststellen obv literatuur en voorleggen aan expertpanel ❖ Toetsing concept systematiek op voorbeeld geneesmiddelen	
November 2007	❖ Samenstellen expertpanel ❖ Conceptmodel opstellen en testen (pilotstudie) ❖ Begeleidende brief schrijven om conceptmodel voor te leggen aan expertpanel ❖ Opstellen classificatiesysteem ter beoordeling van literatuur (volgens CBO, WINAP, Cochrane)	❖ Opstellen criteria voor benoeming relevante hoofdindicaties bij ouderen ❖ Opstellen geneesmiddelenlijst met indicaties voor ouderen
December 2007	❖ Uitloop acties november ❖ Schrijven opzet artikel over ontwikkeling beoordelingssystematiek	❖ Geneesmiddelenlijst met indicaties voor ouderen voorleggen aan klankbordgroep (WKGf) ❖ Prioritering geneesmiddelengroepen voor beoordeling obv: ❖ Literatuurstudie (incidentie ADR's) ❖ Prescriptiecijfers (frequentie voorgeschreven middelen bij ouderen) ❖ Reacties WKGf
Januari 2008	❖ Opstellen tussenrapportage voor CVZ ❖ Optimaliseren beoordelingssystematiek	
Februari 2008	❖ Tussenrapportage CVZ afronden ❖ Toepassen beoordelingsmodel voor NSAID's ❖ Definitieve beoordelingssystematiek aan expertpanel voorleggen	

Maart 2008	❖ Toepassen beoordelingsmodel voor NSAID's ❖ Verwerken commentaar projectgroep op NSAID's
April 2008	❖ Toepassen beoordelingsmodel voor antipsychotica en ACE-remmers ❖ Verwerken commentaar projectgroep op antipsychotica en ACE-remmers
Mei 2008	❖ Schrijven overzichtsrapporten NSAID's, antipsychotica en ACE-remmers en advies voor in FK - Per geneesmiddelengroep - Per geneesmiddel (code wit, groen, oranje)
Juni 2008	❖ Voorleggen advies aan beoordelingscommissie geneesmiddelen voor ouderen ❖ Aanpassen geneesmiddelrapporten
Juli 2008	❖ Aanpassen geneesmiddelrapporten ❖ Schrijven eindrapport
Augustus 2008	❖ Eindrapportage en evaluatie bij CVZ

ANTIPSYCHOTICA

Projectgroep

Drs. L. van der Veen, apotheker - onderzoeker

Drs. M. Huisman-Baron, arts - onderzoeker

Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater - klinisch farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater - klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas']

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	5
1.1 Doel van de analyse	5
1.2 Definitie patiëntencategorie	5
1.3 Zoekstrategie	5
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	7
1.5 Definities en afkortingen	8
2. Inleiding antipsychotica	10
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	10
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	11
3. Uitgangspunten beoordeling	12
3.1 Vastellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	13
4.1 Effectiviteit	13
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt	13
A. Delirium	
B. Gedragsproblemen bij dementie	
4.2 Veiligheid	18
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	18
A. Mortaliteit	
B. Cardiovasculaire bijwerkingen	
C. Metabole ontregeling	
D. Invloed op motoriek	
4.2.2 Interactiepotentieel	27
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	27
4.2.4 Farmacokinetiek	28
4.2.5 Farmacodynamiek	28
A. Receptorbindingsprofiel	
B. Invloed op motoriek	
C. Invloed op cognitie	
4.3 Ervaring	32
4.4 Gebruiksgemak	32

5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oudere patiënten	33

6. Referenties	34

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave van geneesmiddeleigenschappen
- III. Olanzapine
- IV. Haloperidol
- V. Risperidon
- VI. Pipamperon
- VII. Quetiapine
- VIII. Zuclopentixol
- IX. Pimozide
- X. Clozapine
- XI. Aripiprazol
- XII. Paliperidon

1. Algemene inleiding

1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelenrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oudere patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oudere patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

Bij het overzicht van prescriptiecijfers wordt om praktische redenen een leeftijdsgrens van 70 jaar en ouder gehanteerd.

1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oudere patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items: werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze databases:	Cochrane, PubMed en EMBASE
Zoeken vanaf:	1966
Zoeken tot :	April 2008

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van 1B-tekst, Farmacotherapeutisch Kompas en naslagwerken (Stockley, Martindale) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht.

In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, dementia, BPSD, agitation, behavioral symptoms, delirium

Interventie: Naam geneesmiddel

Comparison: Referentiegeneesmiddel: haloperidol (hoofdstuk 3.2)

Outcome: Eindpunt (afhankelijk van indicatie): gedragsschalen

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oudere patiënt?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND *haloperidol* (TITLE/ABSTRACT) AND *indicatie* AND (elderly OR aged OR geriatrics). De volgende limits worden toegepast: randomised controlled trial (RCT), meta-analyse, review, clinical trial; humans
- *Antipsychotics* (MeSH) AND elderly LIMIT: meta-analysis

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oudere patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oudere patiënten dan bij jongere patiënten?

- *Geneesmiddelgroep* (MeSH, indien aanwezig) AND (*adverse drug reaction* OR *adverse drug event*) LIMIT: RCT, clinical trial, meta-analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oudere patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies zijn apart in een kader toegevoegd.

De uiteindelijke waardering van de gevonden publicaties vindt plaats door discussie in de commissie ter beoordeling van geneesmiddelen voor ouderen. Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen	Commissie bestaande uit 10 personen, afkomstig uit geriatrie, huisartsgeneeskunde, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, aangevuld met een deskundige op het gebied van de betreffende geneesmiddelgroep.
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Deze bestaat uit 6 personen, 2 klinisch gerieters – klinisch farmacologen, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen, 1 arts-onderzoeker en 1 apotheker-onderzoeker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaardbehandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease rating scale is in 1987 ontwikkeld door Reisberg. Het is een meetinstrument dat de ernst van gedragssymptomen in 7 clusters beoordeeld (paranoïde- en andere wanen, hallucinaties, activiteitsniveau, agressiviteit, dag-nacht-ritme, affectieve symptomen, angsten en fobieën). 25 items kunnen op een 4-puntsschaal worden beoordeeld.
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale, meet de ernst van psychopathology
BPSD	Behavioral and psychologic symptoms of dementia
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan kwaliteitsinstituut
CGI	Clinical Global Impression, meet de ernst van de klinische toestand
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) is een meetinstrument om de ernst van agitatie bij patiënten met dementie in te schatten
EPS	Extrapiramidale symptomen
FDA	Food and Drug Administration, een Amerikaanse instantie die verantwoordelijk is voor de controle van veiligheid van onder andere voedsel en geneesmiddelen.
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
HR	Hazard ratio
LTA	Landelijke transmurale afspraak
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NPI	Neuropsychiatric Inventory beoordeelt de ernst van gedragsproblemen bij patiënten met dementie en de ernst van de zorg die door de partner ervaren wordt.
OR	Odds ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief risico
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WKGF	Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie, bestaande uit 18 personen uit diverse beroepsgroepen: gerieters, ziekenhuisapothekers en verpleeghuisartsen. Deze fungeert als klankbordgroep.

2. Inleiding antipsychotica

2.1 Geneesmiddelengroep

Binnen de antipsychotica onderscheiden we de *klassieke/typische* en de *atypische* antipsychotica. Er zijn geen eenduidig omschreven criteria om beide klassen te onderscheiden en een harde definitie voor atypische antipsychotica ontbreekt. In de praktijk wordt de term atypisch gebruikt voor stoffen die minder extrapiramidale bijwerkingen zouden geven of die effectiever zouden zijn tegen negatieve symptomen.

Tot de klassieke of typische antipsychotica behoren de butyrofenonen (bv. haloperidol, pipamperon), difenylbutylaminen (bv. pimozide), fenothiazinen (bv. chloorpromazine, perfenazine) en thioxanthenen (bv. zuclopentixol). Tot de atypische antipsychotica worden gerekend: clozapine, risperidon, olanzapine, quetiapine, aripiprazol, paliperidon en sertindol.

2.2 Werkingsmechanisme

De antipsychotische werking van de klassieke antipsychotica berust waarschijnlijk op een blokkade van cerebrale dopamine (D_2) receptoren. Deze receptorblokkade treedt snel in, evenals de werking bij acute opwindingsstoestanden. Verder blokkeren antipsychotica in meer of mindere mate dopamine $_1$ -receptoren, α_1 -adrenerge, histaminerge, cholinerge en serotonerge receptoren.

De pathofysiologie van het optreden van gedragsproblemen bij dementie is nog niet opgehelderd. Er zijn diverse theorieën, waarbij de meeste theorieën uitgaan van een disbalans van diverse neurotransmittersystemen.

2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen) in leeftijdscategorie >70 jaar (paragraaf 1.2)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen / -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van antipsychotica onder gebruikers >70 jaar in Nederland in 2007

Antipsychotica	GIPeilingen Gebruikers >70 jaar 2007
Haloperidol	31.365
Pipamperon	12.047
Risperidon	8.871
Olanzapine	4.392
Quetiapine	3.675
Zuclopentixol	2.805
Clozapine	1.355
Pimozide	727
<i>Perfenacine</i>	654
<i>Penfluridol</i>	649
<i>Sulpiride</i>	590
<i>Flupentixol</i>	340
<i>Periciazine</i>	260
<i>Broomperidol</i>	205
Aripiprazol	177
<i>Chloorprotixeen</i>	145
<i>Flufenazine</i>	141
<i>Tiapride</i>	130
<i>Chloorpromazine</i>	89
<i>Fluspirileen</i>	77
<i>Sertindol</i>	4
Paliperidon	0

2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep wordt besloten dat veel voorgeschreven klassieke antipsychotica en alle atypische antipsychotica worden beoordeeld. Uitzondering hierbij wordt gevormd door sertindol, dit is wel een atypisch antipsychoticum, maar vanwege verlenging van QT-tijd en een zeer laag prescriptiecijfer wordt deze niet opgenomen in de selectie. De atypische antipsychotica paliperidon en aripiprazol worden weliswaar ook minder frequent voorgeschreven, maar zijn pas korte tijd op de Nederlandse markt verkrijgbaar en worden om die reden wel opgenomen in de selectie. Paliperidon is een actieve metaboliet van risperidon. Naar verwachting zal dit geneesmiddel in de toekomst frequent worden voorgeschreven.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.1 Vaststellen indicatie

In het Farmacotherapeutisch Kompas worden de antipsychotica beoordeeld voor de indicatie schizofrenie. Deze diagnose komt als reden voor voorschrijven van antipsychotica bij kwetsbare ouderen aanzienlijk minder voor dan de indicaties delirium en gedragsproblemen bij dementie (BPSD). Bij de beoordeling van antipsychotica voor kwetsbare ouderen wordt daarom uitgegaan van de indicaties *delirium en gedragsproblemen bij dementie*. Hierbij moet worden opgemerkt dat de term BPSD een containerbegrip is. Er kunnen verschillende gedragsproblemen onderscheiden worden: dwalen, slapeloosheid, agitatie en agressie, roepgedrag, eetstoornissen en seksuele ontremming. Steeds moet bij de beoordeling van studies worden gekeken op welke aspecten van BPSD een effect van antipsychotica wordt gezien.

Bij de behandeling van delier en BPSD spelen antipsychotica een rol naast niet-medicamenteuze maatregelen. Allereerst moet worden onderzocht of er een delier aanwezig is. In dat geval moet een lichamelijke oorzaak worden gezocht en zomogelijk behandeld. Wanneer er geen delier wordt vastgesteld en niet-medicamenteuze aanpassingen geen effect laten zien, kunnen in bepaalde gevallen antipsychotica worden toegepast: namelijk wanneer er gevaar is voor patiënt of omgeving of een te grote belasting van patiënt of familie. De gedragsproblemen ontstaan meestal na het begin van de cognitieve achteruitgang en nemen toe in de loop van de ziekteprogressie, maar kunnen in de loop van de tijd ook weer afnemen. Daarom is het belangrijk om de antipsychotica voor een beperkte tijd voor te schrijven en na bijvoorbeeld een half jaar te evalueren of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is. Bij de behandeling van een delier moet kortdurend worden behandeld, niet langer dan 1-2 weken.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

Voor zowel BPSD als delirium wordt in de richtlijnen (NHG, CBO) haloperidol als geneesmiddel van eerste keuze beschreven. Dit is tevens het antipsychoticum dat door het grootste aantal ouderen in Nederland wordt gebruikt (ruim 30.000 gebruikers per jaar in de leeftijdscategorie 70 jaar en ouder). Dit geneesmiddel wordt door de projectgroep als referentiegeneesmiddel (vergelijkende behandeling) benoemd voor de beoordeling van effectiviteit.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt

A. *Delirium*

Er zijn geen onderzoeken van goede kwaliteit naar de effectiviteit van antipsychotica voor de behandeling van het delirium verricht. De studies zijn meestal verricht in kleine patiëntenpopulaties en geen van de studies is placebo-gecontroleerd. Er zijn geen onderzoeken die het effect van haloperidol ten opzichte van placebo in de behandeling van het delirium beschrijven. In de Cochrane review ‘Antipsychotics for delirium’ uit 2007 werd de beschikbare evidence verzameld (level of evidence van de beschreven studies: B en C).¹ Geconcludeerd wordt dat het aannemelijk is dat de atypische antipsychotica olanzapine en risperidon een gelijke effectiviteit hebben in vergelijking met het klassieke antipsychoticum haloperidol. In de systematisch overzicht van Seitz wordt op basis van 14 studies geconcludeerd dat de beschikbare evidence onvoldoende is om een conclusie over effectiviteit van antipsychotica te trekken (level of evidence van de beschreven studies: B en C).² De bestudeerde geneesmiddelen (haloperidol, chloorpromazine, olanzapine, risperidon en quetiapine) toonden allen een verbetering van de delirium-symptomen, maar niet één onderzoek was placebogecontroleerd.

Conclusie: Er is beperkt bewijs (level B en C) dat haloperidol, olanzapine en risperidon effectief zijn in het verminderen van de ernst en duur van een delirium. De overige antipsychotica zijn niet systematisch onderzocht in vergelijking tot andere geneesmiddelen.

Antipsychotics for delirium, Lonergan, Cochrane Database of Systematic reviews, 2007.

There is no evidence that haloperidol in low dosage has different efficacy in comparison with the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the management of delirium or has a greater frequency of adverse drug effects than these drugs. High dose haloperidol was associated with a greater incidence of side effects, mainly parkinsonism, than the atypical antipsychotics. Low dose haloperidol may be effective in decreasing the degree and duration of delirium in post-operative patients, compared with placebo. These conclusions must be tempered by the observation that they are based on small studies of limited scope, and therefore will require further corroborating evidence before they can be translated into specific recommendation for the treatment of delirium.

Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. Seitz DP, J Clin Psychiatry. 2007 PMID: 17284125

OBJECTIVE: Antipsychotics are frequently used in the management of delirium, although there is limited information regarding the safety and efficacy of antipsychotics in treating delirium. The purpose of this study was to systematically evaluate the evidence for the efficacy and safety of antipsychotics in treating delirium. SOURCES: MEDLINE (July 1980 to July 2005) and Cochrane databases were searched for English language articles using keywords. STUDY SELECTION: Prospective studies with standardized criteria for diagnosing delirium and evaluating its severity. DATA SYNTHESIS: In total, 14 studies (9 single agent studies and 5 comparison trials) met inclusion criteria. Study medications included haloperidol, chlorpromazine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. Improvements in delirium severity were reported with all of these antipsychotic medications. No study included a placebo comparison to account for spontaneous improvements in delirium. Other methodological limitations included inadequate blinding, randomization, and handling of participant withdrawals. The improvements in delirium tended to occur soon after initiation of treatment, and most of the studies examined used relatively low doses of antipsychotic medication. Serious adverse events attributable to antipsychotic medication were uncommon in studies, although side effects were not evaluated systematically in most studies. CONCLUSION: To date, there are no published double-blind, randomized, placebo-controlled trials to establish the efficacy or safety of any antipsychotic medication in the management of delirium. There is limited evidence from

uncontrolled studies that supports the use of low-dose, short-term treatment of delirium with some antipsychotics. Further study with well-designed clinical trials is required in this area.

B. Gedragsproblemen bij dementie

Klassieke antipsychotica

De meest gebruikte behandeling, aanbevolen door de NHG en CBO-richtlijnen voor de behandeling van BPSD is het klassieke antipsychoticum haloperidol. Een meta-analyse van zeven placebogecontroleerde studies met klassieke antipsychotica bij patiënten met agitatie bij dementie laat een matige effectiviteit zien van haloperidol en thioridazine (NNT 18).³ Bij vergelijking van haloperidol en thioridazine met andere antipsychotica werd geen significant verschil in effect gevonden. In 2002 verscheen een Cochrane review die het effect van haloperidol bij agitatie in dementiepatiënten beschrijft.⁴ Voor de analyse worden vijf studies gebruikt. Het effect van haloperidol op diverse aspecten van de gedragsproblemen wordt beschreven. Alleen op het domein agressie wordt er een significante verbetering gezien. Voor overige domeinen zoals agitatie, gedrag, ‘Clinical Global Impression of Change’ en ADL werd geen evidence voor verbetering gevonden. In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in drie van de vier studies waarin haloperidol wordt vergeleken met placebo, haloperidol effectiever is dan placebo in het verminderen van agitatie, prikkelbaarheid, agressie en psychotische symptomen (NNT: 3-6).⁵

Atypische antipsychotica

In een meta-analyse waarin zestien studies werden geanalyseerd over vier verschillende atypische antipsychotica (ariprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon) werd effectiviteit van risperidon (>50% verbetering op BEHAVE-AD en CMAI) en ariprazol (significante verbetering van score op BPRS en NPI).⁶ Effectiviteit van olanzapine kon niet worden bevestigd uit de data. Voor quetiapine kon geen conclusie worden getrokken omdat de drie beschikbare studies niet met elkaar vergeleken konden worden. In de Cochrane review ‘Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer’s disease’ werd een significante verbetering van agressie gevonden met risperidon en olanzapine.⁷ Voor risperidon werd ook een significante verbetering van psychotische symptomen tijdens behandeling waargenomen.

In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in zeven van de tien studies risperidon en olanzapine effectiever zijn dan placebo in het verminderen van agressie en psychotische symptomen (NNT risperidon: 6-8; NNT olanzapine: 3-5).⁵

In een RCT met 421 dementerende patiënten werden drie atypische antipsychotica direct met elkaar vergeleken: olanzapine, quetiapine en risperidon.⁸ Er werd een significant verschil gevonden in de gemiddelde tijd tot het stoppen van de behandeling vanwege het ontbreken van effectiviteit. Patiënten die werden behandeld met olanzapine en risperidon werden gemiddeld 22.1 en 26.7 weken behandeld, terwijl de groep die werd behandeld met quetiapine en placebo gemiddeld 9.1 en 9.0 weken werden behandeld ($p=0.002$).

Klassieke versus atypische antipsychotica

In bovengenoemde studies wordt geconcludeerd dat zowel haloperidol als risperidon en olanzapine in vergelijking met placebo effectief zijn bij de behandeling van gedragsproblemen bij dementie.³⁻⁸ Echter in een directe vergelijking tussen haloperidol en risperidon werd geen statistisch significant verschil in effectiviteit gezien (BEHAVE-AD totale score na 12 weken).⁹ In een gerandomiseerde klinische studie met 58 patiënten waarin de effectiviteit van olanzapine en haloperidol op agitatie werd

vergeleken, werd gevonden dat beide antipsychotica effectief waren in de behandeling van agitatie. Er werd echter geen significant verschil tussen beide geneesmiddelen aangetoond.¹⁰

Conclusie: Er is evidence (level of evidence: A1 en A2) dat haloperidol, risperidon en olanzapine effectief zijn in de behandeling van agressie, agitatie en psychose bij dementie. In één meta-analyse wordt ook effectiviteit van aripiprazol beschreven op dezelfde domeinen. Er lijkt geen duidelijk verschil in effectiviteit te zijn tussen deze antipsychotica onderling.

A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. Schneider LS, J Am Geriatr Soc. 1990 May;38(5):553-63. PMID: 1970586

Prior qualitative literature reviews about the use of neuroleptics in dementia suggest that they are "modestly effective" in treating agitation and that no single neuroleptic is better than another. To develop a more precise concept of the clinical efficacy of neuroleptics, a metaanalytic review of the existing literature was performed. From double-blind clinical trials that compared a neuroleptic with a placebo in agitated dementia patients, P values and effect-size estimates were obtained, and were assessed by metaanalytic techniques. Results indicated that neuroleptics were significantly more effective than placebo (one-tailed $P = .004$) and had a small effect size ($r = .18$). Clinically, neuroleptic treatment changed the improvement rate in agitated dementia patients from .41 to .59 (binomial effect-size display). This indicates that 18 of 100 dementia patients benefited from neuroleptic treatment (beyond that of placebo) and is consistent with the modest efficacy described in previous qualitative reviews. In six studies comparing thioridazine with another neuroleptic, and in five studies comparing haloperidol with another neuroleptic, metaanalysis results did not show that these two medications differed significantly from the comparison medications, which is not inconsistent with the opinion that no single neuroleptic is better than another.

Haloperidol for agitation in dementia. Loneragan E; Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002852. PMID: 12076456

MAIN RESULTS: The five included trials led to the following results: 1. There was no significant improvement in agitation among haloperidol treated patients, compared with controls. 2. Aggression decreased among patients with agitated dementia treated with haloperidol; other aspects of agitation were not affected significantly in treated patients, compared with controls. 3. Although two studies showed increased dropouts due to adverse effects among haloperidol patients, there was no significant difference in dropout rates, comparing all haloperidol treated patients with controls. 4. The data were insufficient to examine response to treatment in relation to length of treatment, degree of dementia, age or sex of patients, and cause of dementia. **REVIEWER'S CONCLUSIONS:** 1. Evidence suggests that haloperidol was useful in the control of aggression, but was associated with increased side effects; there was no evidence to support the routine use of this drug for other manifestations of agitated dementia. 2. Similar dropout rates among haloperidol and placebo treated patients suggested that poorly controlled symptoms, or other factors, may be important in causing treatment discontinuation. 3. Variations in degree of dementia, dosage and length of haloperidol treatment, and in ways of assessing response to treatment suggested caution in the interpretation of reported effects of haloperidol in the management of agitated dementia. 4. The present study confirmed that haloperidol should not be used routinely to treat patients with agitated dementia. Treatment of agitated dementia with haloperidol should be individualized and patients should be monitored for side effects of therapy.

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73

14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence. These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. **METHODS:** MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria: aripiprazole (k = 3), olanzapine (k = 5), quetiapine (k = 3), and risperidone (k = 5). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. **RESULTS:** Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere. **CONCLUSIONS:** Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's Disease (review); Ballard; Cochrane Database of Systematic reviews 2006, issue 1

1. There was a significant improvement in aggression with risperidone and olanzapine treatment compared to placebo.
2. There was a significant improvement in psychosis amongst risperidone treated patients.
3. Risperidone and olanzapine treated patients had a significantly higher incidence of serious adverse cerebrovascular events (including stroke), extrapyramidal side effects and other important adverse outcomes.
4. There was a significant increase in drop-outs in risperidone (2 mg) and olanzapine (5-10 mg) treated patients.
5. The data were insufficient to examine impact upon cognitive function.

Evidence suggests that risperidone and olanzapine are useful in reducing aggression and risperidone reduces psychosis, but both are associated with serious adverse cerebrovascular events and extrapyramidal symptoms. Despite the modest efficacy, the significant increase in adverse events confirms that neither risperidone nor olanzapine should be used routinely to treat dementia patients with aggression or psychosis unless there is severe distress or risk of physical harm to those living and working with the patient. Although insufficient data were available from the considered trials, a meta-analysis of seventeen placebo controlled trials of atypical neuroleptics for the treatment of behavioural symptoms in people with dementia conducted by the Food and Drug Administration suggested a significant increase in mortality (OR 1.7). A peer-reviewed meta-analysis (Schneider 2005) of 15 placebo controlled studies (nine unpublished) found similarly increased risk in mortality (OR=1.54, 95% CI 0.004 to 0.02, p=0.01) for the atypical neuroleptics.

Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. Schneider LS N Engl J Med. 2006 Oct 12;355(15):1525-38. PMID: 17035647

BACKGROUND: Second-generation (atypical) antipsychotic drugs are widely used to treat psychosis, aggression, and agitation in patients with Alzheimer's disease, but their benefits are uncertain and concerns about safety have emerged. We assessed the effectiveness of atypical antipsychotic drugs in outpatients with Alzheimer's disease. **METHODS:** In this 42-site, double-blind, placebo-controlled trial, 421 outpatients with Alzheimer's disease and psychosis, aggression, or agitation were randomly assigned to receive olanzapine (mean dose, 5.5 mg per day), quetiapine (mean dose, 56.5 mg per day), risperidone (mean dose, 1.0 mg per day), or placebo. Doses were adjusted as needed, and patients were followed for up to 36 weeks. The main outcomes were the time from initial treatment to the discontinuation of treatment for any reason and the number of patients with at least minimal improvement on the Clinical Global Impression of Change (CGIC) scale at 12 weeks. **RESULTS:** There were no significant differences among treatments with regard to the time to the discontinuation of treatment for any reason: olanzapine (median, 8.1 weeks), quetiapine (median, 5.3 weeks), risperidone (median, 7.4 weeks), and placebo (median, 8.0 weeks) (P=0.52). The median time to the discontinuation of

treatment due to a lack of efficacy favored olanzapine (22.1 weeks) and risperidone (26.7 weeks) as compared with quetiapine (9.1 weeks) and placebo (9.0 weeks) ($P=0.002$). The time to the discontinuation of treatment due to adverse events or intolerability favored placebo. Overall, 24% of patients who received olanzapine, 16% of patients who received quetiapine, 18% of patients who received risperidone, and 5% of patients who received placebo discontinued their assigned treatment owing to intolerability ($P=0.009$). No significant differences were noted among the groups with regard to improvement on the CGIC scale. Improvement was observed in 32% of patients assigned to olanzapine, 26% of patients assigned to quetiapine, 29% of patients assigned to risperidone, and 21% of patients assigned to placebo ($P=0.22$). CONCLUSIONS: Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer's disease.

A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. De Deyn PP; Neurology. 1999 Sep 22;53(5):946-55. PMID: 10496251

OBJECTIVE: To compare effects of risperidone with placebo (efficacy and tolerability) and haloperidol (tolerability) for treating demented patients with aggression and other behavioral symptoms. METHODS: A 13-week double-blind study involving 344 patients with dementia randomly assigned to receive placebo or flexible doses (0.5 to 4 mg/d) of risperidone or haloperidol. Behavioral symptoms were assessed by the Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD), the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), and the Clinical Global Impression (CGI) scale. Tolerability assessments included the Extrapyramidal Symptom Rating Scale, sedation levels, Functional Assessment Staging, Mini-Mental State Examination, and incidence of adverse events. RESULTS: The mean dose at endpoint was 1.1 mg/d of risperidone and 1.2 mg/d of haloperidol. Although not significant, a higher percentage of patients receiving risperidone than those receiving placebo showed clinical improvement ($> \text{ or } =30\%$ reduction from baseline to endpoint in BEHAVE-AD total score) at endpoint and week 12. Reductions in the BEHAVE-AD total score were significantly greater with risperidone than with placebo at week 12. In a further analysis of aggression, the most dominant symptom in these patients, BEHAVE-AD and CMAI aggression cluster scores were significantly reduced compared with placebo at endpoint and week 12. CGI scores were also significantly reduced at endpoint and week 12. Severity of extrapyramidal symptoms with risperidone did not differ significantly from that of placebo and was less than that of haloperidol. A post hoc analysis showed significantly greater reductions in the BEHAVE-AD aggressiveness score with risperidone than haloperidol at week 12. CONCLUSION: Low-dose risperidone (mean 1.1 mg/d) was well tolerated and associated with reductions in the severity and frequency of behavioral symptoms, particularly aggression, in elderly patients with dementia.

Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. Verhey FR, Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(1):1-8. Epub 2005 Oct 21. The goal of this study was to compare the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. The subjects were 58 out-patients with dementia and agitation. After baseline assessments and, if necessary, a period of wash-out of a previous antipsychotic drug, they were randomly assigned to 5 weeks of double-blind treatment with either olanzapine or haloperidol. The first 2 weeks were used for dose titration. Subsequently, the patients received a fixed dose of either olanzapine (average dose 4.71 mg) or haloperidol (average dose 1.75 mg) from day 14 to day 35. Both olanzapine and haloperidol decreased agitation significantly (decrease in Cohen-Mansfield Agitation Inventory scores), but there was no significant difference between the two drugs. The two drugs had comparable effects on all secondary outcome measures. They were well tolerated and had a similar side-effect pattern. Our study could not demonstrate the superiority of olanzapine, compared to haloperidol, for the treatment of agitation in patients with dementia. PMID: 16244481

4.2 Veiligheid

4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

A. *Mortaliteit*

Uit enkele studies blijkt het gebruik van atypische antipsychotica geassocieerd met een verhoogde mortaliteit ten opzichte van placebo. Een niet gepubliceerde meta-analyse van 17 RCT's uitgevoerd door de FDA, waarin 5106 patiënten werden geïncludeerd, toonde een significante toename van mortaliteit met 1.6-1.7 keer in de meeste studies van olanzapine, risperidon, aripiprazol en quetiapine bij dementerende patiënten (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>). Dit wordt met name veroorzaakt door toename van overlijden door cardiale oorzaak. Deze bevinding wordt ondersteund door een meta-analyse van Schneider over vijftien RCT's.¹¹ Hierin wordt geconcludeerd dat meer patiënten zijn overleden in de groep die atypische antipsychotica (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) gebruikten (3.5%) dan in de groep controlepatiënten (2.3%) (OR 1.54 (95% BI 1.06-2.23 p=0.02)). Dit verhoogde risico werd niet gevonden voor de individuele geneesmiddelen.

In een meta-analyse (1721 patiënten uit 6 studies) uitgevoerd door Haupt werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de mortaliteit van risperidon versus placebo.¹² Mortaliteit in de risperidongroep was 4.0% en in de placebogroep 3.1% (RR1.21; 95% BI 0.71-2.06).

In een retrospectieve cohort studie naar mortaliteit bij het gebruik van klassieke en atypische antipsychotica werd een verhoogd risico op overlijden gevonden voor de eerste 30 dagen van antipsychoticagebruik bij ouderen met dementie ten opzichte van gematchte controles die geen antipsychotica gebruikten (HR 1.31; 95%BI 1.02-1.70).¹³ Dit verhoogde risico bestond ook nog na 180 dagen. Ook werd in dit onderzoek een vergelijking tussen klassieke en atypische antipsychotica beschreven. Er werd geconcludeerd dat de mortaliteit bij klassieke antipsychotica significant hoger is dan met atypische antipsychotica (Adjusted HR 1.55 95% BI 1.19-2.02). Hetzelfde resultaat wordt beschreven door Wang et al. die een retrospectieve cohortstudie uitvoerde met 22.890 patiënten ouder dan 65 jaar.¹⁴ Conventionele antipsychotica waren geassocieerd met een significant verhoogd risico op overlijden ten opzichte van atypische antipsychotica, vooral in de eerste tijd na starten van het klassieke antipsychoticum. Het relatieve risico op overlijden binnen 40 dagen na starten van klassieke antipsychotica ten opzichte van het starten van atypische antipsychotica is 1.56 (95% BI 1.37-1.78).

Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia, meta-analysis of RCT's; LS Schneider;

JAMA 2005; 294(15):1934-1943 PMID: 16234500

CONTEXT: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease and other dementia; however, concerns have arisen about the increased risk for cerebrovascular adverse events, rapid cognitive decline, and mortality with their use. OBJECTIVE: To assess the evidence for increased mortality from atypical antipsychotic drug treatment for people with dementia. DATA SOURCES: MEDLINE (1966 to April 2005), the Cochrane Controlled Trials Register (2005, Issue 1), meetings presentations (1997-2004), and information from the sponsors were searched using the terms for atypical antipsychotic drugs (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone), dementia, Alzheimer disease, and clinical trial. STUDY SELECTION: Published and unpublished randomized placebo-controlled, parallel-group clinical trials of atypical antipsychotic drugs marketed in the United States to treat patients with Alzheimer disease or dementia were selected by consensus of the authors. DATA EXTRACTION: Trials, baseline characteristics, outcomes, all-cause dropouts, and deaths were extracted by one reviewer; treatment exposure was obtained or estimated. Data were checked by a second reviewer. DATA SYNTHESIS: Fifteen trials (9 unpublished), generally 10 to 12 weeks in duration, including 16 contrasts of atypical antipsychotic drugs with placebo met criteria (aripiprazole [n = 3], olanzapine [n = 5], quetiapine [n = 3], risperidone [n = 5]). A total of 3353 patients were randomized to study drug and 1757 were randomized to placebo. Outcomes were assessed using standard methods (with random- or fixed-effects models) to calculate odds ratios (ORs) and risk differences based on patients randomized and relative risks based on total exposure to treatment. There were no differences in dropouts. Death occurred more often

among patients randomized to drugs (118 [3.5%] vs 40 [2.3%]). The OR by meta-analysis was 1.54; 95% confidence interval [CI], 1.06-2.23; $P = .02$; and risk difference was 0.01; 95% CI, 0.004-0.02; $P = .01$). Sensitivity analyses did not show evidence for differential risks for individual drugs, severity, sample selection, or diagnosis. **CONCLUSIONS:** Atypical antipsychotic drugs may be associated with a small increased risk for death compared with placebo. This risk should be considered within the context of medical need for the drugs, efficacy evidence, medical comorbidity, and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient analyses modeling survival and causes of death are needed.

Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. Haupt M; J Clin Psychopharmacol. 2006 Dec;26(6):566-70. PMID: 17110812

Agitation, aggression, and psychosis are among the most troublesome behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and impair the lives of dementia patients and their caregivers. Atypical antipsychotics have been widely prescribed to improve these BPSD. However, in a number of trials with atypical antipsychotics, a consistent increase in overall mortality has been observed. The US Food and Drug Administration issued a warning for all atypical antipsychotics as a result of a meta-analysis of 17 placebo-controlled clinical trials using various atypical antipsychotics for the treatment of BPSD. To evaluate this mortality risk specifically for risperidone, 6 phase-2/3 double-blind trials comparing risperidone with placebo were analyzed. Data were obtained from Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. Hazard ratios with 95% confidence intervals were calculated to compare the relative mortality risk between patients treated with risperidone and those treated with placebo. In this meta-analysis, 1721 patients were included. In the pooled sample, the mortality was 4.0% with risperidone versus 3.1% with placebo (relative risk, 1.21; 95% confidence interval, 0.71-2.06) during treatment or within 30 days after treatment discontinuation. The most common adverse events associated with death were pneumonia, cardiac failure or arrest, or cerebrovascular disorder. No relationship was found between risperidone dose and mortality. In conclusion, this meta-analysis found a nonsignificant increase in mortality during treatment with risperidone in dementia patients. Larger studies would be needed to rule out a small increase in mortality in these patients. Careful assessments of potential benefits and risks should be made before prescribing risperidone for the treatment of BPSD.

Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Gill SS, Ann Intern Med. 2007 Jun 5;146(11):775-86. PMID: 17548409

BACKGROUND: Antipsychotic drugs are widely used to manage behavioral and psychological symptoms in dementia despite concerns about their safety. **OBJECTIVE:** To examine the association between treatment with antipsychotics (both conventional and atypical) and all-cause mortality. **DESIGN:** Population-based, retrospective cohort study. **SETTING:** Ontario, Canada. **PATIENTS:** Older adults with dementia who were followed between 1 April 1997 and 31 March 2003. **MEASUREMENTS:** The risk for death was determined at 30, 60, 120, and 180 days after the initial dispensing of antipsychotic medication. Two pairwise comparisons were made: atypical versus no antipsychotic use and conventional versus atypical antipsychotic use. Groups were stratified by place of residence (community or long-term care). Propensity score matching was used to adjust for differences in baseline health status. **RESULTS:** A total of 27,259 matched pairs were identified. New use of atypical antipsychotics was associated with a statistically significant increase in the risk for death at 30 days compared with nonuse in both the community-dwelling cohort (adjusted hazard ratio, 1.31 [95% CI, 1.02 to 1.70]; absolute risk difference, 0.2 percentage point) and the long-term care cohort (adjusted hazard ratio, 1.55 [CI, 1.15 to 2.07]; absolute risk difference, 1.2 percentage points). Excess risk seemed to persist to 180 days, but unequal rates of censoring over time may have affected these results. Relative to atypical antipsychotic use, conventional antipsychotic use was associated with a higher risk for death at all time points. Sensitivity analysis revealed that unmeasured confounders that increase the risk for death could diminish or eliminate the observed associations. **LIMITATIONS:** Information on causes of death was not available. Many patients did not continue their initial treatments after 1 month of therapy. Unmeasured confounders could affect associations. **CONCLUSIONS:** Atypical antipsychotic use is associated with an increased risk for death compared with nonuse among older adults with dementia. The risk for death may be greater with conventional antipsychotics than with atypical antipsychotics.

Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J; Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2335-41. PMID: 16319382

BACKGROUND: Recently, the Food and Drug Administration (FDA) issued an advisory stating that atypical antipsychotic medications increase mortality among elderly patients. However, the advisory did not apply to conventional antipsychotic medications; the risk of death with these older agents is not known. **METHODS:** We conducted a retrospective cohort study involving 22,890 patients 65 years of age or older who had drug insurance benefits in Pennsylvania and who began

receiving a conventional or atypical antipsychotic medication between 1994 and 2003. Analyses of mortality rates and Cox proportional-hazards models were used to compare the risk of death within 180 days, less than 40 days, 40 to 79 days, and 80 to 180 days after the initiation of therapy with an antipsychotic medication. We controlled for potential confounding variables with the use of traditional multivariate Cox models, propensity-score adjustments, and an instrumental-variable analysis. RESULTS: Conventional antipsychotic medications were associated with a significantly higher adjusted risk of death than were atypical antipsychotic medications at all intervals studied (< or =180 days: relative risk, 1.37; 95 percent confidence interval, 1.27 to 1.49; <40 days: relative risk, 1.56; 95 percent confidence interval, 1.37 to 1.78; 40 to 79 days: relative risk, 1.37; 95 percent confidence interval, 1.19 to 1.59; and 80 to 180 days: relative risk, 1.27; 95 percent confidence interval, 1.14 to 1.41) and in all subgroups defined according to the presence or absence of dementia or nursing home residency. The greatest increases in risk occurred soon after therapy was initiated and with higher dosages of conventional antipsychotic medications. Increased risks associated with conventional as compared with atypical antipsychotic medications persisted in confirmatory analyses performed with the use of propensity-score adjustment and instrumental-variable estimation. CONCLUSIONS: If confirmed, these results suggest that conventional antipsychotic medications are at least as likely as atypical agents to increase the risk of death among elderly persons and that conventional drugs should not be used to replace atypical agents discontinued in response to the FDA warning.

B. Cardiovasculaire bijwerkingen

Er bestaat veel discussie over de cardiovasculaire bijwerkingen van antipsychotica. Bekend zijn de beroertes en trombo-embolische processen, maar ook wordt in de 1B-tekst QT-tijd verlenging en orthostatische hypotensie beschreven. Deze cardiovasculaire bijwerkingen zullen hieronder worden beschreven.

QT-intervalverlenging

Het mechanisme van QT-tijd verlenging door antipsychotica is blokkade van kaliumkanalen in het hart. Verlenging van het QT-interval is een intermediaire uitkomstmaat en wordt geassocieerd met het optreden van ventriculaire aritmieën. Het is onduidelijk bij welke mate van QT-interval verlenging dit optreedt.

Informatie over QT-tijd verlenging door antipsychotica wordt verkregen uit 1B-teksten en er werd een literatuuronderzoek verricht in Medline met de trefwoorden ‘antipsychotics’ AND ‘cardiac arrhythmias’ AND ‘elderly’, met de limits: humans, RCT, meta-analyse en review. De meeste gegevens over QT-tijd verlenging bij antipsychotica zijn verkregen uit case-reports, kleine onderzoeken bij jonge, gezonde patiënten en farmaco-epidemiologische data. In een systematisch literatuuroverzicht over het effect van antipsychotica op de QT-tijd wordt geconcludeerd dat bij bijna alle antipsychotica QT-tijd verlenging is beschreven, behalve bij zuclopentixol.¹⁵ Uit onderzoek is bekend dat met name patiënten met additionele risicofactoren (congenitale QT-interval verlenging, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, electrolytstoornissen) een verhoogde kans hebben op ‘torsades des pointes’ en levensbedreigende ritmestoornissen. Daarom wordt geadviseerd om bij alle patiënten een ECG te maken voor de start van antipsychotica, en afhankelijk daarvan te bepalen met welke frequentie de ECG-controles verricht moeten worden.¹⁶

In de 1B-tekst is verlenging van het QT-interval vermeld bij pimozide, daarnaast is het ook gerapporteerd bij haloperidol en in mindere mate bij olanzapine (0,1-1%; 1B-tekst). Bij quetiapine en risperidon treedt QT-tijd verlenging mogelijk op bij overdosering (1B-tekst).

Orthostatische hypotensie

Sterke binding aan α_1 -receptoren zorgt voor een verhoogd risico op orthostatische hypotensie, met name oudere patiënten zijn hiervoor gevoelig.

Beroerte

In 2002 gaf de producent van risperidon aan dat er een verhoogde kans bestaat op het optreden van een beroerte bij het gebruik van risperidon. Dit is gebaseerd op een door de firma uitgevoerde meta-analyse van vier placebo-gecontroleerde trials. In 2004 werd voor olanzapine dezelfde waarschuwing gegeven, gebaseerd op vijf gerandomiseerde klinische studies. Er wordt voor olanzapine en risperidon een 2-3 maal verhoogd risico op een beroerte gerapporteerd bij patiënten met dementie. Ook in een meta-analyse van Schneider werd een significante toename van het aantal beroertes voor gebruikers van atypische antipsychotica gevonden (OR 2.13 (95% BI 1.20-3.75 $p=0.009$)), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol.⁶ In drie retrospectieve cohort studies is dit verhoogde risico op beroertes niet aangetoond.¹⁷⁻¹⁹ Barnett vond geen verschil in het risico op een beroerte bij gebruikers van klassieke of atypische antipsychotica in vergelijking met placebo.¹⁷ Gill en Hermann vergeleken klassieke met atypische antipsychotica en vonden geen risicoverschil.^{18,19}

Mogelijk is de verhoogde kans op het optreden van een beroerte een groepseffect van alle antipsychotica. Het is echter niet voor alle middelen goed onderzocht. In een recent gepubliceerde case-control studie wordt bevestigd dat het verhoogde risico met name snel na het starten van de medicatie optreedt.²⁰

In een retrospectieve cohort studie ($n=19.940$) van Liperoti wordt een verhoogd risico op veneuze trombo-emboliën gevonden bij gebruik van atypische antipsychotica in vergelijking met non-users ($n=112.078$) met een HR 1.98 (95% BI 1.40-2.78).²¹ In een case-controle studie bij patiënten jonger dan 60 jaar werd een verhoogd risico op veneuze trombo-emboliën aangetoond bij het gebruik van antipsychotica (adjusted odds ratio 7.1 [95% BI 2.3-21.97]).²² Ook in een case-controle studie van Lacut werd een significant verhoogd risico op veneuze trombo-emboliën gevonden (OR = 3.5, 95% CI 2.0-6.2).²³ Dit was niet afhankelijk van de leeftijd. Ray daarentegen vindt in een grote case-controlestudie bij patiënten ouder dan 65 jaar geen verhoogd risico voor veneuze trombo-emboliën, met uitzondering van de butyrofenonen waarvoor wel een licht verhoogd risico wordt aangetoond (adjusted HR 1.43, 95% BI 1.18-1.74).²⁴

Antipsychotic drugs and QT prolongation. Stöhlberger C, Huber JO, Finsterer J; Int Clin Psychopharmacol. 2005 Sep;20(5):243-51. PMID: 16096514

Antipsychotic drugs (AD) are effective and frequently prescribed to more females than males. AD may cause serious cardiovascular side-effects, including prolonged QT interval, eventually leading to torsades de pointes (TdP) and sudden death. Epidemiologic data and case-control studies indicate an increased rate of sudden death in psychiatric patients taking AD. This review summarizes current knowledge about the QT prolonging effects of AD and gives practical suggestions. Amisulpride, clozapine, flupenthixol, fluphenazine, haloperidol, melperone, olanzapine, perphenazine, pimozide, quetiapine, risperidone, sulpiride, thioridazine and ziprasidone cause a QT prolongation ranging from 4 ms for risperidone to 30 ms for thioridazine. Our knowledge about the QT-prolonging effects of many AD is still limited. Females are under-represented in most studies. Many studies were conducted or supported by pharmaceutical companies. To avoid proarrhythmia caused by QT prolongation, other factors influencing QT interval have to be considered, such as other drugs affecting the same pathway, hypokalemia, hypomagnesemia, bradycardia, increased age, female sex, congestive heart failure and polymorphisms of genes coding ion channels or enzymes involved in drug metabolism. Because the response of a patient to AD is individual, an electrocardiogram recording the QT interval has to be performed at baseline, after AD introduction and after occurrence of any factor that might influence the QT interval.

Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. Zareba W, Lin DA Psychiatr Q. 2003 Fall;74(3):291-306. PMID: 12918603

The QTc prolongation by antipsychotic drugs is of major concern, especially in light of the data indicating an increased risk of sudden death in psychiatric patients taking these drugs. Sudden death in psychiatric patients could be partially attributed to drug-induced torsades de pointes and for this reason careful evaluation of QTc prolonging properties of antipsychotic drugs is needed. Antipsychotic drugs prolong QT interval usually by blocking the potassium IKr current.

Improved understanding of ion channel structure and kinetics and its role in repolarization has tremendous impact on understanding of the mechanisms of drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. Proarrhythmia caused by a QT-prolonging drug occurs infrequently, and usually multiple factors need to operate to precipitate such an event including a combination of two or more drugs affecting the same pathway, hypokalemia, and possibly genetic predisposition. Currently prescribed antipsychotics might cause QT prolongation ranging from 4-6 ms for haloperidol and olanzapine to 35 ms for thioridazine. The response of a patient to a drug is very individual and therefore an individualized system of drug administration and monitoring needs to be developed which takes into account baseline QTc duration and its changes after a drug was introduced. A systematic approach while stratifying psychiatric patients as those with short QTc (QTc < or = 0.41 sec), borderline QTc (QTc = 0.42-0.44 sec), and prolonged QTc (0.45 sec) is being proposed to improve the safety of administering antipsychotic drugs and to decrease the risk of drug-related sudden death in psychiatric patients.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. METHODS: MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria: aripiprazole (k = 3), olanzapine (k = 5), quetiapine (k = 3), and risperidone (k = 5). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. RESULTS: Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere. CONCLUSIONS: Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. Barnett MJ; J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):595-601. PMID: 18004126

INTRODUCTION: The credibility of an increased risk of cerebrovascular events (CVEs) in elderly patients with dementia being treated with second-generation antipsychotics (SGAs) is debatable. Although early published and unpublished data indicated a risk, much of the subsequent literature has not supported this initial finding. Previously published studies were flawed in part because they lacked a control group and did not stratify by dementia subtype. This study examined the risk of a CVE in patients diagnosed with Alzheimer or vascular dementia while being treated with SGA, first-generation antipsychotics, or no antipsychotic medication. METHODS: Data from 14,029 patients aged 65 years and older were evaluated using patient information from Veterans Administration and Medicare databases. Patients who received care for dementia were categorized according to dementia subtype (vascular or Alzheimer) and antipsychotic use during an 18-month period. Patients were observed until they were admitted to a hospital for a CVE, stopped taking or switched antipsychotics, died, or until the 18-month observation period ended. RESULTS: Overall, CVE risk did not differ whether patients were receiving a first-generation antipsychotic, SGA, or no antipsychotic therapy. However, patients with vascular dementia had an increased risk in hospitalization for a CVE. There was no increase in risk of a CVE for patients treated with quetiapine, olanzapine, or risperidone relative to haloperidol, or for patients receiving olanzapine or risperidone relative to quetiapine. Stratified subgroup analyses demonstrated no difference in risk for CVE-related admission patients with Alzheimer dementia among individual agents. However, patients with vascular dementia receiving risperidone, but not olanzapine or quetiapine, were found to be at decreased risk for CVE admission relative to haloperidol.

CONCLUSIONS: This study found no increase in overall risk for CVE-related hospital admission in patients treated with antipsychotic medications.

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. Gill SS; BMJ. 2005 Feb 26;330(7489):445. Epub 2005 Jan 24. PMID: 15668211

OBJECTIVE: To compare the incidence of admissions to hospital for stroke among older adults with dementia receiving atypical or typical antipsychotics. DESIGN: Population based retrospective cohort study. SETTING: Ontario, Canada. Patients 32,710 older adults (< or = 65 years) with dementia (17,845 dispensed an atypical antipsychotic and 14,865 dispensed a typical antipsychotic). MAIN OUTCOME MEASURES: Admission to hospital with the most responsible diagnosis (single most important condition responsible for the patient's admission) of ischaemic stroke. Observation of patients until they were either admitted to hospital with ischaemic stroke, stopped taking antipsychotics, died, or the study ended. RESULTS: After adjustment for potential confounders, participants receiving atypical antipsychotics showed no significant increase in risk of ischaemic stroke compared with those receiving typical antipsychotics (adjusted hazard ratio 1.01, 95% confidence interval 0.81 to 1.26). This finding was consistent in a series of subgroup analyses, including ones of individual atypical antipsychotic drugs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) and selected subpopulations of the main cohorts. CONCLUSION: Older adults with dementia who take atypical antipsychotics have a similar risk of ischaemic stroke to those taking typical antipsychotics.

Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL; Am J Psychiatry. 2004 Jun;161(6):1113-5. PMID: 15169702

OBJECTIVE: Randomized controlled trials have suggested that at least one atypical antipsychotic may be associated with an increased risk of stroke in older people with dementia. This study examined the association between atypical antipsychotic use and stroke in the elderly. METHOD: The authors conducted a retrospective population-based cohort study of patients over the age of 66 by linking administrative health care databases. Three cohorts—users of typical antipsychotics, risperidone, and olanzapine—were identified and compared. RESULTS: Subjects treated with typical antipsychotics (N=1,015) were compared with those given risperidone (N=6,964) and olanzapine (N=3,421). Model-based estimates adjusted for covariates hypothesized to be associated with stroke risk revealed relative risk estimates of 1.1 (95% CI=0.5-2.3) for olanzapine and 1.4 (95% CI=0.7-2.8) for risperidone. CONCLUSIONS: Olanzapine and risperidone use were not associated with a statistically significant increased risk of stroke compared with typical antipsychotic use.

Venous thrombo-embolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic drugs. Liperoti, Arch Intern Med. 2005;2677

retrospective cohort study n=19 940 new users of antipsychotic agents; n= 112 078 nonusers. RESULTS: The rate of hospitalization for VTE was 0.91 per 100 person-years. Venous thrombosis accounted for 77.6% of events and 22.4% were pulmonary embolisms. Relative to nonusers, the rate of hospitalization for VTE was increased for users of atypical antipsychotic agents, including risperidone (adjusted hazard ratio [HR], 1.98; 95% confidence interval [CI], 1.40-2.78), olanzapine (adjusted HR, 1.87; 95% CI, 1.06-3.27), and clozapine and quetiapine fumarate (adjusted HR, 2.68; 95% CI, 1.15-6.28). No increased rate was associated with phenothiazines (adjusted HR, 1.03; 95% CI, 0.60-1.77) or other conventional agents (adjusted HR, 0.98; 95% CI, 0.52-1.87). CONCLUSIONS: Atypical antipsychotic agents appear to increase the risk of VTE. However, these events are rare, and in clinical practice the absolute risk should be weighed against the effectiveness of these medications in the elderly population.

Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ERJ Psychopharmacol. 2008 Jul 17. PMID: 18635700

Abstract It has been shown that elderly patients with dementia treated with atypical and conventional antipsychotics have a twofold increased risk of cerebrovascular adverse events (CVAEs). To investigate the temporal relationship between exposure to antipsychotics and the risk of CVAE, a case-control analysis nested within a cohort of 26,157 community-dwelling patients (mean age 76 +/- 9.7) with at least one antipsychotic prescription was conducted. Data were used from Dutch community pharmacies and hospital discharge records. Five hundred and eighteen cases of hospital admission for CVAE were identified. For each case, four randomly selected controls matched by sex and age were sampled from the cohort. To evaluate the temporal relationship between antipsychotic use and the occurrence of CVAE, two measures were used: the first being a current, recent or past user, and the second for the current users, the duration of use up to the index date. In addition, the cumulative exposure was assessed. Current and recent exposure to antipsychotics were associated with an increased risk of CVAE compared with non-users (odds ratio [OR] 1.7, CI 1.4-2.2). A strong temporal relationship was found; the OR for a history of use less than a week is 9.9 (5.7-17.2). The risk decreases in time and is

comparable to non-users after 3 months of use (OR 1.0, CI 0.7-1.3). Cumulative exposure was not associated with an increase in risk. The risk of CVAE in elderly patients associated with antipsychotics is elevated especially during the first weeks of treatment. This risk decreases over time and is back on base level after 3 months of treatment. Chronic use is not associated with CVAE.

Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study.

Zornberg GL, Jick H. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1219-23. PMID: 11072939

BACKGROUND: Antipsychotic drugs have been associated with an increased risk of adverse events such as venous thromboembolism. Our aim was to assess this risk in users of conventional antipsychotic drugs who had been diagnosed with first-time, idiopathic venous thromboembolism. **METHODS:** From a baseline population of 29,952 recipients of conventional and atypical antipsychotic drugs aged younger than 60 years, we identified 42 individuals with idiopathic venous thromboembolism and 172 matched controls. We compared risk of current and recent use of antipsychotic drugs with non-use before the index date in cases and controls. **FINDINGS:** Current exposure to conventional antipsychotic drugs was associated with a significantly increased risk of idiopathic venous thromboembolism compared with non-use (adjusted odds ratio 7.1 [95% CI 2.3-21.97]). Although we found no difference between phenothiazines, thioxanthenes, or other conventional antipsychotic drugs, low potency antipsychotic drugs such as chlorpromazine and thioridazine were more strongly associated with venous thromboembolism (odds ratio 24.1 [3.3-172.7]) than were high potency antipsychotic drugs such as haloperidol (3.3 [0.8-13.2]). The risk for venous thrombosis was highest during the first few months of conventional antipsychotic drug use. **INTERPRETATION:** Current exposure to conventional antipsychotic drugs significantly increases the risk of idiopathic venous thromboembolism in men and women younger than 60 years of age.

Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D, Oger E. Fundam Clin Pharmacol. 2007 Dec;21(6):643-50. PMID: 18034665

Cohort studies suggest that exposure to antipsychotic agents may be associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE). Few data concerning antidepressant drugs are available. Using a different methodological approach, the aim of this study was to estimate the association between neuroleptic and antidepressant drug use and the risk of VTE. We report the results of a case-control study designed to evaluate interactions between acquired and inherited risk factors of VTE. We included 677 cases hospitalized with deep vein thrombosis and or pulmonary embolism with no major acquired risk factor for VTE, and 677 controls matched for gender and age. Drug exposure was defined as current use of drugs at admission. Neuroleptic exposure was associated with an increased risk of VTE (OR = 2.1, 95% CI 1.4-3.2). Among neuroleptics, antipsychotic agent use was associated with a 3.5-fold increased risk of VTE (OR = 3.5, 95% CI 2.0-6.2). No association was found between antidepressant drug exposure and the risk of VTE (OR = 1.1, 95% CI 0.9-1.5). In this hospital-based case-control study, exposure to antipsychotic drugs was associated with an increased risk of VTE. These results, added to previous results, suggest that clinicians should consider antipsychotic drug exposure as a potential risk factor of VTE. More studies are needed in order to further elucidate this adverse effect, and to determine the possible predisposing factors and the biological mechanisms involved.

Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism.

Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Thromb Haemost. 2002 Aug;88(2):205-9. PMID: 12195690

BACKGROUND: Preliminary evidence suggests that use of antipsychotic drugs is associated with an increased risk of venous thromboembolism. **OBJECTIVE:** To evaluate the relationship between antipsychotic or antidepressant drug use and venous thromboembolism among adults aged 65 years and older. **DESIGN:** Retrospective cohort study using linked health care administrative databases over a nine year period. **SETTING:** The entire province of Ontario, Canada. **PARTICIPANTS:** Individuals aged 65 years and over exclusively prescribed either antipsychotic drugs (n = 22,514), antidepressant drugs (n = 75,649) or thyroid replacement hormones (33,033), the referent control group. We excluded those with an antecedent history of cardiovascular disease, venous thromboembolism or cancer, as well as those dispensed warfarin before study entry. **MEASUREMENTS:** Diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. **RESULTS:** Relative to those prescribed thyroid hormones, neither antidepressant (adjusted hazard ratio 1.02, 95% CI 0.91-1.14) nor antipsychotic (adjusted hazard ratio 1.13, 95% CI 0.96-1.32) drug use was associated with an increased risk for deep vein thrombosis. Similar risk estimates were found for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. In a sub-group analysis, only butyrophenone use was found to be associated with a slightly increased risk of deep vein thrombosis (adjusted HR 1.51, 95% CI 1.23-1.86) as well as deep vein thrombosis or pulmonary embolism (adjusted HR 1.43, 95% CI 1.18-1.74). **CONCLUSIONS:** In a large cohort of adults aged 65 years and older, neither antipsychotic or

antidepressant drug use was associated with an increased risk of venous thromboembolism, with the exception of a slightly increased risk among those prescribed butyrophenones. Further data are required before use of these psychoactive drugs can be considered a risk factor for venous thromboembolism.

C. *Metabole ontregeling*

Een belangrijke bijwerking van atypische antipsychotica is metabole ontregeling. Diverse aspecten hiervan zijn onderzocht:

- Hyperglycemie: er kunnen hyperglycemieën optreden of een bestaande diabetes mellitus kan ontregeld raken. In een analyse van het FDA adverse event reporting system werd geconcludeerd dat olanzapine en clozapine het hoogste risico op glycemische ontregeling geven, quetiapine een matige associatie heeft en de overige (haloperidol, aripiprazol en risperidon) een laag risico.²⁵
- Gewichtstoename: zowel klassieke als atypische antipsychotica zijn geassocieerd met gewichtstoename. Deze is het grootst bij clozapine en olanzapine met een gemiddelde gewichtstoename van 4 kg na 10 weken behandeling.²⁶
- Lipidenstoornissen: in een case-control studie van Olfsen uitgevoerd bij patiënten van 18-64 jaar met schizofrenie of depressieve stoornis werd een significant verhoogd risico op hyperlipidemie gevonden bij patiënten die antipsychotica gebruikten: clozapine (odds ratio: 1.82, 95% BI: 1.61-2.05), risperidone (odds ratio: 1.53, 95% BI: 1.43-1.64), quetiapine (odds ratio: 1.52, 95% BI: 1.40-1.65), olanzapine (odds ratio: 1.56, 95% BI: 1.47-1.67), ziprasidone (odds ratio: 1.40, 95% BI: 1.19-1.65) en klassieke antipsychotica (odds ratio: 1.26, 95% BI: 1.14-1.39). Voor aripiprazol is geen verhoogd risico aangetoond (odds ratio: 1.19, 95% BI: 0.94-1.52).²⁷

Antipsychotics, glycemic disorders, and life-threatening diabetic events: a Bayesian data-mining analysis of the FDA adverse event reporting system (1968-2004). DuMouchel W; Ann Clin Psychiatry. 2008 Jan-Mar;20(1):21-31. Ann Clin Psychiatry. 2008 Jan-Mar;20(1):21-31. PMID 18297583

BACKGROUND: This analysis compared diabetes-related adverse events associated with use of different antipsychotic agents. METHODS: Data from the FDA postmarketing AERS database (1968 through first quarter 2004) were evaluated. Drugs studied included aripiprazole, clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone.

RESULTS: Association with various glycemic events differed for different drugs. On average, the rankings of association strength agreed with the following ordering: low association, ziprasidone, aripiprazole, haloperidol, and risperidone; medium association, quetiapine; and strong association, clozapine and olanzapine. The median rank correlation between the above ordering and the 17 sets of LR coefficients (1 set for each glycemic event) was 93%. Many of the disproportionality measures were significantly different across drugs, and ratios of disproportionality factors of 5 or more were frequently observed. CONCLUSIONS: There are consistent and substantial differences between atypical antipsychotic drugs in the disproportionality reporting ratios relating to glycemic effects, especially life-threatening events, in the AERS database. The relative associational rankings of drugs are similar in reports from younger and older patients. These results agree with several other reports in the literature, do not support a "class effect" hypothesis, and provide a strong rationale for further studies to clarify the issue.

Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686-96 PMID: 10553730

OBJECTIVE: The purpose of this study was to estimate and compare the effects of antipsychotics-both the newer ones and the conventional ones-on body weight. Method: A comprehensive literature search identified 81 English- and non-English-language articles that included data on weight change in antipsychotic-treated patients. For each agent, a meta-analysis and random effects metaregression estimated the weight change after 10 weeks of treatment at a standard dose. A comprehensive narrative review was also conducted on all articles that did not yield quantitative information but did yield important qualitative information. RESULTS: Placebo was associated with a mean weight reduction of 0.74 kg. Among conventional agents, mean weight change ranged from a reduction of 0.39 kg with molindone to an increase of 3.19 kg with thioridazine. Among newer antipsychotic agents, mean increases were as follows: clozapine, 4.45 kg; olanzapine, 4.15 kg; sertindole, 2.92 kg; risperidone, 2.10 kg; and ziprasidone, 0.04 kg. Insufficient data were available to evaluate quetiapine at 10 weeks. CONCLUSIONS: Both conventional and newer antipsychotics are associated with weight gain.

Among the newer agents, clozapine appears to have the greatest potential to induce weight gain, and ziprasidone the least. The differences among newer agents may affect compliance with medication and health risk.

Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien G; J Am J Psychiatry. 2006 Oct;163(10):1821-5. PMID: 17012695

OBJECTIVE: This study attempted to estimate the relative risk of developing hyperlipidemia after treatment with antipsychotics in relation to no antipsychotic treatment. **METHOD:** A matched case-control analysis was performed with pharmacy and claims data from California Medicaid (Medi-Cal). Patients were excluded if they were treated for medical disorders or prescribed medications known to increase their risk of hyperlipidemia. Cases were ages 18 to 64 years with schizophrenia, major depression, bipolar disorder, or other affective psychoses and incident hyperlipidemia. Cases were matched to up to six control subjects by age, sex, race, and psychiatric diagnosis. Both groups were prescribed either no antipsychotic medication or had two or more prescriptions for one and only one antipsychotic medication during the 60 days prior to the first indication of hyperlipidemia (cases) or matched index date (controls) in the billing record. Conditional logistic regressions were used to derive odds ratios and 95% confidence intervals (95% CIs) of each antipsychotic medication in relation to no antipsychotic medication. **RESULTS:** A total of 13,133 incident cases of hyperlipidemia were matched to 72,140 control subjects. As compared with no antipsychotic medication, treatment with clozapine (odds ratio: 1.82, 95% CI: 1.61-2.05), risperidone (odds ratio: 1.53, 95% CI: 1.43-1.64), quetiapine (odds ratio: 1.52, 95% CI: 1.40-1.65), olanzapine (odds ratio: 1.56, 95% CI: 1.47-1.67), ziprasidone (odds ratio: 1.40, 95% CI: 1.19-1.65), and first-generation antipsychotics (odds ratio: 1.26, 95% CI: 1.14-1.39), but not aripiprazole (odds ratio: 1.19, 95% CI: 0.94-1.52) was associated with a significant increase in risk of incident hyperlipidemia. **CONCLUSIONS:** These findings suggest that most commonly prescribed antipsychotic medications increase the risk of developing hyperlipidemia in patients with schizophrenia or mood disorders.

D. Invloed op motoriek

Antipsychotica kunnen op diverse manieren de motoriek beïnvloeden. Bekende oorzaken zijn extrapyramidale verschijnselen (EPS), sufheid en orthostatische hypotensie.

Extrapyramidale verschijnselen leiden tot bewegingsstoornissen en worden met name gezien bij geneesmiddelen met een sterke binding aan de D₂-receptor, zoals haloperidol. De meeste klassieke antipsychotica hebben een sterke binding aan de D₂-receptor, maar ook het atypische antipsychoticum risperidon (en paliperidon) heeft een relatief sterke binding aan deze receptor (zie paragraaf 4.2.5). Een andere bijwerking in dit spectrum is acathisie; dit is een innerlijke rusteloosheid, die soms gepaard gaat met angst, woede of agressie. Het is belangrijk te realiseren dat toename van agressie dus een bijwerking van de behandeling kan zijn, in dat geval moet de dosering juist verlaagd en niet verhoogd worden.

In een systematische review van Zuidema werden numbers needed to harm berekend.⁵ Voor extrapyramidale verschijnselen waren de NNH voor haloperidol: 4-9; risperidon 7-13 en olanzapine 6-15. Voor somnolentie worden de volgende NNH beschreven: risperidon 10-13 en olanzapine 3-7. Bij directe vergelijking tussen risperidon en haloperidol was er geen statistisch significant verschil tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor respectievelijk extrapyramidale verschijnselen en somnolentie.

Doordat antipsychotica achteruiging van de mobiliteit kunnen induceren (EPS, sufheid en orthostatische hypotensie), kan op theoretische gronden worden verwacht dat er een verhoogde valneiging ontstaat. In de literatuur werd dit bevestigd. Er werd een verhoogd risico op valincidenten gevonden voor antipsychotica als groep; OR 1.66 (95%BI 1.38-2.00) (behalve voor patiënten in psychiatrische instelling).²⁸ Dit risico was gelijk voor patiënten ouder en jonger dan 75 jaar. Het gebruik van meer dan één antipsychoticum was geassocieerd met een verhoogd valrisico.

In een case-control studie van Hugenholtz wordt een vergelijkbaar risico op heup/femurfracturen gevonden bij het gebruik van antipsychotica adjusted OR 1.3 (95%BI 1.1-1.5).²⁹ Er wordt geen associatie gevonden tussen fractuurrisico en de mate van

blokkade van histamine of alfa-adrenoreceptor. Alleen een groter aantal dagen antipsychoticagebruik was significant geassocieerd met een verhoogd risico op heup/femurfracturen.

Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. J Am Geriatr Soc. 1999 Jan;47(1):30-9. PMID: 9920227

STUDY SELECTION: Systematic evaluation of sedative/hypnotic, antidepressant, or neuroleptic use with falling in people aged 60 and older. RESULTS: Forty studies, none randomized controlled trials, met eligibility criteria. For one or more falls, the pooled odds ratio (95% confidence interval) was 1.73 (95%CI, 1.52-1.97) for any psychotropic use; 1.50 (95%CI, 1.25-1.79) for neuroleptic use; 1.54 (95%CI, 1.40-1.70) for sedative/hypnotic use; 1.66 (95%CI, 1.4-1.95) for any antidepressant use (mainly TCAs); 1.51 (95%CI, 1.14-2.00) for only TCA use; and 1.48 (95%CI, 1.23-1.77) for benzodiazepine use, with no difference between short and long acting benzodiazepines. For neuroleptics in psychiatric inpatients, the pooled OR was 0.41 (95%CI, 0.21-.82); for all other patients, the pooled OR was 1.66 (95%CI, 1.38-2.00). Comparing > or =1 with > or = 2 falls, mean subject age <75 versus > or =75 years old, communities with <35% versus > or =35% fallers, or subject place of residence did not affect the pooled OR. Increased falls occurred in patients taking more than one psychotropic drug. CONCLUSION: There is a small, but consistent, association between the use of most classes of psychotropic drugs and falls. The evidence to date, however, is based solely on observational data, with minimal adjustment for confounders, dosage, or duration of therapy.

Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP, Nolen WA, Egberts AC. Bone. 2005 Dec;37(6):864-70. Epub 2005 Aug 19. PMID: 16111927

The objective of our study was to investigate whether use of antipsychotics is associated with hip/femur fractures and whether pharmacological differences between antipsychotics are related to the occurrence of fractures. A case-control study was conducted, in which cases were defined as patients with a hip/femur fracture. Each patient was matched to one control patient. The association between use of antipsychotics and the occurrence of hip/femur fractures was evaluated using conditional logistic regression. The study included 44,500 patients from 683 general practices from different geographical areas in the UK, registered within the General Practice Research Database (GPRD). Exposure to antipsychotics was categorized as "no use", "current use" and "prior use". Both current and prior use of antipsychotics were associated with an approximately two-fold increased risk of fractures. After adjustment for possible confounders, a small significant effect remained (Odds Ratios (OR) of 1.3). We did not find an association between dose of antipsychotics, or between the degree of blockade of the alpha-1 adrenoceptor or histamine-1 receptor and risk of fractures. The total number of days of antipsychotic use was significantly associated with an increased risk of hip/femur fractures. We conclude that there is a small increased risk of hip/femur fractures associated with the use of antipsychotics. This risk increases with long-term use.

Conclusie veiligheid: Het gebruik van antipsychotica gaat gepaard met een verhoogde kans op overlijden, cardiale complicaties, trombo-embolische processen en beroertes. Er is onvoldoende aangetoond dat tussen de verschillende groepen antipsychotica een duidelijk verschil in risico op deze ernstige bijwerkingen bestaat.

Ook is er bij het gebruik van antipsychotica een verhoogd risico op het optreden van metabole ontregeling. Dit kan zich uiten door het optreden van diabetes mellitus type II, hyperlipidemie of gewichtstoename. Dit kan optreden bij alle antipsychotica, maar gewichtstoename wordt het meest frequent gezien bij clozapine en olanzapine.

Belangrijke andere bijwerkingen zijn extrapiramidale verschijnselen; deze worden het meest frequent gezien bij haloperidol (en andere klassieke antipsychotica) en risperidon.

4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, wordt de kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met : ja, er is een interactie, en ja, er moet een actie volgen, beschouwen we de interactie als klinisch relevant.

Doordat paliperidon niet door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, zou het op het punt van interactie mogelijk een voordeel kunnen hebben. Ook zuclopentixol en pipamperon hebben in de kennisbank het label ‘Nee/Nee’. Overige antipsychotica hebben een risico op klinisch relevante interacties, met name omdat deze worden gemetaboliseerd door het CYP-enzymstelsel. Haloperidol, pimozide en aripiprazol worden door meerdere CYP-enzymen gemetaboliseerd, zodat het metabolisme niet direct wordt beïnvloed wanneer er een systeem wordt geremd of geactiveerd.

Conclusie: paliperidon heeft het minst sterke interactiepotentieel, omdat het niet door CYP-enzymstelsel wordt gemetaboliseerd.

4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

- Voor de atypische antipsychotica geldt een waarschuwing dat het risico op cerebrovasculaire events toeneemt. De fabrikanten van olanzapine en risperidon hebben geadviseerd deze geneesmiddelen niet voor te schrijven aan patiënten met dementie. Uit farmaco-epidemiologische studies zijn er aanwijzingen dat er sprake is van een groepseffect en dat mogelijk ook andere antipsychotica een verhoogd risico op beroertes induceren.^{18,19}
- Bij pimozide, maar ook haloperidol en in mindere mate bij olanzapine, quetiapine en risperidon wordt verlenging van QT-tijd beschreven. Deze geneesmiddelen moeten onder controle van het ECG worden voorgeschreven aan patiënten met congenitale of verworven QT-tijd verlenging.
- Sterk dopaminerge antipsychotica (typische antipsychotica, zoals haloperidol, maar ook risperidon) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson en Lewy Body Dementie. In deze gevallen kan beter worden gekozen voor clozapine. Bij contra-indicaties voor clozapine kan quetiapine of eventueel olanzapine worden gekozen (CBO-richtlijn delirium).
- Bij patiënten met beenmergsuppressie moeten clozapine en olanzapine vermeden worden.

4.2.4 Farmacokinetiek

- Pimozide en aripiprazol hebben een lange halfwaardetijd
- Nierfunctie: antipsychotica worden in de vorm van inactieve metabolieten uitgescheiden. WINAp geeft voor risperidon het advies om bij een creatinineklaring van 10-50 ml/min te starten met de helft van de normale aanvangsdosering en vervolgens te doseren op geleide van het effect en de bijwerkingen. Voor olanzapine zijn geen aanpassingen noodzakelijk indien de creatinineklaring >10 ml/min is. Voor de overige antipsychotica is nog geen advies uitgebracht.
- Er is geen sprake van een smalle therapeutische breedte.
- Paliperidon wordt niet door het CYP-enzymstelsel gemetaboliseerd, de overige antipsychotica wel.

4.2.5 Farmacodynamiek

A. Receptorbindingsprofiel

Het is mogelijk om de receptorbinding in vitro te meten: de dosis-effect meting, waarbij de concentratie van het ligand wordt gevarieerd zodat er een reeks ontstaat van geen effect naar volledig effect (tabel 2).

- Sterke binding in vitro aan de 5-HT_{2A} (serotonine) – receptor is in de praktijk geassocieerd met een verhoogde incidentie van serotonerge bijwerkingen (braken, diarree, gewichtstoename, sedatie, transpireren, agitatie).
- Sterke binding aan de M (muscarine) -receptor geeft in theorie een hogere frequentie van anticholinerge bijwerkingen. Hierbij kan gedacht worden aan o.a. droge mond, obstipatie, tachycardie, wazig zien, transpireren, misselijkheid, urineretentie,

geheugenstoornissen, verwardheid en hallucinaties. In de praktijk wordt inderdaad gezien dat clozapine en olanzapine de meeste anticholinerge bijwerkingen hebben.

- Sterke binding aan de D₂ (dopamine)-receptor geeft in theorie een hoog risico op extrapiramidale verschijnselen. In de praktijk treden deze verschijnselen het meest frequent op bij haloperidol, aripiprazol en risperidon. Deze hebben ook in vitro de sterkste binding aan de D₂-receptor.
- Binding aan de α₁ (alfa) – receptor wordt geassocieerd met het optreden van orthostatische hypotensie. Ook dit is in overeenstemming met het klinisch beeld dat wordt gezien bij de diverse antipsychotica.
- Wanneer een geneesmiddel in vitro een sterke binding heeft aan de H₁ (histamine) – receptor, treedt in de praktijk vaak sedatie op. De antipsychotica waarbij de meeste sedatie wordt gezien zijn clozapine en olanzapine.

Tabel 2: Receptorbindingsprofiel antipsychotica

	5-HT _{2A} *	M	D ₂	α _{1A}	H ₁
Aripiprazol	++	+/-	+	++	+
Clozapine	+++	++	+	++	+++
Haloperidol	-	+	+++	+	+
Olanzapine	+++	++	+	+	++
Pimozide	+	+/-	+	-	+
Pipamperon	+++				
Quetiapine	-	+/-	+(+)	++	++
Risperidon	+++	+/-	+/++	++	+
Zuclopentixol		+		+++	++
Paliperidon		+/-	+/++	++	+

+++ sterk/zeer sterk

++ matig

+ zwak

- afwezig

B. Invloed op motoriek

Er wordt verwezen naar hoofdstuk 4.2.1D voor de beschrijving van de invloed van antipsychotica op mobiliteit.

C. Invloed op cognitie

Antipsychotica kunnen door anticholinerge werking verwardheid induceren. Er werd een literatuuronderzoek verricht in Medline met de trefwoorden ‘antipsychotics’ AND ‘cognitive decline’. Er zijn enkele studies verricht waarin is gekeken of het gebruik van antipsychotica invloed heeft op de cognitie van patiënten met pre-existente cognitieve beperkingen, de resultaten zijn niet eenduidig. Drie niet gerandomiseerde studies vinden geen effect van antipsychotica op cognitieve achteruitgang.³⁰⁻³² Drie andere studies daarentegen vinden een negatief effect van atypische antipsychotica op de cognitie.^{6,33,34} Onder andere een meta-analyse van Schneider waarin voor de atypische antipsychotica bijna 1 punt achteruitgang van de MMSE wordt beschreven ten opzichte van behandeling met placebo. Daarnaast een RCT waarin de effecten van rivastigmine, quetiapine en placebo op agitatie en cognitie worden geëvalueerd, waarin wordt geconcludeerd dat beide geneesmiddelen geen effect hebben op agitatie, maar dat quetiapine in vergelijking met placebo een significante achteruitgang van de cognitie veroorzaakt.

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat antipsychotica de cognitie in negatieve zin beïnvloeden.

Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. Livingston G, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jan;78(1):25-9. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16801350

OBJECTIVE: To investigate in a longitudinal cohort of people with Alzheimer's disease whether taking antipsychotics is associated with more rapid cognitive deterioration. **METHOD:** From a sample of 224 people with Alzheimer's disease recruited as epidemiologically representative, those taking antipsychotic drugs for more than 6 months were compared with those who were not, in terms of change in three measures of cognition. The effects of potential mediators and confounders (demographic factors, neuropsychiatric symptoms, cognitive severity and cholinesterase inhibitors) were also examined. **RESULTS:** No significant difference was observed in cognitive decline between those taking antipsychotics (atypical or any) and others on any measure of cognition. The only predictor of more cognitive decline was greater baseline cognitive severity ($B = 3.3$, 95% confidence interval 0.6 to 6.1, $t = 2.4$, $p < 0.05$). Although mortality was higher in those treated with antipsychotics, this reflected their greater age and severity of dementia. The results were the same when the whole cohort was included rather than the select group with potential to change who had been taking antipsychotics continuously. **CONCLUSIONS:** In this, the first cohort study investigating the effects of atypical antipsychotics on cognitive outcome in Alzheimer's disease, those taking antipsychotics were no more likely to decline cognitively over 6 months. Although clinicians should remain cautious when prescribing antipsychotic drugs to people with Alzheimer's disease, any increase in cognitive deterioration is not of the magnitude previously reported. There is a need for cohort studies that follow up patients from first prescription in clinical practice for a period of months rather than weeks to determine "real-life" risks and benefits.

Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. Ballard C, BMJ. 2005 Apr 16;330(7496):874. Epub 2005 Feb 18 PMID: 15722369

OBJECTIVES: To determine the respective efficacy of quetiapine and rivastigmine for agitation in people with dementia in institutional care and to evaluate these treatments with respect to change in cognitive performance. **DESIGN:** Randomised double blind (clinician, patient, outcomes assessor) placebo controlled trial. **SETTING:** Care facilities in the north east of England. **PARTICIPANTS:** 93 patients with Alzheimer's disease, dementia, and clinically significant agitation. **INTERVENTION:** Atypical antipsychotic (quetiapine), cholinesterase inhibitor (rivastigmine), or placebo (double dummy). **MAIN OUTCOME MEASURES:** Agitation (Cohen-Mansfield agitation inventory) and cognition (severe impairment battery) at baseline and at six weeks and 26 weeks. The primary outcome was agitation inventory at six weeks. **RESULTS:** 31 patients were randomised to each group, and 80 (86%) started treatment (25 rivastigmine, 26 quetiapine, 29 placebo), of whom 71 (89%) tolerated the maximum protocol dose (22 rivastigmine, 23 quetiapine, 26 placebo). Compared with placebo, neither group showed significant differences in improvement on the agitation inventory either at six weeks or 26 weeks. Fifty six patients scored > 10 on the severe impairment battery at baseline, 46 (82%) of whom were included in the analysis at six week follow up (14 rivastigmine, 14 quetiapine, 18 placebo). For quetiapine the change in severe impairment battery score from baseline was estimated as an average of -14.6 points (95% confidence interval -25.3 to -4.0) lower (that is, worse) than in the placebo group at six weeks ($P = 0.009$) and -15.4 points (-27.0 to -3.8) lower at 26 weeks ($P = 0.01$). The corresponding changes with rivastigmine were -3.5 points (-13.1 to 6.2) lower at six weeks ($P = 0.5$) and -7.5 points (-21.0 to 6.0) lower at 26 weeks ($P = 0.3$). **CONCLUSIONS:** Neither quetiapine nor rivastigmine are effective in the treatment of agitation in people with dementia in institutional care. Compared with placebo, quetiapine is associated with significantly greater cognitive decline.

Cognitive effects of atypical antipsychotics in patients with Alzheimer's disease and comorbid psychiatric or behavioral problems: a retrospective study. Caballero J, Clin Ther. 2006 Oct;28(10):1695-700. PMID: 17157125

BACKGROUND: In addition to cognitive decline, 30% to 40% of patients with Alzheimer's disease (AD) experience concomitant psychiatric and behavioral complications, such as hallucinations, delusions, and aggression. Atypical antipsychotics (AAs) are used to treat psychosis and aggressive behaviors in these patients; however, data regarding their early effects on cognition are conflicting. Based on a literature search, the cognitive effects of long-term treatment with AAs in outpatients with AD have not been studied. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to describe and compare the rate of cognitive decline with longterm AA use in adult patients with AD receiving concomitant treatment with cholinesterase inhibitors. **METHODS:** This study was conducted at the Department of Neurology, The Ohio State University, Columbus, Ohio. Data were collected from the charts of adult outpatients who (1) received care at Memory Disorders Clinic, Columbus, Ohio, between April 2003 and June 2005; (2) were aged $>$ or $= 55$ years with a diagnosis of mild to severe definite or probable AD; (3) received an AA for $>$ or $= 6$ months or did not receive any AA; and (4) received a cholinesterase inhibitor during the entire evaluation period. Cognitive function, as measured using the Mini-Mental State Examination (MMSE), was compared between those who received AA treatment and those who did not. The end point was

the rate of decline in cognitive function, defined as annualized change in mean MMSE score from baseline to the end of follow-up. RESULTS: Ninety-two outpatients were included in the final analysis (67 women, 25 men; mean age, 72.4 years). Thirty-four patients received treatment with an AA for 6 > or = months (mean duration of treatment, 421 days) and 58 did not receive any AA treatment. Quetiapine (mean dose, 67 mg/d) was prescribed to 28 (82 %) of the patients receiving an AA. The AAs were prescribed for psychosis (15 [44%] patients), psychosis/agitation (11 [32%]), and agitation/aggression (8 [24%]). The baseline mean MMSE scores in patients receiving and not receiving an AA were 14.65 and 17.88, respectively ($P = 0.021$), with mean (SD) annual rates of cognitive decline of 3.03 (1.84) and 2.24 (1.27), respectively ($P = \text{NS}$). CONCLUSION: The results from this retrospective study of data from a small, selected group of outpatients with AD did not find a significant difference in the rate of cognitive decline between those who received an AA for > or = 6 months and those who did not.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. METHODS: MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria: aripiprazole ($k = 3$), olanzapine ($k = 5$), quetiapine ($k = 3$), and risperidone ($k = 5$). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. RESULTS: Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere. CONCLUSIONS: Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. Rainer MK, J Clin Psychiatry. 2001 Nov;62(11):894-900. PMID: 11775050

AIMS: This open-label study examined the efficacy and tolerability of risperidone in the treatment of aggression, agitation, and psychotic symptoms in dementia. The influence of risperidone on cognitive function was also assessed under conditions reflecting normal, daily clinical care. METHOD: A total of 34 hospital inpatients and outpatients (mean age = 76 years) with DSM-IV dementia disorders were treated with flexible doses of risperidone (0.5-2 mg/day) for 8 weeks. Assessments, conducted at baseline and after weeks 4 and 8, included the Clinical Global Impressions scale (CGI) and Neuropsychiatric Inventory (NPI) ratings. Cognitive function assessments included the Mini-Mental State Examination (MMSE) and specific measures of cognition (Age Concentration Test [AKT] and Brief Syndrome Test [SKT]). Frequency of extrapyramidal symptoms (EPS) was measured according to the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). RESULTS: At the end of the study, 50% of patients ($N = 17$) were receiving risperidone, 1 mg/day. 18% ($N = 6$) were receiving 0.5 mg/day, and 32% ($N = 11$) received > 1 mg/day (mean dose at endpoint = 1.1 mg/day). An improvement in symptoms, as measured by the CGI-Global Impression of Change scale, was reported for 82% of patients ($N = 28$) (59% [$N = 20$] much or very much improved). The frequency and severity of delusions, hallucinations, agitation/aggression, and irritability decreased as measured by the NPI. Multiplication of frequency and severity scores revealed a significant decline during the course of treatment ($p < .001$, end of study vs. baseline). Caregiver responses on the NPI also showed an improvement, with the mean $\pm$ SD total score decreasing from 24.2 $\pm$ 7.3 at baseline to 21.2 $\pm$ 6.3 at study end ($p = .002$). MMSE, AKT, and SKT results indicated that there was no decrease in cognitive function during the study. Risperidone treatment was well tolerated, and no clinically relevant changes in EPS, vital signs, or weight were detected. CONCLUSION: During treatment with low-dose risperidone, behavioral and psychological symptoms improved overall in 34

patients with dementia, and cognitive function was maintained throughout the treatment period.

Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up.

McShane R, BMJ. 1997 Jan 25;314(7076):266-70. PMID: 9022490

OBJECTIVE: To investigate the contribution of neuroleptic drugs to cognitive decline in dementia. DESIGN: Two year prospective, longitudinal study consisting of interviews every four months, with necropsy follow up. SETTING: Community settings in Oxfordshire. SUBJECTS: 71 subjects with dementia, initially living at home with informant. MAIN OUTCOME MEASURES: Cognitive function (score from expanded minimal state examination); behavioural problems (physical aggression, hallucinations, persecutory ideas, and disturbance of diurnal rhythm); and postmortem neuropathological assessment (cortical Lewy body pathology). RESULTS: The mean (SE) decline in cognitive score in the 16 patients who took neuroleptics was twice that in the patients who did not (20.7 (2.9) v 9.3 (1.3), $P = 0.002$). An increased rate of decline was also associated with aggression, disturbed diurnal rhythm, and persecutory ideas. However, only use of neuroleptics and severity of persecutory ideas were independently associated with more rapid cognitive decline when all other variables were adjusted for. The start of neuroleptic treatment coincided with more rapid cognitive decline: median rate of decline was 5 (interquartile range 8.5) points per year before treatment and 11 (12) points per year after treatment ($P = 0.02$). Cortical Lewy body pathology did not account for association between neuroleptic use and more rapid decline. CONCLUSIONS: Neuroleptic drugs that are sometimes used to treat behavioural complications of dementia may worsen already poor cognitive function. Randomised controlled trials are needed to confirm a causal relation.

4.3 Ervaring

De meeste ervaring is opgedaan met de antipsychotica haloperidol en risperidon. Met de antipsychotica aripiprazol en paliperidon is nog beperkte ervaring (respectievelijk geregistreerd in Nederland in 2004 en 2007). Omdat paliperidon de werkzame metaboliet van risperidon is, wordt verwacht dat het gelijke effectiviteit zal hebben, dit is echter nog niet in gerandomiseerd onderzoek aangetoond.

4.4 Gebruiksgemak

Risperidon, quetiapine en pipamperon moeten twee maal per dag worden toegediend en zijn daardoor minder gebruiksvriendelijk. Van de meeste antipsychotica is een injectievloeistof of druppelvloeistof beschikbaar, dit is niet het geval voor pimozide, clozapine en paliperidon. Bij behandeling met clozapine moet wekelijks het bloedbeeld gecontroleerd worden. Dit is een grote beperking in het gebruiksgemak.

5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oudere patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van antipsychotica door kwetsbare ouderen

Voor de (kortdurende) behandeling van het delirium bij kwetsbare oudere patiënten en agressie, agitatie of psychose bij patiënten met dementie gaat de voorkeur uit naar haloperidol. Voor de effectiviteit bij overige vormen van probleemgedrag bij dementie is geen evidence. Indien i.v.m. bijwerkingen geen haloperidol kan worden voorgeschreven, wordt op grond van aangetoonde effectiviteit risperidon of eventueel olanzapine bij beide indicaties geadviseerd. Hoewel in de productinformatie van olanzapine het gebruik bij patiënten met dementie wordt ontraden in verband met het verhoogde risico op een beroerte kan olanzapine toch voorgeschreven worden omdat inmiddels op grond van recentere literatuur aannemelijk is dat alle antipsychotica een gelijk risico op een beroerte geven. Bij olanzapine moet wel de kanttekening worden geplaatst dat dit een sterk anticholinerg geneesmiddel is, waardoor men alert moet zijn op bijwerkingen.

Bij patiënten met M. Parkinson of Lewy Body Dementie, moeten antipsychotica met een sterke D2-binding worden ontraden. Op grond van effectiviteit heeft clozapine hier de voorkeur. Bij contra-indicaties voor clozapine kan quetiapine of eventueel olanzapine worden gekozen.

‘ANTIPSYCHOTICA EN KWETSBARE OUDERE PATIENTEN’: ADVIES PER GENEESMIDDEL

Geneesmiddel	Advies Delirium		Advies BPSD		Verantwoording/opmerking
Aripiprazol	Wit		Wit		Evidence voor effectiviteit, echter weinig ervaring
Clozapine	Groen	Oranje	Groen	Oranje	Alleen geïndiceerd voor behandeling van delier en BPSD bij M. Parkinson of Lewy Body Dementie (groen). Frequentie bloedbeeld controle noodzakelijk, sterk anticholinerge werking (rood voor overige populatie).
Haloperidol	Groen		Groen		Evidence voor effectiviteit, NB extrapiramidale verschijnselen
Olanzapine	Groen		Groen		Evidence voor effectiviteit, NB sterk anticholinerg effect
Paliperidon	Wit		Wit		Onvoldoende evidence bij ouderen
Pimozide	Wit		Wit		NB QT-tijd verlenging
Pipamperon	Wit		Wit		Beperkte evidence voor effectiviteit, NB extrapiramidale verschijnselen
Quetiapine	Wit		Wit		Beperkte evidence voor effectiviteit
Risperidon	Groen		Groen		Evidence voor effectiviteit, NB extrapiramidale verschijnselen
Zuclopentixol	Wit		Wit		

6. Referenties

- (1) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005594.
- (2) Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:11-21.
- (3) Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:553-563.
- (4) Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002852.
- (5) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1565-1573.
- (6) Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
- (7) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003476.
- (8) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-1538.
- (9) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53:946-955.
- (10) Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:1-8.
- (11) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-1943.
- (12) Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:566-570.
- (13) Gill SS, Bronskill SE, Normand SL et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146:775-786.
- (14) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-2341.
- (15) Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:243-251.
- (16) Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q*. 2003;74:291-306.
- (17) Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:595-601.
- (18) Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445.

- (19) Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1113-1115.
- (20) Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2008.
- (21) Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med*. 2005;165:2677-2682.
- (22) Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*. 2000;356:1219-1223.
- (23) Lacut K, Le GG, Couturaud F et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21:643-650.
- (24) Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:205-209.
- (25) DuMouchel W, Fram D, Yang X et al. Antipsychotics, glycemic disorders, and life-threatening diabetic events: a Bayesian data-mining analysis of the FDA adverse event reporting system (1968-2004). *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20:21-31.
- (26) Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-1696.
- (27) Olsson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1821-1825.
- (28) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:30-39.
- (29) Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP, Nolen WA, Egberts AC. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone*. 2005;37:864-870.
- (30) Livingston G, Walker AE, Katona CL, Cooper C. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:25-29.
- (31) Caballero J, Hitchcock M, Scharre D, Beversdorf D, Nahata MC. Cognitive effects of atypical antipsychotics in patients with Alzheimer's disease and comorbid psychiatric or behavioral problems: a retrospective study. *Clin Ther*. 2006;28:1695-1700.
- (32) Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, Kraxberger E, Haushofer M. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:894-900.
- (33) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005;330:874.
- (34) McShane R, Keene J, Gedling K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ*. 1997;314:266-270.

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid / Effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymstelsel)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

Geneesmiddel		Olanzapine	Haloperidol	Risperidon	Pipamperon	Quetiapine	Zuclopentixol	Pimozide	Clozapine	Aripiprazol	Paliperidon
Evidence effectiviteit	Delier	Mogelijk effectief (evidence beperkt)	Effectief (evidence beperkt)	Effectief (evidence beperkt)	Geen evidence	Geen evidence	Geen evidence	Geen evidence	Geen evidence	Mogelijk effectiet (evidence beperkt)	Geen evidence
	BPSD	Effectief in reductie van agressie Level of evidence A	Effectief in reductie van agressie Level of evidence A	Effectief in reductie van agressie Level of evidence A	Geen evidence	Mogelijk effectief in de behandeling van agitatie bij dementie	Effectief Level of evidence B	Geen evidence	Effectief bij agressie en psychose bij M. Parkinson	Effectief Level of evidence A	Geen evidence
Evidence effectiviteit in algemene populatie		NVT	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT
NNT	Delier	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
	BPSD	3-5	3-6	6-8	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen		Slaperigheid, gewichtstoename, verstoring lipidenprofiel, orthostase	QTc verlenging EPS	Gewichtstoename, slapeloosheid, agitatie, angst, hoofdpijn, sedatie	EPS	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, gewichtstoename, hypotensie	Gewichtstoename, ↑prolactine, tachycardie, EPS sedatie	QT-verlenging, EPS	Bij 0,8% vd patiënten: agranulocytose, gewichtstoename sedatie	Sufheid	Hoofdpijn, gewichtstoename EPS
Interactiepotentieel	Mecha-nisme	Remmers en inductoren van CYP1A2 Interactie met gnm die ook QTc tijd verlening geven	Thyroxine	Toename sterfte bij combinatie risperidon en furosemide.	Geneesmiddelen die QT-interval verlengen	Remmers en inductoren van CYP3A4	Remmers en inductoren van CYP2D6	Geneesmiddelen die QT-tijd verlengen	Remmers en inductoren van CYP1A2	Remmers en inductoren van CYP3A4 en 2D6	Geen interacties
	Kennis bank	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja	Nee/Nee	Ja/Ja	Nee/Nee	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja	Nee/Nee
Contra-indicaties		Beenmergdepressie hartaandoeningen, QTc-verlenging glaucoom	Laesie van basale ganglia	Lever-en nierinsuff. cardiovasculaire aandoening	M. Parkinson, depressie CZS, cardiovasculaire aandoening	Nier- en leverfunctiestoornis, cardiovasculaire aandoening	M. Parkinson, leverfunctiestoornis cardiovasculaire aandoening	Verlengd QTc-tijd, hartritmestoornis in (familie)anamnese, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie	Beenmergdepressie, glaucoom, mictiestoornissen cardiomyopathie, depressie CZS	Cardiovasculaire aandoeningen	Nierinsufficiëntie
Lange halfwaardetijd		32-37 uur, bij ouderen 52 uur	12-38 uur (p.o.) 13-36 uur (i.m.)	3 uur (act. metabol. 24 uur) Bij ouderen en nierfunctiest. verlengd	11-35 uur	7 uur (verlengd bij ouderen, nier- en leverfunctiestoornis) act. metabol. 12 uur	Dichloride: 20 uur Acetaat 32 uur	55-150 uur	6-8 uur (maar bij herhaalde toediening: 14 uur)	75 uur (actieve metaboliet 95 uur)	24 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie		Bij Cl _{cr} <10 ml/min → aanpassing dosis		Bij Cl _{cr} 10-50 ml/min → aanpassing dosis							Bij Cl _{cr} 10-50 ml/min → aanpassing dosis
Smalle therapeutische breedte		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten		Matig	zwak	Afwezig/zwak	Zwak	Afwezig/zwak	Zwak	zwak	Matig	Afwezig/zwak	Afwezig/zwak
Sedatieve effecten		Matig	zwak	Zwak	zwak	Matig	Relatief zwak	zwak	ssterk	Zwak	Zwak
Orthostatische effecten		Zwak	Relatief zwak	Matig	Sterk	Matig	Matig sterk	Relatief zwak	Matig	Matig	Matig
Bewegings-stoornissen		zwak	sterk	sterk	Zwak	Minder sterk	Sterk	Sterk	Minder sterk	EPS vergelijkbaar met placebo, wel hoge D ₂ -receptorbinding	sterk
Bloedingsrisico		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Effecten op cognitie		NB	NB	NB	NB	Significant grotere afname van de cognitie vergeleken met placebo	NB	NB	NB	Afname MMSE met 1 punt tov placebo	NB
Effecten op voedselinname		Anticholinerg (droge mond en obstipatie) → mgl invloed op intake	Nee (mgl anti-emetisch)	NB	NB	NB	NB	NB	Anticholinerg (droge mond en obstipatie) → mgl invloed op intake	Vaak GI-bijwerkingen → mgl effect op intake	NB
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Delier	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
	BPSD	Nee (waarschuwing)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Advies in professionele richtlijn	Delier	Ja (CBO)	Ja (CBO, NHG)	Ja (CBO, NHG)	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
	BPSD	Ja (CBO)	Ja (CBO, NHG)	Ja (CBO, NHG)	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Ervaring		1996	1959	1993	1962	1997	1962	1969	1969 (uit de markt ivm risico op agranulocytose) 2e registratie in 1989	2002	2007 in de VS: fase III onderzoek: 1092 patiëntjaren.
Toedienings-vorm		Injectievloeistof, orodisp. tablet tablet	Druppelvloeistof, injectievloeistof	Tablet, orodisp. tabl, drank, injectievloeistof	Druppelvloeistof tablet	Tablet (pletbaar) en tablet met gereguleerde afgifte	Injectievloeistof, druppelvloeistof, tablet	Tablet, pletbaar	Tablet, deelbaar en pletbaar	Tablet, orodisp. tablet drank, injectievloeistof	Tablet met verlengde afgifte
Doserings--frequentie	Delier		1-2dd								
	BPSD	1-2 dd	2 dd	2 dd	PO: 1 dd	IM: tot 4 dd	Depot:1xper2-4 wkn	1 dd	1 dd	1 dd	1 dd

NVT :Niet van toepassing
NB :Niet beschreven
CVA :Cerebrovasculair accident

EPS :Extrapiramidale stoonissen
MMSE :Mini Mental State Examination
GI :Gastro-intestinaal

BPSD :Behaviorial and psychological symptoms of Dementia
PO :Per Os
IM :Intramusculair

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium (evidence in kwetsbare ouderen en in algemene populatie)

Uit enkele kleine onderzoeken blijkt olanzapine effectief te zijn in de behandeling van het delirium in vergelijking met haloperidol.¹⁻⁴ In de studies van Hu, Skrobik en Sipahimalani wordt olanzapine vergeleken met haloperidol.^{1,3,4} Alleen in de studies van Hu (n=165) en Skrobik (n=80) vond randomisatie van de patiënten plaats. Geconcludeerd wordt dat de effectiviteit van olanzapine vergelijkbaar is met haloperidol, terwijl haloperidol meer bijwerkingen veroorzaakt, met name extrapiramidale verschijnselen. Alleen de studie van Hu is uitgevoerd bij patiënten ouder dan 65 jaar met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar. Breitbart beschrijft een groep van 79 in het ziekenhuis opgenomen kankerpatiënten met een delirium, die werden behandeld met olanzapine.² Bij 76% van de patiënten werd een volledige remissie van het delirium gezien na behandeling met olanzapine. Er traden geen extrapiramidale verschijnselen op, wel ervoer 30% van de patiënten sedatie. De belangrijkste voorspeller voor een slechte respons op therapie was een leeftijd > 70 jaar.

In vier systematische overzichten wordt aangegeven dat de evidence beperkt is, maar dat er aanwijzingen zijn dat atypische antipsychotica, waaronder olanzapine even effectief zijn als haloperidol.⁵⁻⁸ De review van Ozbolt is speciaal gericht op patiënten ouder dan 65 jaar, hierin wordt voor olanzapine een responspercentage van 70-76% beschreven.

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat olanzapine even effectief is als haloperidol in de behandeling van een delirium bij oudere patiënten.

Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation Hu H., Deng W., Yang H. and Liu Y. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006 10:42 (188-190)

Background: Delirium is an acute organic brain syndrome caused by various reasons, and it is common in elderly patients. Antipsychotics treatment is an important method to control delirium. Objective: To observe the efficacy of new antipsychotic agent of olanzapine and the traditional antipsychotic agent of haloperidol in treating senile delirium. Design: A randomized controlled observation. Setting: Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences. Participants: Totally 175 inpatients with senile delirium were selected from the First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences from September 2001 to September 2003, they were randomly divided into olanzapine treatment group (n=74), haloperidol treatment group n=72) and a control group(n=29). There were 111 males (63.4%) and 64 females (36.6%). Delirium had occurred for a duration of 30 minutes to 17 days, with an average of (3.02±2.71) days. The enrolled patients were classified according to the etiological factors of delirium: metabolic (n=68), toxic (n=47), structural (n=25) and infectious (n=35). Methods: Different treatments were used in different groups. Control group (n=29): The patients were only given somatic treatment aiming at delirium, and not any drug for central nervous system was used. Olanzapine group (n=74): Besides the somatic treatment aiming at delirium, the patients were given olanzapine (Zyprexa, produced by Eli Lilly and Company, 5 mg/tablet) taken orally or sublingually (fasted patients), the initial dosage was 1.25-2.5 mg per day, and then adjusted to 1.25-20 mg per day. Haloperidol group (n=72): Besides the somatic treatment aiming at delirium, they were, treated with intramuscular injection of haloperidol (2.5-10 mg per day). The effects were prospectively observed for 1 week. The scores were observed before enrollment and at 1-7 days respectively, the severity of mental disorder and amelioration were evaluated by the clinical global impression scale-severity of illness (CGI-SI) and global improvement item of clinical global impression scale (CGI-GI). The dosage and time of administration was taken as the dosage and time to take effect when the CGI-SI baseline scores decreased by more than 1 point. Main Outcome Measures: The severity of mental disorder and amelioration were observed. Results: 1 The scores of CGI-SI after treatment were significantly decreased in the olanzapine group, haloperidol group and control group, and there were significant differences (P < 0.01). 2 The rates of marked effect in the three groups were 82.4%, 87.5% and 31.0%, respectively, and those in the two treatment groups were significantly

different from that in the control group ($P < 0.01$). 3 Both olanzapine and haloperidol began to take effect at small dosages, and it was the fastest in the olanzapine group, followed by the haloperidol group, and slowest in the control group. Conclusion: Olanzapine and haloperidol have similar effects in treating senile delirium. However, olanzapine is faster to take effect than haloperidol.

Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Skrobik YK; Intensive Care Med. 2004 Mar;30(3):444-9. Epub 2003 Dec 19. PMID: 14685663

N=80 gemiddelde leeftijd haloperidol :63 jaar; olanzapine 67 jaar. OBJECTIVE: To compare the safety and estimate the response profile of olanzapine, a second-generation antipsychotic, to haloperidol in the treatment of delirium in the critical care setting. DESIGN: Prospective randomized trial. SETTING: Tertiary care university affiliated critical care unit. PATIENTS: All admissions to a medical and surgical intensive care unit with a diagnosis of delirium. INTERVENTIONS: Patients were randomized to receive either enteral olanzapine or haloperidol. MEASUREMENTS: Patient's delirium severity and benzodiazepine use were monitored over 5 days after the diagnosis of delirium. MAIN RESULTS: Delirium Index decreased over time in both groups, as did the administered dose of benzodiazepines. Clinical improvement was similar in both treatment arms. No side effects were noted in the olanzapine group, whereas the use of haloperidol was associated with extrapyramidal side effects. CONCLUSIONS: Olanzapine is a safe alternative to haloperidol in delirious critical care patients, and may be of particular interest in patients in whom haloperidol is contraindicated.

Olanzapine in the treatment of delirium. Sipahimalani A, Masand PS. Psychosomatics. 1998 Sep-Oct;39(5):422-30. PMID: 9775699

Delirium is an organic psychiatric syndrome characterized by fluctuating consciousness and impaired cognitive functioning. Eleven delirious patients were treated with olanzapine (dosage mean $\pm$ standard deviation [SD]: 8.2 $\pm$ 3.4 mg qhs), and 11 delirious control patients were treated with haloperidol (dosage mean $\pm$ SD: 5.1 $\pm$ 3.5 mg qhs). Peak response time was similar in both groups. Five of the 11 olanzapine patients showed significant improvement ($> 50\%$ score reduction) on the Delirium Rating Scale (DRS) and no patients had side effects, whereas 6 of the 11 control subjects showed improvement on the DRS and 5 had extrapyramidal symptoms or excessive sedation. Olanzapine may be a useful alternative to haloperidol in the treatment of delirium in hospitalized patients.

An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. Breitbart W; Psychosomatics. 2002 May-Jun;43(3):175-82. PMID: 12075032

We conducted an open, prospective trial of olanzapine for the treatment of delirium in a sample of 79 hospitalized cancer patients. Patients all met DSM-IV criteria for a diagnosis of delirium and were rated systematically with the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) as a measure of delirium severity, phenomenology, and resolution, over the course of a 7-day treatment period. Sociodemographic and medical variables and measures of physical performance status and drug-related side effects were collected. Fifty-seven patients (76%) had complete resolution of their delirium on olanzapine therapy. No patients experienced extrapyramidal side effects; however, 30% experienced sedation (usually not severe enough to interrupt treatment). Several factors were found to be significantly associated with poorer response to olanzapine treatment for delirium, including age >70 years, history of dementia, central nervous system spread of cancer and hypoxia as delirium etiologies, "hypoactive" delirium, and delirium of "severe" intensity (i.e., MDAS >23). A logistic-regression model suggests that age >70 years is the most powerful predictor of poorer response to olanzapine treatment for delirium (odds ratio, 171.5). Olanzapine appears to be a clinically efficacious and safe drug for the treatment of the symptoms of delirium in the hospitalized medically ill.

Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. Ozbolt LB, J Am Med Dir Assoc. 2008 Jan;9(1):18-28. PMID: 18187109

BACKGROUND: Delirium occurs frequently in hospitalized patients and is reported to occur at a rate of 10% to 40% in hospitalized elderly patients. The gold standard of treatment is to treat the underlying cause of delirium and use high-potency antipsychotics such as haloperidol to target the behavioral disturbances. Since the development of atypical antipsychotics, many psychiatric conditions that were previously only treatable using high-potency antipsychotics may now be managed with the atypical agents. This review will examine the current literature on atypical antipsychotics and summarize the results from published trials in order to evaluate the efficacy and potential benefits of atypical antipsychotics for the treatment of delirium in the elderly population. METHODS: A search of the published literature was conducted using MEDLINE and PubMed. The PubMed search was limited to articles that were (1) written in the English language, (2) focused on human subjects above age 65, and (3) were in the format of review articles, randomized controlled trials (RCTs), clinical trials, or meta-analyses. The initial PubMed search was conducted in March 2006 with

follow-up investigations in April 2006 and July 2007. RESULTS: Risperidone, the most thoroughly studied atypical antipsychotic, was found to be approximately 80% to 85% effective in treating the behavioral disturbances of delirium at a dosage of 0.5 to 4 mg daily. Studies of olanzapine indicated that it was approximately 70% to 76% effective in treating delirium at doses of 2.5 to 11.6 mg daily. Very few studies have been conducted using quetiapine; it also appears to be a safe and effective alternative to high-potency antipsychotics. In comparison to haloperidol, the frequency of adverse reactions and side effects was found to be much lower with the use of atypical antipsychotic medications. In the limited number of trials comparing atypical antipsychotics to haloperidol, haloperidol consistently produced a higher rate (an additional 10% to 13%) of extrapyramidal side effects. CONCLUSIONS: A review of current literature supports the conclusion that atypical antipsychotic medications demonstrate similar rates of efficacy as haloperidol for the treatment of delirium in the elderly patient, with a lower rate of extrapyramidal side effects. There is limited evidence of true efficacy, since no double-blind placebo trials exist.

Antipsychotics for delirium, Lonergan, Cochrane Database of Systematic reviews, 2007.

There is no evidence that haloperidol in low dosage has different efficacy in comparison with the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the management of delirium or has a greater frequency of adverse drug effects than these drugs. High dose haloperidol was associated with a greater incidence of side effects, mainly parkinsonism, than the atypical antipsychotics. Low dose haloperidol may be effective in decreasing the degree and duration of delirium in post-operative patients, compared with placebo. These conclusions must be tempered by the observation that they are based on small studies of limited scope, and therefore will require further corroborating evidence before they can be translated into specific recommendation for the treatment of delirium.

Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. Rea RS, Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):588-94. PMID: 17381385

Delirium is common in acutely ill patients and can result in substantial morbidity if left untreated. Atypical antipsychotics have been postulated to be safer and more effective than haloperidol for treatment of this condition. To evaluate the role of atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in hospitalized acutely ill adults, we searched MEDLINE (1977-September 2006) and International Pharmaceutical Abstracts (1997-September 2006) for English-language publications of clinical trials that compared atypical antipsychotics and haloperidol. Four comparative studies were identified: one double-blind, randomized study (risperidone vs haloperidol), one single-blind, randomized study (olanzapine vs haloperidol), and two retrospective studies (olanzapine vs haloperidol and quetiapine vs haloperidol). These studies demonstrated that atypical antipsychotics are as efficacious as haloperidol. In addition, they appear to be associated with a lower frequency of extrapyramidal effects, and thus are safer than haloperidol. However, these conclusions are based on a limited number of studies; larger comparative trials are needed to elucidate the role of atypical antipsychotics for treating delirium in this population.

Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. Seitz DP; J Clin Psychiatry. 2007 Jan;68(1):11-21. PMID: 17284125

OBJECTIVE: Antipsychotics are frequently used in the management of delirium, although there is limited information regarding the safety and efficacy of antipsychotics in treating delirium. The purpose of this study was to systematically evaluate the evidence for the efficacy and safety of antipsychotics in treating delirium. SOURCES: MEDLINE (July 1980 to July 2005) and Cochrane databases were searched for English language articles using keywords. STUDY SELECTION: Prospective studies with standardized criteria for diagnosing delirium and evaluating its severity. DATA SYNTHESIS: In total, 14 studies (9 single agent studies and 5 comparison trials) met inclusion criteria. Study medications included haloperidol, chlorpromazine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. Improvements in delirium severity were reported with all of these antipsychotic medications. No study included a placebo comparison to account for spontaneous improvements in delirium. Other methodological limitations included inadequate blinding, randomization, and handling of participant withdrawals. The improvements in delirium tended to occur soon after initiation of treatment, and most of the studies examined used relatively low doses of antipsychotic medication. Serious adverse events attributable to antipsychotic medication were uncommon in studies, although side effects were not evaluated systematically in most studies. CONCLUSION: To date, there are no published double-blind, randomized, placebo-controlled trials to establish the efficacy or safety of any antipsychotic medication in the management of delirium. There is limited evidence from uncontrolled studies that supports the use of low-dose, short-term treatment of delirium with some antipsychotics. Further study with well-designed clinical trials is required in this area.

Probleemgedrag bij dementie

In de literatuur wordt gediscussieerd over de effectiviteit van olanzapine voor de behandeling van probleemgedrag bij BPSD. In één meta-analyse werd geconcludeerd dat olanzapine niet effectief is in de behandeling van probleemgedrag bij dementie.⁹ Echter een systematisch overzicht, Cochrane review en twee RCT's toonden aan dat de effectiviteit op agressie en psychotische symptomen bij dementie van olanzapine vergelijkbaar is met haloperidol en risperidon.¹⁰⁻¹³ Deze studies worden hieronder kort beschreven.

In een meta-analyse waarin op basis van 16 studies de effectiviteit en veiligheid van vier verschillende atypische antipsychotica werd geanalyseerd (aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon) werd effectiviteit aangetoond van risperidon en aripiprazol op de domeinen agressie, agitatie en psychose.⁹ Effectiviteit van olanzapine kon niet worden bevestigd uit de data; er werd geen significant verschil in effectiviteit met placebo gevonden.

In de Cochrane review 'Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease' werd een significante verbetering van agressie gevonden met risperidon en olanzapine.¹⁰

In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in 7 van de 10 studies risperidon en olanzapine effectiever zijn dan placebo in het verminderen van agressie en psychotische symptomen.¹³

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 58 dementiepatiënten met probleemgedrag werd olanzapine vergeleken met haloperidol.¹² Beide geneesmiddelen gaven een significante verbetering van agressie (gemeten met CMAI) en er werd geen verschil in effectiviteit tussen de geneesmiddelen gevonden.

In een RCT met 421 dementerende patiënten werden drie atypische antipsychotica direct met elkaar vergeleken: olanzapine, quetiapine en risperidon.¹¹ Er werd een significant verschil gevonden in de gemiddelde tijd tot het stoppen van de behandeling vanwege het ontbreken van effectiviteit. Patiënten die werden behandeld met olanzapine en risperidon werden gemiddeld 22.1 en 26.7 weken behandeld, terwijl de groep die werd behandeld met quetiapine en placebo gemiddeld 9.1 en 9.0 weken werden behandeld ($p=0.002$). Hieruit zou men voorzichtig kunnen concluderen dat olanzapine en risperidon effectiever zijn dan placebo en quetiapine.

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat olanzapine effectief is bij de behandeling van agressie en psychotische symptomen bij dementie.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210

Meta-analyse van 4 atypische antipsychotica 16 studies (aripiprazol(3), olanzapine (5), quetiapine(3), risperidon(5)). Gemiddelde leeftijd 81 jaar. Effectiviteit werd aangetoond voor risperidon en aripiprazol. Effectiviteit van olanzapine kon niet worden bevestigd uit de data: geen significant verschil met placebo. Voor quetiapine kon geen conclusie worden getrokken omdat de 3 studies niet met elkaar vergeleken konden worden.

Belangrijkste bijwerking waren slaperigheid, urineweginfecties en urine-incontinentie. Bij risperidon werden extrapiramidale stoornissen gezien, niet aangetoond voor andere AP. Effect op MMSE: atypische antipsychotica zorgden voor verdere afname van MMSE met ongeveer 1 punt tov placebo.

Significante toename van CVAE's voor antipsychotica gebruikers OR 2.13 (1.20-3.75 $p=0.009$), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol. Bij analyse van alle atypische antipsychotica bij elkaar was er een verhoogd risico op overlijden OR 1.54 (1.06-2.23, $p=0.02$). dit werd niet aangetoond voor de individuele geneesmiddelen.

Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's Disease (review); Ballard; Cochrane Database of Systematic reviews 2006, issue 1

1. There was a significant improvement in aggression with risperidone and olanzapine treatment compared to placebo.
2. There was a significant improvement in psychosis amongst risperidone treated patients.

3. Risperidone and olanzapine treated patients had a significantly higher incidence of serious adverse cerebrovascular events (including stroke), extrapyramidal side effects and other important adverse outcomes.
4. There was a significant increase in drop-outs in risperidone (2 mg) and olanzapine (5-10 mg) treated patients.
5. The data were insufficient to examine impact upon cognitive function.

Evidence suggests that risperidone and olanzapine are useful in reducing aggression and risperidone reduces psychosis, but both are associated with serious adverse cerebrovascular events and extrapyramidal symptoms. Despite the modest efficacy, the significant increase in adverse events confirms that neither risperidone nor olanzapine should be used routinely to treat dementia patients with aggression or psychosis unless there is severe distress or risk of physical harm to those living and working with the patient. Although insufficient data were available from the considered trials, a meta-analysis of seventeen placebo controlled trials of atypical neuroleptics for the treatment of behavioural symptoms in people with dementia conducted by the Food and Drug Administration suggested a significant increase in mortality (OR 1.7). A peer-reviewed meta-analysis (Schneider 2005) of 15 placebo controlled studies (nine unpublished) found similarly increased risk in mortality (OR=1.54, 95% CI 0.004 to 0.02, p=0.01) for the atypical neuroleptics.

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73

14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence. These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. Verhey FR; Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(1):1-8. Epub 2005 Oct 21. PMID: 16244481

The goal of this study was to compare the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. The subjects were 58 out-patients with dementia and agitation. After baseline assessments and, if necessary, a period of wash-out of a previous antipsychotic drug, they were randomly assigned to 5 weeks of double-blind treatment with either olanzapine or haloperidol. The first 2 weeks were used for dose titration. Subsequently, the patients received a fixed dose of either olanzapine (average dose 4.71 mg) or haloperidol (average dose 1.75 mg) from day 14 to day 35. Both olanzapine and haloperidol decreased agitation significantly (decrease in Cohen-Mansfield Agitation Inventory scores), but there was no significant difference between the two drugs. The two drugs had comparable effects on all secondary outcome measures. They were well tolerated and had a similar side-effect pattern. Our study could not demonstrate the superiority of olanzapine, compared to haloperidol, for the treatment of agitation in patients with dementia.

Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. Schneider LS N Engl J Med. 2006 Oct 12;355(15):1525-38. PMID: 17035647

BACKGROUND: Second-generation (atypical) antipsychotic drugs are widely used to treat psychosis, aggression, and agitation in patients with Alzheimer's disease, but their benefits are uncertain and concerns about safety have emerged. We assessed the effectiveness of atypical antipsychotic drugs in outpatients with Alzheimer's disease. **METHODS:** In this 42-site, double-blind, placebo-controlled trial, 421 outpatients with Alzheimer's disease and psychosis, aggression, or agitation were randomly assigned to receive olanzapine (mean dose, 5.5 mg per day), quetiapine (mean dose, 56.5 mg per day), risperidone (mean dose, 1.0 mg per day), or placebo. Doses were adjusted as needed, and patients were followed for up to 36 weeks. The main outcomes were the time from initial treatment to the discontinuation of treatment for any reason and the number of patients with at least minimal improvement on the Clinical Global Impression of Change (CGIC) scale at 12 weeks. **RESULTS:** There were no significant differences among treatments with regard to the time to the discontinuation of treatment for any reason: olanzapine (median, 8.1 weeks), quetiapine (median, 5.3 weeks), risperidone (median, 7.4 weeks), and placebo (median, 8.0 weeks) (P=0.52). The median time to the discontinuation of treatment due to a lack of efficacy favored olanzapine (22.1 weeks) and risperidone (26.7 weeks) as compared with quetiapine (9.1 weeks) and placebo (9.0 weeks) (P=0.002). The time to the discontinuation of treatment due to adverse events or intolerability favored placebo. Overall, 24% of patients who received olanzapine, 16% of patients who received quetiapine, 18% of patients who received risperidone, and 5% of patients who received placebo discontinued their assigned treatment owing to intolerability (P=0.009). No significant differences were noted among the groups with regard

to improvement on the CGIC scale. Improvement was observed in 32% of patients assigned to olanzapine, 26% of patients assigned to quetiapine, 29% of patients assigned to risperidone, and 21% of patients assigned to placebo ($P=0.22$). CONCLUSIONS: Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer's disease.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Delirium: zie hierboven.

Gedragsproblemen bij dementie: het betreft hier altijd kwetsbare oudere patiënten (zie hierboven).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in zeven van de tien studies risperidon en olanzapine effectiever zijn dan placebo in het verminderen van agressie en psychotische symptomen (NNT risperidon: 6-8; NNT olanzapine: 3-5).¹³

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review.

SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73

14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence.

These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Mortaliteit

Uit enkele studies blijkt het gebruik van atypische antipsychotica geassocieerd met een verhoogde mortaliteit ten opzichte van placebo. Een niet gepubliceerde meta-analyse van 17 RCT's uitgevoerd door de FDA, waarin 5106 patiënten werden geïnccludeerd, toonde een significante toename van mortaliteit met 1.6-1.7 keer van olanzapine, risperidon, aripiprazol en quetiapine bij dementerende patiënten (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>). Deze bevinding wordt ondersteund door een meta-analyse van Schneider over vijftien RCT's.¹⁴ Hierin wordt geconcludeerd dat meer patiënten zijn overleden in de groep die atypische antipsychotica (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) gebruikten (3.5%) dan in de groep controlepatiënten (2.3%) (OR 1.54 (95% BI 1.06-2.23 $p=0.02$)). Dit verhoogde risico werd niet gevonden voor de individuele geneesmiddelen.

Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia, meta-analysis of RCT's; LS Schneider; JAMA 2005; 294(15):1934-1943 PMID: 16234500

CONTEXT: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease and other dementia; however, concerns have arisen about the increased risk for cerebrovascular adverse events, rapid cognitive decline, and mortality with their use. OBJECTIVE: To assess the evidence for increased mortality from atypical antipsychotic drug treatment for people with dementia. DATA SOURCES: MEDLINE (1966 to April 2005), the Cochrane Controlled Trials Register (2005, Issue 1), meetings presentations (1997-2004), and information from the sponsors were searched using the terms for atypical antipsychotic drugs (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone), dementia, Alzheimer disease, and clinical trial. STUDY SELECTION: Published and unpublished randomized placebo-controlled, parallel-group clinical trials of atypical antipsychotic drugs marketed in the United States to treat patients with Alzheimer disease or dementia were selected by consensus of the authors. DATA EXTRACTION: Trials, baseline characteristics, outcomes, all-cause dropouts, and deaths were extracted by one reviewer; treatment exposure was obtained or estimated. Data were checked by a second reviewer. DATA SYNTHESIS: Fifteen trials (9 unpublished), generally 10 to 12 weeks in duration, including 16 contrasts of atypical antipsychotic drugs with placebo met criteria (aripiprazole [n = 3], olanzapine [n = 5], quetiapine [n = 3], risperidone [n = 5]). A total of 3353 patients were randomized to study drug and 1757 were randomized to placebo. Outcomes were assessed using standard methods (with random- or fixed-effects models) to calculate odds ratios (ORs) and risk differences based on patients randomized and relative risks based on total exposure to treatment. There were no differences in dropouts. Death occurred more often among patients randomized to drugs (118 [3.5%] vs 40 [2.3%]). The OR by meta-analysis was 1.54; 95% confidence interval [CI], 1.06-2.23; P = .02; and risk difference was 0.01; 95% CI, 0.004-0.02; P = .01). Sensitivity analyses did not show evidence for differential risks for individual drugs, severity, sample selection, or diagnosis. CONCLUSIONS: Atypical antipsychotic drugs may be associated with a small increased risk for death compared with placebo. This risk should be considered within the context of medical need for the drugs, efficacy evidence, medical comorbidity, and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient analyses modeling survival and causes of death are needed.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In 2004 gaf de producent van olanzapine aan dat er een verhoogde kans bestaat op het optreden van een beroerte bij het gebruik van olanzapine. Dit is gebaseerd op een door de firma uitgevoerde meta-analyse van vijf gerandomiseerde klinische studies. Er wordt voor olanzapine (en risperidon) een 2-3 maal verhoogd risico op een beroerte gerapporteerd bij patiënten met dementie. In drie retrospectieve cohort studies is dit verhoogde risico op beroertes niet aangetoond.¹⁵⁻¹⁷ Barnett vond geen verschil in het risico op een beroerte bij gebruikers van klassieke of atypische antipsychotica in vergelijking met placebo.¹⁵ Gill en Hermann vergeleken klassieke met atypische antipsychotica en vonden geen risicoverschil.^{16,17} Mogelijk is de verhoogde kans op het optreden van een beroerte een groepseffect van alle antipsychotica. Het is echter niet voor alle middelen goed onderzocht. Duidelijk is dat het verhoogde risico al snel na het starten van de medicatie optreedt.

Van olanzapine is bekend dat het de QT-tijd kan verlengen, in de 1B-tekst wordt een frequentie van 0.1-1% genoemd.

Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. Barnett MJ; J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):595-601. PMID: 18004126

INTRODUCTION: The credibility of an increased risk of cerebrovascular events (CVEs) in elderly patients with dementia being treated with second-generation antipsychotics (SGAs) is debatable. Although early published and unpublished data indicated a risk, much of the subsequent literature has not supported this initial finding. Previously published studies were flawed in part because they lacked a control group and did not stratify by dementia subtype. This study examined the risk of a CVE in patients diagnosed with Alzheimer or vascular dementia while being treated with SGA, first-generation antipsychotics, or no antipsychotic medication. METHODS: Data from 14,029 patients aged 65 years and older were evaluated using patient information from Veterans Administration and Medicare databases. Patients who received care for dementia were categorized according to dementia subtype (vascular or Alzheimer) and antipsychotic use during an 18-

month period. Patients were observed until they were admitted to a hospital for a CVE, stopped taking or switched antipsychotics, died, or until the 18-month observation period ended. RESULTS: Overall, CVE risk did not differ whether patients were receiving a first-generation antipsychotic, SGA, or no antipsychotic therapy. However, patients with vascular dementia had an increased risk in hospitalization for a CVE. There was no increase in risk of a CVE for patients treated with quetiapine, olanzapine, or risperidone relative to haloperidol, or for patients receiving olanzapine or risperidone relative to quetiapine. Stratified subgroup analyses demonstrated no difference in risk for CVE-related admission patients with Alzheimer dementia among individual agents. However, patients with vascular dementia receiving risperidone, but not olanzapine or quetiapine, were found to be at decreased risk for CVE admission relative to haloperidol. CONCLUSIONS: This study found no increase in overall risk for CVE-related hospital admission in patients treated with antipsychotic medications.

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. Gill SS; BMJ. 2005 Feb 26;330(7489):445. Epub 2005 Jan 24. PMID: 15668211

OBJECTIVE: To compare the incidence of admissions to hospital for stroke among older adults with dementia receiving atypical or typical antipsychotics. DESIGN: Population based retrospective cohort study. SETTING: Ontario, Canada. Patients 32,710 older adults (< or = 65 years) with dementia (17,845 dispensed an atypical antipsychotic and 14,865 dispensed a typical antipsychotic). MAIN OUTCOME MEASURES: Admission to hospital with the most responsible diagnosis (single most important condition responsible for the patient's admission) of ischaemic stroke. Observation of patients until they were either admitted to hospital with ischaemic stroke, stopped taking antipsychotics, died, or the study ended. RESULTS: After adjustment for potential confounders, participants receiving atypical antipsychotics showed no significant increase in risk of ischaemic stroke compared with those receiving typical antipsychotics (adjusted hazard ratio 1.01, 95% confidence interval 0.81 to 1.26). This finding was consistent in a series of subgroup analyses, including ones of individual atypical antipsychotic drugs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) and selected subpopulations of the main cohorts. CONCLUSION: Older adults with dementia who take atypical antipsychotics have a similar risk of ischaemic stroke to those taking typical antipsychotics.

Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL; Am J Psychiatry. 2004 Jun;161(6):1113-5. PMID: 15169702

OBJECTIVE: Randomized controlled trials have suggested that at least one atypical antipsychotic may be associated with an increased risk of stroke in older people with dementia. This study examined the association between atypical antipsychotic use and stroke in the elderly. METHOD: The authors conducted a retrospective population-based cohort study of patients over the age of 66 by linking administrative health care databases. Three cohorts—users of typical antipsychotics, risperidone, and olanzapine—were identified and compared. RESULTS: Subjects treated with typical antipsychotics (N=1,015) were compared with those given risperidone (N=6,964) and olanzapine (N=3,421). Model-based estimates adjusted for covariates hypothesized to be associated with stroke risk revealed relative risk estimates of 1.1 (95% CI=0.5-2.3) for olanzapine and 1.4 (95% CI=0.7-2.8) for risperidone. CONCLUSIONS: Olanzapine and risperidone use were not associated with a statistically significant increased risk of stroke compared with typical antipsychotic use.

Metabool syndroom

Gewichtstoename, lipidenstoornissen en glycemische ontregeling kunnen optreden bij olanzapine. Deze bijwerkingen kunnen bij ook bij andere atypische antipsychotica voorkomen, maar zijn het meest frequent gemeld voor olanzapine. In een post hoc analyse van 1267 dementerenden die werden behandeld met olanzapine werden gewichtsveranderingen gedurende de eerste 20 weken van behandelingen geregistreerd.¹⁸ Geconcludeerd werd dat de patiënten, die bij het begin van de studie een BMI < 25 kg/m² hadden significant meer gewichtstoename hadden (>7%) dan patiënten die bij het begin van de studie een BMI > 25 kg/m² hadden.

Allison et al. berekenden in een systematisch literatuuroverzicht de gewichtstoename van patiënten die werden behandeld met antipsychotica.¹⁹ Voor olanzapine werd een gewichtstoename van 4.15 kg in 10 weken gezien. In deze studie werden voor clozapine en olanzapine de grootste gewichtstoename gezien.

Weight changes during treatment with olanzapine in older adult patients with dementia and behavioral disturbances. Lipkovich I, J Geriatr Psychiatry Neurol. 2007 Jun;20(2):107-14. PMID: 17548781

Treatment-emergent weight gain has been reported in younger patients receiving atypical antipsychotics, but less is known about weight gain in adults aged 65 years and older. This was a post hoc analysis of 1267 patients with dementia and behavioral disturbances treated with olanzapine (1 to 20 mg/d) in clinical trials, most of whom were underweight (body mass index <18.5 kg/m²) or of normal weight (body mass index, 18.5-24.9 kg/m²) at baseline. Weight changes over the first 20 weeks of treatment in olanzapine-treated patients, as estimated by a repeated measures analysis model, were significantly greater in the combined categories of underweight and normal weight (1.22 kg and 1.29 kg, respectively) versus overweight and obese (0.56 kg and 0.53 kg, respectively; $P = .006$). The estimated probability of gaining more than 7% of initial body weight was significantly greater in patients treated with olanzapine versus active comparator ($P < .001$) or placebo ($P < .001$). Weight gain in olanzapine-treated older patients with dementia and behavioral disturbances was significantly greater in individuals with a baseline body mass index of less than 25 kg/m².

Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686-96 PMID: 10553730

OBJECTIVE: The purpose of this study was to estimate and compare the effects of antipsychotics-both the newer ones and the conventional ones-on body weight. **Method:** A comprehensive literature search identified 81 English- and non-English-language articles that included data on weight change in antipsychotic-treated patients. For each agent, a meta-analysis and random effects metaregression estimated the weight change after 10 weeks of treatment at a standard dose. A comprehensive narrative review was also conducted on all articles that did not yield quantitative information but did yield important qualitative information. **RESULTS:** Placebo was associated with a mean weight reduction of 0.74 kg. Among conventional agents, mean weight change ranged from a reduction of 0.39 kg with molindone to an increase of 3.19 kg with thioridazine. Among newer antipsychotic agents, mean increases were as follows: clozapine, 4.45 kg; olanzapine, 4.15 kg; sertindole, 2.92 kg; risperidone, 2.10 kg; and ziprasidone, 0.04 kg. Insufficient data were available to evaluate quetiapine at 10 weeks. **CONCLUSIONS:** Both conventional and newer antipsychotics are associated with weight gain. Among the newer agents, clozapine appears to have the greatest potential to induce weight gain, and ziprasidone the least. The differences among newer agents may affect compliance with medication and health risk.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Door matige binding aan D₂-receptor komen extrapiramidale stoornissen minder frequent voor dan bij haloperidol en risperidon.

Sedatie

Door relatief sterke binding aan muscarinereceptor kan sedatie optreden bij de behandeling met olanzapine.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 en CYP2D6 tot significant minder actieve metabolieten.
- Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-induceerders (carbamazepine) versnelt de eliminatie van olanzapine
- Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers (fluvoxamine, ciprofloxacin of ketoconazol) vertraagt de eliminatie van olanzapine, waardoor een lagere (begin)dosering moet worden overwogen.
- Gelijktijdige injectie van benzodiazepinen en i.m. olanzapine is niet onderzocht en mag slechts met een interval van ten minste één uur en met grote voorzichtigheid plaatsvinden.
- Mogelijk additief neveneffect is te verwachten in combinatie met potentieel hepatotoxische middelen.
- Combinatie met antihistaminica, antidepressiva, barbituraten, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol versterkt de sederende werking.
- De werking van guanethidine, levodopa en dopamine-agonisten kan worden verminderd.
- Bij gelijktijdig gebruik met valproïnezuur is vaak neutropenie gemeld.

- Het bloeddrukverlagend effect van labetalol en andere α -blokkerende sympathicolytica en centraal werkende antihypertensiva kan worden versterkt.
- KNMP Kennisbank Interacties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + 'LET OP EFFECTIVITEIT' MIDDELEN
 - OLANZAPINE + FLUVOXAMINE

Achtergrondtekst KNMP Kennisbank: De olanzapinespiegel kan stijgen tot toxische waarden. Na staken van fluvoxamine kan de olanzapinespiegel juist weer dalen.

Mechanisme: Olanzapine wordt in de lever voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. Fluvoxamine remt CYP1A2 waardoor olanzapine in vertraagd tempo wordt afgebroken.

Klinische gevolgen: Bij olanzapinespiegels hoger dan 100 mcg/l kunnen toxische verschijnselen optreden zoals mydriasis, tremor en rigiditeit.

Literatuur:

- Stockley IH. Drug Interactions 6e ed. p. 726-7.
- Hansten PhD ea. Drug Interactions Analysis and Management p. 637a.
- Registratiedossier (deel IB) Zyprexa.
- Chiu CC ea. Dose-dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia. J Clin Pharmacol 2004;44:1385-90.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Risico van nauwe-kamerhoekglaucoom
- QTc-verlenging
- Beenmergdepressie
- CVA in voorgeschiedenis; in verband met mogelijk verhoogd risico op nieuw CVA

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd is 30 uur, bij leverfunctiestoornissen en bij ouderen tot 50 uur. Bij rokers is de halfwaardetijd 20% korter.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Eliminatie: via de nieren (60%). Bij patiënten met nierfunctiestoornissen werd geen significant verschil in gemiddelde eliminatie halfwaardetijd gevonden.

WINAp advies: Bij kreatinineklaring >10 ml/min is dosisaanpassing niet noodzakelijk.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Postsynaptische D_2 -receptorbinding

Extrapiramidale bijwerkingen: zwak

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Mogelijk QT-tijd verlenging en verhoogd risico op beroerte (zie veiligheid).

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Er zijn aanwijzingen dat olanzapine de cognitie in negatieve zin beïnvloeden. In een post-hoc analyse van drie gerandomiseerde studies werd geconcludeerd dat het verschil in effect op de cognitie van olanzapine en placebo niet statistisch significant was, maar dat niet kan worden uitgesloten dat is sommige patiënten de cognitie negatief wordt beïnvloed door behandeling met olanzapine.²⁰ Ook in een meta-analyse werd voor de atypische antipsychotica bijna 1 punt achteruitgang van de MMSE beschreven ten opzichte van behandeling met placebo.⁹

Effect of olanzapine on cognition during treatment of behavioral and psychiatric symptoms in patients with dementia: a post-hoc analysis. Deberdt WG; Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Apr;23(4):364-9 PMID: 17708584

OBJECTIVE: This study was conducted to determine the effect of olanzapine treatment on cognition in elderly patients with behavioral and psychiatric symptoms (BPSD) associated with dementia. **METHODS:** This was a post-hoc analysis of three randomized double-blind, clinical trials of olanzapine (n = 682) vs placebo (n = 257) in dementia patients with BPSD in long-term or continuing-care settings. One study was 6 weeks long; the other two were 10 weeks duration, and their data were combined. Patients were subgrouped according to baseline Mini Mental State Examination (MMSE) scores: Group I = 23-26; Group II = 19-22; Group III = 14-18; Group IV = 7-13; Group V = 1-6. BPSD was assessed by the Neuropsychiatric Inventory (NPI). **RESULTS:** Within-treatment group cognitive decline in patients was significant in the combined studies, but not in the 6-week study. Between-treatment cognitive changes were non-significant in the 6-week study, but showed a statistical trend in the combined studies (olanzapine, -0.78 +/- 0.19 vs placebo, -0.32 +/- 0.25; p = 0.06). In the subgroup analysis, there was a significant between-treatment difference in cognitive changes in MMSE subgroup IV in the combined studies (olanzapine, -0.63 +/- 0.26 vs placebo, 0.27 +/- 0.41, p = 0.04). Improvement in BPSD was correlated with better cognitive outcome (r = -0.2; p < 0.01). **CONCLUSIONS:** Although the overall differences in cognitive changes in patients treated with olanzapine vs placebo were small and non-significant, negative effects on cognition in some patients cannot be excluded, especially in patients with more pronounced cognitive decline or whose behavioral and psychiatric symptoms are not responding to treatment.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. **METHODS:** MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria:

aripiprazole (k = 3), olanzapine (k = 5), quetiapine (k = 3), and risperidone (k = 5). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. **RESULTS:** Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere. **CONCLUSIONS:** Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Olanzapine heeft een anticholinerge werking, daardoor kunnen droge mond en obstipatie optreden, dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden. Daarnaast heeft olanzapine een eetlustverhogend effect.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nee, olanzapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsproblemen en heeft zelfs een waarschuwing gekregen. Olanzapine is ook niet geregistreerd voor de behandeling van het delirium.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Van olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Gebruik van olanzapine gaat gepaard met een driedubbele toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit (CBO richtlijn dementie).

Voor de behandeling van het delirium wordt olanzapine zowel in de NHG-standaard als in de CBO-richtlijn als 2^e keus geneesmiddel genoemd, omdat er aanwijzingen zijn voor effectiviteit.

NHG standaard dementie:

Indien dementie gepaard gaat met hevige onrust en psychotische symptomen, is het belangrijk in eerste instantie na te gaan of deze het gevolg zijn van lichamelijke afwijkingen (bijvoorbeeld koortsende ziekte, blaasretentie), omgevingsfactoren of medicatie. Als er geen oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan de huisarts tijdelijk antipsychotica voorschrijven. Start in dergelijke gevallen met haloperidol 0,5 mg oraal. Verhoog de dosering (maximaal 2 dd 1,5 mg) desgewenst op geleide van het effect. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson gaat de voorkeur uit naar risperidon, dat minder extrapyramidale bijwerkingen heeft; start met 0,5 mg oplopend tot 2 dd 0,5-1mg. Schrijf het antipsychoticum in alle gevallen slechts gedurende korte tijd (twee weken) voor en probeer de medicatie zo spoedig mogelijk af te bouwen en te stoppen. Langdurig gebruik van neuroleptica ter bestrijding van de onrust bij dementie is niet zinvol.

CBO richtlijn dementie: conclusie behandeling agitatie, agressie en psychose:

Het is aangetoond dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten die lijden aan een dementie, beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Geen van de klassieke antipsychotica heeft overtuigend voordelen boven de ander. In

verschillende onderzoeken werden relatief lage doseringen (van 0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de nieuwere antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Beide middelen gaan gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit.

NHG-standaard delirium

Bij een delier bij ouderen in het algemeen kan de huisarts haloperidol 0,5-1,5 mg 2 dd oraal voorschrijven.

De dosering en toedieningsvorm hangen af van de ernst van de agitatie, van andere neuroleptica die reeds worden gebruikt en andere relevante comedicaatie en van het lichaamsgewicht. In crisissituaties kan kortdurend een hogere dosis (tot maximaal 10 mg/24 uur) of intramusculaire toediening (2,5 mg) nodig zijn. Indien dit onvoldoende effect sorteert, is dit een indicatie om de patiënt te verwijzen. Indien *sedatie* gewenst is, kan een kortwerkende benzodiazepine aan het antipsychoticum worden toegevoegd.

Het delier bij de ziekte van Parkinson is een complex beeld. Als het vermoeden bestaat dat de anti-parkinsonmedicatie de verschijnselen veroorzaakt, is dit een reden de medicatie te saneren, voorzover de Parkinson-verschijnselen dit toelaten. In verband met de extrapiramidale bijwerkingen is toediening van haloperidol bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson ongewenst. In een acute crisissituatie kan een kortwerkende benzodiazepine worden gegeven; verdere behandeling vergt overleg met de specialist bij wie de patiënt onder behandeling is.

CBO-richtlijn delirium: conclusie medicamenteuze behandeling

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van haloperidol voor delirium bij somatisch zieke patiënten de belangrijkste bijwerkingen, behalve de extrapiramidale, zijn: hartritmestoornissen met verlenging van het QT _c -interval en torsade de pointes op het ECG.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de nieuwere antipsychotica risperidon, olanzapine, en waarschijnlijk quetiapine; en verder trazodon, odansetron (post-operatief na CABG), en de cholinesteraseremmer donezepil (delirium bij dementie, anticholinerg delirium) een zinvolle alternatieve behandeling zouden kunnen vormen voor somatisch zieke patiënten met delirium.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Olanzapine is sinds 1996 internationaal in de handel.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Toedieningsvorm

Poeder voor injectievloeistof

Orodispergeerbare tabletten

Tabletten

Referenties

- (1) Hu H, Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006;10:42:188-190.
- (2) Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002;43:175-182.
- (3) Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 1998;39:422-430.
- (4) Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:444-449.
- (5) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005594.
- (6) Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:18-28.
- (7) Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:588-594.
- (8) Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:11-21.
- (9) Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
- (10) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003476.
- (11) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-1538.
- (12) Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:1-8.
- (13) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1565-1573.
- (14) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-1943.
- (15) Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:595-601.
- (16) Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445.
- (17) Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1113-1115.
- (18) Lipkovich I, Ahl J, Nichols R, Hardy T, Poole H, V. Weight changes during treatment with olanzapine in older adult patients with dementia and behavioral disturbances. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20:107-114.
- (19) Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-1696.
- (20) Deberdt WG, Siegal A, Ahl J, Meyers AL, Landbloom R. Effect of olanzapine on cognition during treatment of behavioral and psychiatric symptoms in patients with dementia: a post-hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:364-369.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

Er zijn geen onderzoeken die het effect van haloperidol ten opzichte van placebo in de behandeling van het delirium beschrijven. In de Cochrane review 'Antipsychotics for delirium' uit 2007 werd de beschikbare evidence verzameld (level of evidence van de beschreven studies: B en C).¹ Geconcludeerd wordt dat het aannemelijk is dat de atypische antipsychotica olanzapine en risperidon een gelijke effectiviteit hebben in vergelijking met het klassieke antipsychoticum haloperidol.

Conclusie: Het is aannemelijk dat haloperidol effectief is in de behandeling van het delirium, dit is echter niet in placebogecontroleerd onderzoek aangetoond.

Antipsychotics for delirium, Loneragan, Cochrane Database of Systematic reviews, 2007.

There is no evidence that haloperidol in low dosage has different efficacy in comparison with the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the management of delirium or has a greater frequency of adverse drug effects than these drugs. High dose haloperidol was associated with a greater incidence of side effects, mainly parkinsonism, than the atypical antipsychotics. Low dose haloperidol may be effective in decreasing the degree and duration of delirium in post-operative patients, compared with placebo. These conclusions must be tempered by the observation that they are based on small studies of limited scope, and therefore will require further corroborating evidence before they can be translated into specific recommendation for the treatment of delirium.

Probleemgedrag bij dementie

De meest gebruikte behandeling, aanbevolen door de NHG en CBO-richtlijnen voor de behandeling van BPSD is het klassieke antipsychoticum haloperidol. Een meta-analyse van zeven placebogecontroleerde studies met klassieke antipsychotica bij patiënten met agitatie bij dementie laat een matige effectiviteit zien van haloperidol en thioridazine (NNT 18).² Bij vergelijking van haloperidol en thioridazine met andere antipsychotica werd geen significant verschil in effect gevonden. In 2002 verscheen een Cochrane review die het effect van haloperidol bij agitatie in dementiepatiënten beschrijft.³ Voor de analyse worden vijf studies gebruikt. Het effect van haloperidol op diverse aspecten van de gedragsproblemen wordt beschreven. Alleen op het domein agressie wordt er een significante verbetering gezien. Voor overige domeinen zoals agitatie, gedrag, 'Clinical Global Impression of Change' en ADL werd geen evidence voor verbetering gevonden. In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in drie van de vier studies waarin haloperidol wordt vergeleken met placebo, haloperidol effectiever is dan placebo in het verminderen van agitatie, prikkelbaarheid, agressie en psychotische symptomen (NNT: 3-6).⁴ In verschillende onderzoeken worden relatief lage doseringen haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is aangetoond dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn.⁵

Conclusie: Het is aangetoond dat haloperidol effectief is in de behandeling van agressie, agitatie en psychose bij dementie. Voor overige vormen van probleemgedrag is effectiviteit niet aangetoond.

A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. Schneider LS, J Am Geriatr Soc. 1990 May;38(5):553-63. PMID: 1970586

Prior qualitative literature reviews about the use of neuroleptics in dementia suggest that they are "modestly effective" in treating agitation and that no single neuroleptic is better than another. To develop a more precise concept of the clinical efficacy of neuroleptics, a metaanalytic review of the existing literature was performed. From double-blind clinical trials

that compared a neuroleptic with a placebo in agitated dementia patients, P values and effect-size estimates were obtained, and were assessed by metaanalytic techniques. Results indicated that neuroleptics were significantly more effective than placebo (one-tailed $P = .004$) and had a small effect size ($r = .18$). Clinically, neuroleptic treatment changed the improvement rate in agitated dementia patients from .41 to .59 (binomial effect-size display). This indicates that 18 of 100 dementia patients benefited from neuroleptic treatment (beyond that of placebo) and is consistent with the modest efficacy described in previous qualitative reviews. In six studies comparing thioridazine with another neuroleptic, and in five studies comparing haloperidol with another neuroleptic, metaanalysis results did not show that these two medications differed significantly from the comparison medications, which is not inconsistent with the opinion that no single neuroleptic is better than another.

Haloperidol for agitation in dementia. Lonergan E; Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002852.PMID:12076456
MAIN RESULTS: The five included trials led to the following results: 1. There was no significant improvement in agitation among haloperidol treated patients, compared with controls. 2. Aggression decreased among patients with agitated dementia treated with haloperidol; other aspects of agitation were not affected significantly in treated patients, compared with controls. 3. Although two studies showed increased dropouts due to adverse effects among haloperidol patients, there was no significant difference in dropout rates, comparing all haloperidol treated patients with controls. 4. The data were insufficient to examine response to treatment in relation to length of treatment, degree of dementia, age or sex of patients, and cause of dementia. **REVIEWER'S CONCLUSIONS:** 1. Evidence suggests that haloperidol was useful in the control of aggression, but was associated with increased side effects; there was no evidence to support the routine use of this drug for other manifestations of agitated dementia. 3. Similar dropout rates among haloperidol and placebo treated patients suggested that poorly controlled symptoms, or other factors, may be important in causing treatment discontinuation. 4. Variations in degree of dementia, dosage and length of haloperidol treatment, and in ways of assessing response to treatment suggested caution in the interpretation of reported effects of haloperidol in the management of agitated dementia. 4. The present study confirmed that haloperidol should not be used routinely to treat patients with agitated dementia. Treatment of agitated dementia with haloperidol should be individualized and patients should be monitored for side effects of therapy.

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73
 14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence. These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. Devanand DP, Am J Psychiatry. 1998 Nov;155(11):1512-20. PMID: 9812111
OBJECTIVE: The goal of this study was to compare the efficacy and side effects of two doses of haloperidol and placebo in the treatment of psychosis and disruptive behaviors in patients with Alzheimer's disease. **METHOD:** In a 6-week random-assignment, double-blind, placebo-controlled trial (phase A), haloperidol, 2-3 mg/day (standard dose), and haloperidol, 0.50-0.75 mg/day (low dose), were compared in 71 outpatients with Alzheimer's disease. For the subsequent 6-week double-blind crossover phase (phase B), patients taking standard- or low-dose haloperidol were switched to placebo, and patients taking placebo were randomly assigned to standard- or low-dose haloperidol. **RESULTS:** For the 60 patients who completed phase A, standard-dose haloperidol was efficacious and superior to both low-dose haloperidol and placebo for scores on the Brief Psychiatric Rating Scale psychosis factor and on psychomotor agitation. Response rates according to three sets of criteria were greater with the standard dose (55%-60%) than the low dose (25%-35%) and placebo (25%-30%). The advantage of standard dose over low dose was replicated in phase B. In phase A, extrapyramidal signs tended to be greater with the standard dose than in the other two conditions, primarily because of a subgroup (20%) who developed moderate to severe signs. Low-dose haloperidol did not differ from placebo on any measure of efficacy or side effects. **CONCLUSIONS:** The results indicated a favorable therapeutic profile for haloperidol in doses of 2-3 mg/day, although a subgroup developed moderate to severe extrapyramidal signs. A starting dose of 1 mg/day with gradual, upward dose titration is recommended. The narrow therapeutic window observed with haloperidol may also apply to other neuroleptics used in Alzheimer's disease patients with psychosis and disruptive behaviors.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie hierboven

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in drie van de vier studies waarin haloperidol wordt vergeleken met placebo, haloperidol effectiever is dan placebo in het verminderen van agitatie, prikkelbaarheid, agressie en psychotische symptomen (NNT: 3-6).⁴

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73

14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence. These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.Mortaliteit

In een retrospectieve cohort studie naar mortaliteit bij het gebruik van klassieke en atypische antipsychotica werd een verhoogd risico gevonden voor de eerste 30 dagen van antipsychoticagebruik (HR 1.31 (95%BI 1.02-1.70)).⁶ In dit onderzoek werd geconcludeerd dat de mortaliteit bij klassieke antipsychotica significant hoger is dan met atypische antipsychotica.

Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Gill SS, Ann Intern Med. 2007 Jun 5;146(11):775-86. PMID: 17548409

BACKGROUND: Antipsychotic drugs are widely used to manage behavioral and psychological symptoms in dementia despite concerns about their safety. OBJECTIVE: To examine the association between treatment with antipsychotics (both conventional and atypical) and all-cause mortality. DESIGN: Population-based, retrospective cohort study. SETTING: Ontario, Canada. PATIENTS: Older adults with dementia who were followed between 1 April 1997 and 31 March 2003. MEASUREMENTS: The risk for death was determined at 30, 60, 120, and 180 days after the initial dispensing of antipsychotic medication. Two pairwise comparisons were made: atypical versus no antipsychotic use and conventional versus atypical antipsychotic use. Groups were stratified by place of residence (community or long-term care). Propensity score matching was used to adjust for differences in baseline health status. RESULTS: A total of 27,259 matched pairs were identified. New use of atypical antipsychotics was associated with a statistically significant increase in the risk for death at 30 days compared with nonuse in both the community-dwelling cohort (adjusted hazard ratio, 1.31 [95% CI, 1.02 to 1.70]; absolute risk difference, 0.2 percentage point) and the long-term care cohort (adjusted hazard ratio, 1.55 [CI, 1.15 to 2.07]; absolute risk difference, 1.2 percentage points). Excess risk seemed to persist to 180 days, but unequal rates of censoring over time may have affected these results. Relative to atypical antipsychotic use, conventional antipsychotic use was associated with a higher risk for death at all time points. Sensitivity analysis revealed that unmeasured confounders that increase the risk for death could diminish or eliminate the observed associations. LIMITATIONS: Information on causes of death was not available. Many patients did not continue their initial treatments

after 1 month of therapy. Unmeasured confounders could affect associations. **CONCLUSIONS:** Atypical antipsychotic use is associated with an increased risk for death compared with nonuse among older adults with dementia. The risk for death may be greater with conventional antipsychotics than with atypical antipsychotics.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Tachycardie en hypotensie kunnen voorkomen. Verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën zijn gemeld voornamelijk bij parenteraal gebruik van haloperidol.

Ook wordt in de literatuur een risico op beroerte beschreven bij het gebruik van haloperidol dat vergelijkbaar is met het risico op beroerte bij gebruik van atypische antipsychotica.⁷

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. Gill SS; BMJ. 2005 Feb 26;330(7489):445. Epub 2005 Jan 24. PMID: 15668211
OBJECTIVE: To compare the incidence of admissions to hospital for stroke among older adults with dementia receiving atypical or typical antipsychotics. DESIGN: Population based retrospective cohort study. SETTING: Ontario, Canada. Patients 32,710 older adults (< or = 65 years) with dementia (17,845 dispensed an atypical antipsychotic and 14,865 dispensed a typical antipsychotic). MAIN OUTCOME MEASURES: Admission to hospital with the most responsible diagnosis (single most important condition responsible for the patient's admission) of ischaemic stroke. Observation of patients until they were either admitted to hospital with ischaemic stroke, stopped taking antipsychotics, died, or the study ended. RESULTS: After adjustment for potential confounders, participants receiving atypical antipsychotics showed no significant increase in risk of ischaemic stroke compared with those receiving typical antipsychotics (adjusted hazard ratio 1.01, 95% confidence interval 0.81 to 1.26). This finding was consistent in a series of subgroup analyses, including ones of individual atypical antipsychotic drugs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) and selected subpopulations of the main cohorts. CONCLUSION: Older adults with dementia who take atypical antipsychotics have a similar risk of ischaemic stroke to those taking typical antipsychotics.

Metabool syndroom

- Dosisaafhankelijke prolactinestijging, wat kan leiden tot galactorroe en amenorroe bij vrouwen en tot impotentie bij mannen.
- Hyperglycemie is gemeld.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Dit is een frequent optredende bijwerking, door sterke binding aan de D₂-receptor.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Haloperidol remt CYP2D6 (Informatorium Medicamentorum)
- Haloperidol wordt gemetaboliseerd via CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6
- Haloperidol versterkt de sederende werking van antihistaminica, antidepressiva, anxiolytica, barbituraten, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol.
- De werking van guanethidine, bromocriptine en levodopa kan worden verminderd.
- De plasmaspiegel van haloperidol kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van kinidine, buspiron of fluoxetine.
- Gelijktijdig gebruik van lithium, antiparkinsonmiddelen, parasymphaticolytica, antidepressiva en andere antipsychotica vergroot het risico van ontstaan van tardieve dyskinesie;
- Thyroxine kan de neurotoxiciteit van haloperidol verhogen.
- Carbamazepine, fenobarbital, rifampicine e.a. kunnen door inductie van leverenzymactiviteit de plasmaspiegel van haloperidol verlagen.
- Geneesmiddelen die QTc-tijd verlengen.

- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + 'LET OP' MIDDELEN
 - HALOPERIDOL + ENZYMINDUCTOREN
 - QT-VERLENGERS + QT-VERLENGERS ('ARIZONA')

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Overgevoeligheid voor butyrofenonderivaten
- Coma
- Laesie van de basale ganglia

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Halfwaardetijd is 12-38 uur na orale toediening en 13-36 uur na intramusculaire toediening.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Haloperidol wordt voor 40% met de urine uitgescheiden als inactieve metabolieten.

WINAp: geen advies voor haloperidol uitgebracht.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Postsynaptische D₂-receptorbinding: hoog

Extrapiramidale symptomen: zeer sterk

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect op cognitie van klassieke antipsychotica. In een studie van Devanand met 9 patiënten wordt geconcludeerd dat de MMSE score verslechterd tijdens de behandeling met haloperidol.⁸ In een andere studie waarin bij 224 Alzheimerpatiënten werd gekeken naar het effect van typische en atypische antipsychotica werd geen effect op de cognitie gevonden.⁹

A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease.

Devanand DP, Arch Neurol. 1989 Aug;46(8):854-7 PMID: 2667504

Nine outpatients meeting research criteria for probable Alzheimer's disease who had psychosis or behavioral disturbance participated in a single-blind, placebo-controlled pilot study. Oral haloperidol in doses of 1 to 5 mg daily improved target symptoms, confirmed by double-blind ratings of videotaped interviews. Patients could not be maintained on more than 4 mg of haloperidol daily due to the severity of extrapyramidal side effects. Modified Mini-Mental State scores worsened while taking haloperidol, with only partial recovery in the final 4-week placebo phase. Severe extrapyramidal side effects and decline in cognitive function may compromise the efficacy of commonly used doses of neuroleptic drugs in patients with Alzheimer's disease.

Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. Livingston G, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jan;78(1):25-9. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16801350

OBJECTIVE: To investigate in a longitudinal cohort of people with Alzheimer's disease whether taking antipsychotics is associated with more rapid cognitive deterioration. **METHOD:** From a sample of 224 people with Alzheimer's disease recruited as epidemiologically representative, those taking antipsychotic drugs for more than 6 months were compared with those who were not, in terms of change in three measures of cognition. The effects of potential mediators and confounders (demographic factors, neuropsychiatric symptoms, cognitive severity and cholinesterase inhibitors) were also examined. **RESULTS:** No significant difference was observed in cognitive decline between those taking antipsychotics (atypical or any) and others on any measure of cognition. The only predictor of more cognitive decline was greater baseline cognitive severity ($B = 3.3$, 95% confidence interval 0.6 to 6.1, $t = 2.4$, $p < 0.05$). Although mortality was higher in those treated with antipsychotics, this reflected their greater age and severity of dementia. The results were the same when the whole cohort was included rather than the select group with potential to change who had been taking antipsychotics continuously. **CONCLUSIONS:** In this, the first cohort study investigating the effects of atypical antipsychotics on cognitive outcome in Alzheimer's disease, those taking antipsychotics were no more likely to decline cognitively over 6 months. Although clinicians should remain cautious when prescribing antipsychotic drugs to people with Alzheimer's disease, any increase in cognitive deterioration is not of the magnitude previously reported. There is a need for cohort studies that follow up patients from first prescription in clinical practice for a period of months rather than weeks to determine "real-life" risks and benefits.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Niet bekend

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja, geregistreerd voor symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Zowel in de NHG-standaard als in de CBO richtlijn dementie wordt geadviseerd terughoudend te zijn met medicamenteuze therapie, en alleen bij psychose en agitatie, vooral wanneer deze gepaard gaat met agressie te behandelen met haloperidol, en eventueel met risperidon of olanzapine.

Voor de behandeling van het delirium wordt in zowel de NHG-standaard als de CBO-richtlijn geadviseerd te starten met haloperidol. Als mogelijke effectieve alternatieven worden door de CBO-richtlijn genoemd: risperidon, olanzapine, quetiapine.

NHG standaard dementie:

Indien dementie gepaard gaat met hevige onrust en psychotische symptomen, is het belangrijk in eerste instantie na te gaan of deze het gevolg zijn van lichamelijke afwijkingen (bijvoorbeeld koortsende ziekte, blaasretentie), omgevingsfactoren of medicatie. Als er geen oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan de huisarts tijdelijk antipsychotica voorschrijven. Start in dergelijke gevallen met haloperidol 0,5 mg oraal. Verhoog de dosering (maximaal 2 dd 1,5 mg) desgewenst op geleide van het effect. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson gaat de voorkeur uit naar risperidon, dat minder extrapiramidale bijwerkingen heeft; start met 0,5 mg oplopend tot 2 dd 0,5-1mg. Schrijf het antipsychoticum in alle gevallen slechts gedurende korte tijd (twee weken) voor en probeer de medicatie zo spoedig mogelijk af te bouwen en te stoppen. Langdurig gebruik van neuroleptica ter bestrijding van de onrust bij dementie is niet zinvol

CBO richtlijn dementie: conclusie behandeling agitatie, agressie en psychose:

Het is aangetoond dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten die lijden aan een dementie, beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Geen van de klassieke antipsychotica heeft overtuigend voordelen boven de ander. In verschillende onderzoeken werden relatief lage doseringen (van 0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de nieuwere antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Beide middelen gaan gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit.

NHG-standaard delirium

Bij een *delier bij ouderen in het algemeen* kan de huisarts haloperidol 0,5-1,5 mg 2 dd oraal voorschrijven.

De dosering en toedieningsvorm hangen af van de ernst van de agitatie, van andere neuroleptica die reeds worden gebruikt en andere relevante comedicaatie en van het lichaamsgewicht. In crisissituaties kan kortdurend een hogere dosis (tot maximaal 10 mg/24 uur) of intramusculaire toediening (2,5 mg) nodig zijn. Indien dit onvoldoende effect sorteert, is dit een indicatie om de patiënt te verwijzen. Indien *sedatie* gewenst is, kan een kortwerkende benzodiazepine aan het antipsychoticum worden toegevoegd.

Het *delier bij de ziekte van Parkinson* is een complex beeld. Als het vermoeden bestaat dat de anti-parkinsonmedicatie de verschijnselen veroorzaakt, is dit een reden de medicatie te saneren, voorzover de Parkinson-verschijnselen dit toelaten. In verband met de extrapiramidale bijwerkingen is toediening van haloperidol bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson ongewenst. In een acute crisissituatie kan een kortwerkende benzodiazepine worden gegeven; verdere behandeling vergt overleg met de specialist bij wie de patiënt onder behandeling is.

CBO-richtlijn delirium: conclusie medicamenteuze behandeling

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van haloperidol voor delirium bij somatisch zieke patiënten de belangrijkste bijwerkingen, behalve de extrapiramidale, zijn: hartritmestoornissen met verlenging van het QT _c -interval en torsade de pointes op het ECG.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de nieuwere antipsychotica risperidon, olanzapine, en waarschijnlijk quetiapine; en verder trazodon, odansetron (post-operatief na CABG), en de cholinesteraseremmer donezepil (delirium bij dementie, anticholinerg delirium) een zinvolle alternatieve behandeling zouden kunnen vormen voor somatisch zieke patiënten met delirium.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Haloperidol is sinds 1959 internationaal in de handel.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie**

1-2 maal per dag

Toedieningsvorm

Druppelvloeistof, injectievloeistof en tabletten

Referenties

- (1) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005594.
- (2) Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:553-563.
- (3) Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD002852.
- (4) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:1565-1573.
- (5) Devanand DP, Marder K, Michaels KS et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1512-1520.
- (6) Gill SS, Bronskill SE, Normand SL et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146:775-786.
- (7) Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;330:445.
- (8) Devanand DP, Sackeim HA, Brown RP, Mayeux R. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1989;46:854-857.
- (9) Livingston G, Walker AE, Katona CL, Cooper C. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:25-29.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

Er is beperkt bewijs dat risperidon effectief is in de behandeling van het delirium. Wanneer risperidon wordt vergeleken met haloperidol wordt een gelijke effectiviteit gerapporteerd.¹ In een prospectief observationeel onderzoek met 64 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar werden de patiënten behandeld met risperidon gedurende 7 dagen.² Risperidon was effectief bij 90% van de patiënten en gaf geen ernstige bijwerkingen.

In vier systematische overzichten wordt aangegeven dat de evidence beperkt is, maar dat er aanwijzingen zijn dat atypische antipsychotica, waaronder risperidon even effectief zijn als haloperidol.³⁻⁶ De review van Ozbolt is speciaal gericht op patiënten ouder dan 65 jaar, hierin wordt voor risperidon een responspercentage van 80-85% beschreven bij een dosering van 0,5-4 mg per dag.⁴

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat risperidon even effectief is als haloperidol in de behandeling van een delirium bij oudere patiënten.

Antipsychotics for delirium, Lonergan, Cochrane Database of Systematic reviews, 2007.

There is no evidence that haloperidol in low dosage has different efficacy in comparison with the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the management of delirium or has a greater frequency of adverse drug effects than these drugs. High dose haloperidol was associated with a greater incidence of side effects, mainly parkinsonism, than the atypical antipsychotics. Low dose haloperidol may be effective in decreasing the degree and duration of delirium in post-operative patients, compared with placebo. These conclusions must be tempered by the observation that they are based on small studies of limited scope, and therefore will require further corroborating evidence before they can be translated into specific recommendation for the treatment of delirium

A double blind trial of Risperidone and Haloperidol for the treatment of delirium, Han; Psychosomatics 2004 45(4):297-300

Patiënten: 28 patiënten (gem leeftijd: 66jr mannen/vrouw: haloperidol 7/5, risperidon: 6/6) Studie-opzet: Via CAM en DRS werd delirium vastgesteld. Patiënten met dementie of andere psychiatrische aandoening werden geëxcludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd in de haloperidol/risperidon groep Resultaten: Verbetering gemeten met MDAS: in beide groepen duidelijke verbetering, verschil niet significant. Tijd tot respons haloperidol: 4.22 dagen, risperidon: 4.17 dagen. Geen klinisch significante bijwerkingen.

Risperidone in the treatment of patients with delirium. Parellada E; J Clin Psychiatry. 2004 Mar;65(3):348-53 PMID: 15096074

BACKGROUND: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of risperidone in the treatment of patients with delirium. METHOD: We conducted a prospective, multicenter, observational 7-day study in 5 university general hospitals. Sixty-four patients (62.5% male [N = 40]; mean age: 67.3 +/- 11.4 years) hospitalized due to a medical condition who met criteria for delirium according to DSM-IV were enrolled in the study. Fifty-six patients received 7 days of treatment or less, while 8 patients continued treatment for more than 7 days. Effectiveness was assessed using the Trzepacz Delirium Rating Scale (DRS), the positive subscale of the PANSS (PANSS-P), the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the Clinical Global Impressions scale (CGI). Safety assessment included the UKU Side Effect Rating Scale. Risperidone was administered at the time of diagnosis, and treatment was maintained according to clinical response. Response to treatment was defined as a reduction in DRS score to below 13 within the first 72 hours. Data were gathered from April to December 2000. RESULTS: Risperidone (mean dose = 2.6 +/- 1.7 mg/day at day 3) was effective in 90.6% (58/64) of the patients and significantly improved all symptoms measured by the scales from baseline to day 7 (mean scores: DRS, 22.5 +/- 4.6 at baseline to 6.8 +/- 7.0 at day 7; PANSS-P, 21.5 +/- 8.8 to 10.1 +/- 7.3; MMSE, 13.1 +/- 10.9 to 26.4 +/- 8.9; and CGI, 4.5 +/- 0.9 to 1.9 +/- 1.2) (Friedman test, p <.001 in all cases). Two patients (3.1%)

experienced adverse events, but none showed extrapyramidal symptoms. CONCLUSIONS: Low-dose risperidone proved to be a safe and effective drug in the treatment of symptoms of delirium in medically hospitalized patients. These data provide the rationale for a prospective randomized controlled trial.

Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. Ozbolt LB, J Am Med Dir Assoc. 2008 Jan;9(1):18-28. PMID: 18187109

BACKGROUND: Delirium occurs frequently in hospitalized patients and is reported to occur at a rate of 10% to 40% in hospitalized elderly patients. The gold standard of treatment is to treat the underlying cause of delirium and use high-potency antipsychotics such as haloperidol to target the behavioral disturbances. Since the development of atypical antipsychotics, many psychiatric conditions that were previously only treatable using high-potency antipsychotics may now be managed with the atypical agents. This review will examine the current literature on atypical antipsychotics and summarize the results from published trials in order to evaluate the efficacy and potential benefits of atypical antipsychotics for the treatment of delirium in the elderly population. **METHODS:** A search of the published literature was conducted using MEDLINE and PubMed. The PubMed search was limited to articles that were (1) written in the English language, (2) focused on human subjects above age 65, and (3) were in the format of review articles, randomized controlled trials (RCTs), clinical trials, or meta-analyses. The initial PubMed search was conducted in March 2006 with follow-up investigations in April 2006 and July 2007. **RESULTS:** Risperidone, the most thoroughly studied atypical antipsychotic, was found to be approximately 80% to 85% effective in treating the behavioral disturbances of delirium at a dosage of 0.5 to 4 mg daily. Studies of olanzapine indicated that it was approximately 70% to 76% effective in treating delirium at doses of 2.5 to 11.6 mg daily. Very few studies have been conducted using quetiapine; it also appears to be a safe and effective alternative to high-potency antipsychotics. In comparison to haloperidol, the frequency of adverse reactions and side effects was found to be much lower with the use of atypical antipsychotic medications. In the limited number of trials comparing atypical antipsychotics to haloperidol, haloperidol consistently produced a higher rate (an additional 10% to 13%) of extrapyramidal side effects. **CONCLUSIONS:** A review of current literature supports the conclusion that atypical antipsychotic medications demonstrate similar rates of efficacy as haloperidol for the treatment of delirium in the elderly patient, with a lower rate of extrapyramidal side effects. There is limited evidence of true efficacy, since no double-blind placebo trials exist.

Antipsychotics for delirium, Lonergan, Cochrane Database of Systematic reviews, 2007.

There is no evidence that haloperidol in low dosage has different efficacy in comparison with the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the management of delirium or has a greater frequency of adverse drug effects than these drugs. High dose haloperidol was associated with a greater incidence of side effects, mainly parkinsonism, than the atypical antipsychotics. Low dose haloperidol may be effective in decreasing the degree and duration of delirium in post-operative patients, compared with placebo. These conclusions must be tempered by the observation that they are based on small studies of limited scope, and therefore will require further corroborating evidence before they can be translated into specific recommendation for the treatment of delirium.

Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. Rea RS, Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):588-94. PMID: 17381385

Delirium is common in acutely ill patients and can result in substantial morbidity if left untreated. Atypical antipsychotics have been postulated to be safer and more effective than haloperidol for treatment of this condition. To evaluate the role of atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in hospitalized acutely ill adults, we searched MEDLINE (1977-September 2006) and International Pharmaceutical Abstracts (1997-September 2006) for English-language publications of clinical trials that compared atypical antipsychotics and haloperidol. Four comparative studies were identified: one double-blind, randomized study (risperidone vs haloperidol), one single-blind, randomized study (olanzapine vs haloperidol), and two retrospective studies (olanzapine vs haloperidol and quetiapine vs haloperidol). These studies demonstrated that atypical antipsychotics are as efficacious as haloperidol. In addition, they appear to be associated with a lower frequency of extrapyramidal effects, and thus are safer than haloperidol. However, these conclusions are based on a limited number of studies; larger comparative trials are needed to elucidate the role of atypical antipsychotics for treating delirium in this population.

Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. Seitz DP; J Clin Psychiatry. 2007 Jan;68(1):11-21. PMID: 17284125

OBJECTIVE: Antipsychotics are frequently used in the management of delirium, although there is limited information regarding the safety and efficacy of antipsychotics in treating delirium. The purpose of this study was to systematically evaluate the evidence for the efficacy and safety of antipsychotics in treating delirium. SOURCES: MEDLINE (July 1980 to July 2005) and Cochrane databases were searched for English language articles using keywords. STUDY SELECTION: Prospective studies with standardized criteria for diagnosing delirium and evaluating its severity. DATA SYNTHESIS: In total, 14 studies (9 single agent studies and 5 comparison trials) met inclusion criteria. Study medications included haloperidol, chlorpromazine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. Improvements in delirium severity were reported with all of these antipsychotic medications. No study included a placebo comparison to account for spontaneous improvements in delirium. Other methodological limitations included inadequate blinding, randomization, and handling of participant withdrawals. The improvements in delirium tended to occur soon after initiation of treatment, and most of the studies examined used relatively low doses of antipsychotic medication. Serious adverse events attributable to antipsychotic medication were uncommon in studies, although side effects were not evaluated systematically in most studies. CONCLUSION: To date, there are no published double-blind, randomized, placebo-controlled trials to establish the efficacy or safety of any antipsychotic medication in the management of delirium. There is limited evidence from uncontrolled studies that supports the use of low-dose, short-term treatment of delirium with some antipsychotics. Further study with well-designed clinical trials is required in this area.

Gedragsproblemen bij dementie

Er zijn een aantal atypische antipsychotica die mogelijk effectief zijn in de behandeling van gedragsproblemen bij dementie. In een meta-analyse waarin 16 studies werden geanalyseerd over 4 verschillende atypische antipsychotica (aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon) werd effectiviteit aangetoond van risperidon en aripiprazol.⁷ In de Cochrane review 'Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease' werd een significante verbetering van agressie gevonden met risperidon en olanzapine.⁸ Psychotische symptomen verbeterden significant tijdens behandeling met risperidon. In een systematic review van Zuidema wordt beschreven dat in 7 van de 10 studies risperidon en olanzapine effectiever is dan placebo in het verminderen van agressie en psychotische symptomen.⁹

In een RCT met 421 dementerende patiënten werden drie atypische antipsychotica direct met elkaar vergeleken: olanzapine, quetiapine en risperidon.¹⁰ Er werd een significant verschil gevonden in de gemiddelde tijd tot het stoppen van de behandeling vanwege het ontbreken van effectiviteit. Patiënten die werden behandeld met olanzapine en risperidon werden gemiddeld 22.1 en 26.7 weken behandeld, terwijl de groep die werd behandeld met quetiapine en placebo gemiddeld 9.1 en 9.0 weken werden behandeld ($p=0.002$).

In een open label studie waarin 3909 patiënten ouder dan 65 met gedragsproblemen bij dementie werden behandeld met risperidon, werd na 8 weken een significante verbetering gezien van agitatie, agressie, verstoring van slaap-waak ritme, achterdocht en wanen.¹¹

Een meta-analyse naar de effectiviteit en veiligheid van risperidon in de behandeling van psychotische symptomen bij dementie beschrijft de gepoolde resultaten van vier placebogecontroleerde studies ($n=941$) en concludeerde dat risperidon een significante verbetering gaf op de BEHAVE-AD Psychosis subscale en CGI.¹² Nadere analyse toonde dat patiënten met de meest ernstige symptomen de beste respons op therapie hadden. Extrapyramidale stoornissen en slaperigheid werden significant vaker gerapporteerd in de behandelgroep. Beroertes en mortaliteit werden vaker gezien in de risperidongroep, maar het verschil met placebogroep was niet significant.

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat risperidon effectief is bij de behandeling van agressie en psychotische symptomen bij dementie.

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210

Meta-analyse van 4 atypische antipsychotica 16 studies (aripiprazol(3), olanzapine (5), quetiapine(3), risperidon(5)).

Gemiddelde leeftijd 81 jaar. Effectiviteit werd aangetoond voor risperidon en aripiprazol. Effectiviteit van olanzapine kon niet worden bevestigd uit de data: geen significant verschil met placebo. Voor quetiapine kon geen conclusie worden getrokken omdat de 3 studies niet met elkaar vergeleken konden worden.

Belangrijkste bijwerking waren slaperigheid, urineweginfecties en urine-incontinentie. Bij risperidon werden extrapyramidale stoornissen gezien, niet aangetoond voor andere AP. Effect op MMSE: atypische antipsychotica zorgden voor verdere afname van MMSE met ongeveer 1 punt tov placebo.

Significante toename van CVAE's voor antipsychotica gebruikers OR 2.13 (1.20-3.75 p=0.009), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol. Bij analyse van alle atypische antipsychotica bij elkaar was er een verhoogd risico op overlijden OR 1.54 (1.06-2.23, p=0.02). dit werd niet aangetoond voor de individuele geneesmiddelen.

Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's Disease (review); Ballard; Cochrane Database of Systematic reviews 2006, issue 1

1. There was a significant improvement in aggression with risperidone and olanzapine treatment compared to placebo.
2. There was a significant improvement in psychosis amongst risperidone treated patients.
3. Risperidone and olanzapine treated patients had a significantly higher incidence of serious adverse cerebrovascular events (including stroke), extrapyramidal side effects and other important adverse outcomes.
4. There was a significant increase in drop-outs in risperidone (2 mg) and olanzapine (5-10 mg) treated patients.
5. The data were insufficient to examine impact upon cognitive function.

Evidence suggests that risperidone and olanzapine are useful in reducing aggression and risperidone reduces psychosis, but both are associated with serious adverse cerebrovascular events and extrapyramidal symptoms. Despite the modest efficacy, the significant increase in adverse events confirms that neither risperidone nor olanzapine should be used routinely to treat dementia patients with aggression or psychosis unless there is severe distress or risk of physical harm to those living and working with the patient. Although insufficient data were available from the considered trials, a meta-analysis of seventeen placebo controlled trials of atypical neuroleptics for the treatment of behavioural symptoms in people with dementia conducted by the Food and Drug Administration suggested a significant increase in mortality (OR 1.7). A peer-reviewed meta-analysis (Schneider 2005) of 15 placebo controlled studies (nine unpublished) found similarly increased risk in mortality (OR=1.54, 95% CI 0.004 to 0.02, p=0.01) for the atypical neuroleptics.

Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. SU Zuidema, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150:1565-73

14 studies on the effect of haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine, tiapride, loxapine and perphenazine were selected. In 7 out of 10 studies, haloperidol, risperidone and olanzapine appeared to be more effective than placebo in the treatment of aggression and psychosis. Direct comparison between typical and atypical antipsychotics revealed no statistically significant difference. The most common adverse reactions were extrapyramidal symptoms and somnolence. These adverse reactions were less frequent with low-dose risperidone than with haloperidol or olanzapine, but risperidone and olanzapine were found to be associated with a higher risk of cerebrovascular events in two studies.

Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. Schneider LS N Engl J Med. 2006 Oct 12;355(15):1525-38. PMID: 17035647

BACKGROUND: Second-generation (atypical) antipsychotic drugs are widely used to treat psychosis, aggression, and agitation in patients with Alzheimer's disease, but their benefits are uncertain and concerns about safety have emerged. We assessed the effectiveness of atypical antipsychotic drugs in outpatients with Alzheimer's disease. METHODS: In this 42-site, double-blind, placebo-controlled trial, 421 outpatients with Alzheimer's disease and psychosis, aggression, or agitation were randomly assigned to receive olanzapine (mean dose, 5.5 mg per day), quetiapine (mean dose, 56.5 mg per day), risperidone (mean dose, 1.0 mg per day), or placebo. Doses were adjusted as needed, and patients were followed for up to 36 weeks. The main outcomes were the time from initial treatment to the discontinuation of treatment for any reason and the number of patients with at least minimal improvement on the Clinical Global Impression of Change (CGIC) scale at 12 weeks. RESULTS: There were no significant differences among treatments with regard to the time to the discontinuation of treatment for any reason: olanzapine (median, 8.1 weeks), quetiapine (median, 5.3 weeks), risperidone (median, 7.4 weeks), and placebo (median, 8.0 weeks) (P=0.52). The median time to the discontinuation of treatment due to a lack of efficacy favored olanzapine (22.1 weeks) and risperidone (26.7 weeks) as compared with

quetiapine (9.1 weeks) and placebo (9.0 weeks) ($P=0.002$). The time to the discontinuation of treatment due to adverse events or intolerability favored placebo. Overall, 24% of patients who received olanzapine, 16% of patients who received quetiapine, 18% of patients who received risperidone, and 5% of patients who received placebo discontinued their assigned treatment owing to intolerability ($P=0.009$). No significant differences were noted among the groups with regard to improvement on the CGIC scale. Improvement was observed in 32% of patients assigned to olanzapine, 26% of patients assigned to quetiapine, 29% of patients assigned to risperidone, and 21% of patients assigned to placebo ($P=0.22$). CONCLUSIONS: Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer's disease.

Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice.

Kurz A, Schwalen S, Schnitt A. International Psychogeriatrics 2005 17:4 (605-616)

Background: Risperidone significantly improves behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), including aggression, agitation and psychosis, as shown by randomized, placebo-controlled trials. Methods: An 8-week, multicenter, naturalistic, open-label study was carried out to examine whether the benefits of risperidone apply to clinical practice. A total of 4499 patients were treated with risperidone at flexible doses chosen by physicians, and were included in the safety evaluation. Of these, 3909 patients met the intended study criteria (at least 65 years of age, dementia, and the presence of BPSD) and were included in the efficacy analyses. Results: At the end of the study (after 8 weeks of treatment), risperidone (average final dose 1.6 mg/day) significantly improved all symptoms studied (agitation, aggressiveness, disturbance of the sleep-wake rhythm, social withdrawal, suspiciousness and delusions) as rated by physicians on a five-point scale of severity. On a four-point scale of global efficacy, more than 90% of patients were rated improved by both physicians and caregivers after 8 weeks of treatment. A significant improvement in sleep-wake cycle disturbances was also noted. A total of 422 adverse events were documented in 346 of the 4499 patients (7.7%); these included insufficient efficacy (2.6%), extrapyramidal symptoms (0.89%), deterioration of psychiatric symptoms (0.73%), sedation (0.56%), gastrointestinal disturbances (0.49%), cardiovascular disorders (0.38%), and cerebrovascular adverse events (0.36%). Conclusions: Risperidone is an effective and well-tolerated treatment for BPSD in routine clinical practice

The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J; Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May;22(5):475-84. PMID: 17471598

BACKGROUND: Dementia typically includes behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) as well as cognitive decline. Psychosis of Alzheimer's disease (AD) is a specific component of AD, characterized by delusions, misidentifications, and hallucinations. METHODS: This study is a meta-analysis of patients with psychosis of AD from four large placebo-controlled clinical trials of risperidone in dementia. Three trials included patients diagnosed with heterogeneous symptoms of BPSD (those with psychosis of AD were included in this analysis), while one trial included only those diagnosed with psychosis of AD. Efficacy was measured using the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Psychosis subscale and Clinical Global Impression (CGI). RESULTS: Primary analyses in the psychosis of AD population demonstrated that risperidone significantly improved scores on the BEHAVE-AD Psychosis subscale and CGI scale compared with placebo. Secondary analyses demonstrated that patients with more severe symptoms showed a more pronounced response to treatment with risperidone compared with placebo than those patients with less severe symptoms. Extrapyramidal symptoms and somnolence were more frequent with risperidone than placebo ($p=0.04$). Cerebrovascular adverse events and all-cause mortality were observed more frequently, although not statistically significantly, with risperidone versus placebo. CONCLUSIONS: This meta-analysis of psychosis of AD showed improvement in psychotic symptoms and general clinical improvement in patients with psychosis of AD treated with risperidone compared with placebo. The benefits of treatment were most significant in patients with severe symptoms. The safety profile of risperidone in this psychosis of AD population was similar to the more general BPSD population.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Niet van toepassing (vanwege indicatie probleemgedrag bij dementie en delirium)

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

In een systematisch overzicht van Zuidema wordt beschreven dat in zeven van de tien studies risperidon en olanzapine effectiever zijn dan placebo in het verminderen van agressie en psychotische symptomen (NNT risperidon: 6-8; NNT olanzapine: 3-5).⁹

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**Mortaliteit

Uit enkele studies blijkt het gebruik van atypische antipsychotica ook geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. Een meta-analyse van 17 RCT's uitgevoerd door de FDA suggereerde een significante toename van mortaliteit OR 1.7. Deze bevinding wordt ondersteund door een meta-analyse van Schneider over 15 RCT's.¹³ Hierin wordt geconcludeerd dat meer patiënten overleden in de groep die atypische antipsychotica gebruikten 118 (3.5%) dan controlepatiënten 40 (2.3%). De OR was 1.54 (95% BI 1.06-2.23 p=0.02). Dit verhoogde risico werd niet gevonden voor de individuele geneesmiddelen die werden bestudeerd (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon).

In een meta-analyse uitgevoerd door Haupt werd geen significant verschil gevonden tussen de mortaliteit van risperidon versus placebo.¹⁴ Er werden 1721 patiënten uit 6 studies geïncludeerd. Mortaliteit in de risperidongroep was 4.0% en in de placebogroep 3.1% (RR1.21; 95% BI 0.71-2.06).

Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia, meta-analysis of RCT's; LS Schneider;

JAMA 2005; 294(15):1934-1943 PMID: 16234500

CONTEXT: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease and other dementia; however, concerns have arisen about the increased risk for cerebrovascular adverse events, rapid cognitive decline, and mortality with their use. OBJECTIVE: To assess the evidence for increased mortality from atypical antipsychotic drug treatment for people with dementia. DATA SOURCES: MEDLINE (1966 to April 2005), the Cochrane Controlled Trials Register (2005, Issue 1), meetings presentations (1997-2004), and information from the sponsors were searched using the terms for atypical antipsychotic drugs (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone), dementia, Alzheimer disease, and clinical trial. STUDY SELECTION: Published and unpublished randomized placebo-controlled, parallel-group clinical trials of atypical antipsychotic drugs marketed in the United States to treat patients with Alzheimer disease or dementia were selected by consensus of the authors. DATA EXTRACTION: Trials, baseline characteristics, outcomes, all-cause dropouts, and deaths were extracted by one reviewer; treatment exposure was obtained or estimated. Data were checked by a second reviewer. DATA SYNTHESIS: Fifteen trials (9 unpublished), generally 10 to 12 weeks in duration, including 16 contrasts of atypical antipsychotic drugs with placebo met criteria (aripiprazole [n = 3], olanzapine [n = 5], quetiapine [n = 3], risperidone [n = 5]). A total of 3353 patients were randomized to study drug and 1757 were randomized to placebo. Outcomes were assessed using standard methods (with random- or fixed-effects models) to calculate odds ratios (ORs) and risk differences based on patients randomized and relative risks based on total exposure to treatment. There were no differences in dropouts. Death occurred more often among patients randomized to drugs (118 [3.5%] vs 40 [2.3%]). The OR by meta-analysis was 1.54; 95% confidence interval [CI], 1.06-2.23; P = .02; and risk difference was 0.01; 95% CI, 0.004-0.02; P = .01). Sensitivity analyses did not show evidence for differential risks for individual drugs, severity, sample selection, or diagnosis. CONCLUSIONS: Atypical antipsychotic drugs may be associated with a small increased risk for death compared with placebo. This risk should be considered within the context of medical need for the drugs, efficacy evidence, medical comorbidity, and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient analyses modeling survival and causes of death are needed.

Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. Haupt M; J Clin Psychopharmacol. 2006 Dec;26(6):566-70. PMID: 17110812

Agitation, aggression, and psychosis are among the most troublesome behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and impair the lives of dementia patients and their caregivers. Atypical antipsychotics have been widely prescribed to improve these BPSD. However, in a number of trials with atypical antipsychotics, a consistent increase in overall mortality has been observed. The US Food and Drug Administration issued a warning for all atypical antipsychotics as a result of a meta-analysis of 17 placebo-controlled clinical trials using various atypical antipsychotics for the treatment of BPSD. To evaluate this mortality risk specifically for risperidone, 6 phase-2/3 double-blind trials comparing risperidone with placebo were analyzed. Data were obtained from Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. Hazard ratios with 95% confidence intervals were calculated to compare the relative mortality risk between patients treated with risperidone and those treated with placebo. In this meta-analysis, 1721 patients were included. In the pooled sample, the mortality was 4.0% with risperidone versus 3.1% with placebo (relative risk, 1.21; 95% confidence interval, 0.71-2.06) during treatment or within 30 days after treatment discontinuation. The most common adverse events associated with death were pneumonia, cardiac failure or arrest, or cerebrovascular disorder. No relationship was found between risperidone dose and mortality. In conclusion, this meta-analysis found a nonsignificant increase in mortality during treatment with risperidone in dementia patients. Larger studies would be needed to rule out a small increase in mortality in these patients. Careful assessments of potential benefits and risks should be made before prescribing risperidone for the treatment of BPSD.

Cardiovasculaire bijwerkingen

De FDA heeft een waarschuwing gegeven voor risperidon in verband met een 2-3 maal verhoogd risico op cerebrovasculaire events. Dit is niet bevestigd in andere trials. Ook in een meta-analyse van Schneider werd een significante toename van het aantal beroertes voor gebruikers van atypische antipsychotica gevonden (OR 2.13; 95% BI 1.20-3.75; $p=0.009$), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon.⁷ In drie retrospectieve cohort studies is dit verhoogde risico op beroertes niet aangetoond.¹⁵⁻¹⁷ Barnett vond geen verschil in het risico op een beroerte bij gebruikers van klassieke of atypische antipsychotica in vergelijking met placebo. Gill en Hermann vergeleken klassieke met atypische antipsychotica en vonden geen risicoverschil.

Verlenging van het QT-interval is gemeld bij overdosering (1B-tekst).

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. **METHODS:** MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria: aripiprazole ($k = 3$), olanzapine ($k = 5$), quetiapine ($k = 3$), and risperidone ($k = 5$). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. **RESULTS:** Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere. **CONCLUSIONS:** Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse

events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. Barnett MJ; J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):595-601. PMID: 18004126

INTRODUCTION: The credibility of an increased risk of cerebrovascular events (CVEs) in elderly patients with dementia being treated with second-generation antipsychotics (SGAs) is debatable. Although early published and unpublished data indicated a risk, much of the subsequent literature has not supported this initial finding. Previously published studies were flawed in part because they lacked a control group and did not stratify by dementia subtype. This study examined the risk of a CVE in patients diagnosed with Alzheimer or vascular dementia while being treated with SGA, first-generation antipsychotics, or no antipsychotic medication. **METHODS:** Data from 14,029 patients aged 65 years and older were evaluated using patient information from Veterans Administration and Medicare databases. Patients who received care for dementia were categorized according to dementia subtype (vascular or Alzheimer) and antipsychotic use during an 18-month period. Patients were observed until they were admitted to a hospital for a CVE, stopped taking or switched antipsychotics, died, or until the 18-month observation period ended. **RESULTS:** Overall, CVE risk did not differ whether patients were receiving a first-generation antipsychotic, SGA, or no antipsychotic therapy. However, patients with vascular dementia had an increased risk in hospitalization for a CVE. There was no increase in risk of a CVE for patients treated with quetiapine, olanzapine, or risperidone relative to haloperidol, or for patients receiving olanzapine or risperidone relative to quetiapine. Stratified subgroup analyses demonstrated no difference in risk for CVE-related admission patients with Alzheimer dementia among individual agents. However, patients with vascular dementia receiving risperidone, but not olanzapine or quetiapine, were found to be at decreased risk for CVE admission relative to haloperidol. **CONCLUSIONS:** This study found no increase in overall risk for CVE-related hospital admission in patients treated with antipsychotic medications.

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. Gill SS; BMJ. 2005 Feb 26;330(7489):445. Epub 2005 Jan 24. PMID: 15668211

OBJECTIVE: To compare the incidence of admissions to hospital for stroke among older adults with dementia receiving atypical or typical antipsychotics. **DESIGN:** Population based retrospective cohort study. **SETTING:** Ontario, Canada. Patients 32,710 older adults (< or = 65 years) with dementia (17,845 dispensed an atypical antipsychotic and 14,865 dispensed a typical antipsychotic). **MAIN OUTCOME MEASURES:** Admission to hospital with the most responsible diagnosis (single most important condition responsible for the patient's admission) of ischaemic stroke. Observation of patients until they were either admitted to hospital with ischaemic stroke, stopped taking antipsychotics, died, or the study ended. **RESULTS:** After adjustment for potential confounders, participants receiving atypical antipsychotics showed no significant increase in risk of ischaemic stroke compared with those receiving typical antipsychotics (adjusted hazard ratio 1.01, 95% confidence interval 0.81 to 1.26). This finding was consistent in a series of subgroup analyses, including ones of individual atypical antipsychotic drugs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) and selected subpopulations of the main cohorts. **CONCLUSION:** Older adults with dementia who take atypical antipsychotics have a similar risk of ischaemic stroke to those taking typical antipsychotics.

Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL; Am J Psychiatry. 2004 Jun;161(6):1113-5. PMID: 15169702

OBJECTIVE: Randomized controlled trials have suggested that at least one atypical antipsychotic may be associated with an increased risk of stroke in older people with dementia. This study examined the association between atypical antipsychotic use and stroke in the elderly. **METHOD:** The authors conducted a retrospective population-based cohort study of patients over the age of 66 by linking administrative health care databases. Three cohorts—users of typical antipsychotics, risperidone, and olanzapine—were identified and compared. **RESULTS:** Subjects treated with typical antipsychotics (N=1,015) were compared with those given risperidone (N=6,964) and olanzapine (N=3,421). Model-based estimates adjusted for covariates hypothesized to be associated with stroke risk revealed relative risk estimates of 1.1 (95% CI=0.5-2.3) for olanzapine and 1.4 (95% CI=0.7-2.8) for risperidone. **CONCLUSIONS:** Olanzapine and risperidone use were not associated with a statistically significant increased risk of stroke compared with typical antipsychotic use.

Metabool syndroom

Allison et al. berekenden in een systematisch literatuuroverzicht de gewichtstoename van patiënten die werden behandeld met antipsychotica.¹⁸ Voor risperidon werd een gewichtstoename van 2.10 kg in 10 weken gezien. In deze studie werden voor clozapine en olanzapine de grootste gewichtstoename gezien.

Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686-96 PMID: 10553730

OBJECTIVE: The purpose of this study was to estimate and compare the effects of antipsychotics-both the newer ones and the conventional ones-on body weight. **Method:** A comprehensive literature search identified 81 English- and non-English-language articles that included data on weight change in antipsychotic-treated patients. For each agent, a meta-analysis and random effects metaregression estimated the weight change after 10 weeks of treatment at a standard dose. A comprehensive narrative review was also conducted on all articles that did not yield quantitative information but did yield important qualitative information. **RESULTS:** Placebo was associated with a mean weight reduction of 0.74 kg. Among conventional agents, mean weight change ranged from a reduction of 0.39 kg with molindone to an increase of 3.19 kg with thioridazine. Among newer antipsychotic agents, mean increases were as follows: clozapine, 4.45 kg; olanzapine, 4.15 kg; sertindole, 2.92 kg; risperidone, 2.10 kg; and ziprasidone, 0.04 kg. Insufficient data were available to evaluate quetiapine at 10 weeks. **CONCLUSIONS:** Both conventional and newer antipsychotics are associated with weight gain. Among the newer agents, clozapine appears to have the greatest potential to induce weight gain, and ziprasidone the least. The differences among newer agents may affect compliance with medication and health risk.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Met name in hogere doseringen treedt EPS op.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Risperidon wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 tot 9-hydroxyrisperidon dat een vergelijkbare farmacologische activiteit heeft als risperidon.
- Gelijktijdig gebruik van lithium, antiparkinsonmiddelen, parasymphaticolytica, antidepressiva en andere antipsychotica vergroot het risico van ontstaan van tardieve dyskinesie.
- Gelijktijdig gebruik van antihistaminica, antidepressiva, barbituraten, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol versterkt de sederende werking.
- Bij starten of stoppen met de CYP2D6-remmers fluoxetine en paroxetine, de dosering risperidon opnieuw evalueren.
- De werking van guanethidine, levodopa en dopamine-agonisten kan worden verzwakt.
- Het bloeddrukverlagende effect van labetalol en andere α -blokkerende sympathicolytica alsmede van methylidopa en andere centraal werkende antihypertensiva kan worden versterkt.
- Carbamazepine kan bij continue behandeling door inductie van de leverenzymactiviteit de eliminatiehalfwaardetijd van risperidon verkorten. Bij staken moet de dosering van risperidon worden geëvalueerd.
- Bij ouderen met dementie is voorzichtigheid geboden met gelijktijdig gebruik van furosemide en dient men te letten op de hydratatie.
- De drank is onverenigbaar met thee.
- KMP Kennisbank Geneesmiddeleninteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + 'LET OP' MIDDELEN (ritonavir kan het metabolisme van risperidon remmen.)

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Vanwege een verdrievoudiging van de kans op cerebrovasculaire bijwerkingen en een toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie wordt toediening afgeraden bij demente patiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese. Terughoudendheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen, ernstige organisch cerebrale stoornissen, epilepsie, ziekte van Parkinson en Lewy-body dementie.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, omdat het risico van duizeligheid, bradycardie en vallen groter lijkt en de klinische ervaring met risperidon beperkt is.

I Farmacokinetische beoordeling

Risperidon heeft voornamelijk dopamine D2- en serotonine(5-HT₂)-blokkerende eigenschappen. De affiniteit voor serotoninereceptoren is circa tienmaal hoger dan voor dopaminereceptoren.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd van risperidon is 3 uur, van 9-hydroxyrisperidon ongeveer 24 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Na 1 week is ongeveer 70% uitgescheiden met de urine waarvan 35-45% in de vorm van risperidon en 9-hydroxyrisperidon en het overige deel als inactieve metabolieten. Bij ouderen en bij nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd verlengd.^{19,20}

In een farmacokinetische studie werd hogere actieve plasmaconcentraties en een langzamere eliminatie van de farmacologisch actieve fractie bij ouderen en in patiënten met renale insufficiëntie (1B-tekst)

WINAp advies: wanneer creatinineklaring 10-50 ml/min is: start met 50% van normale aanvangsdosering, daarna dosering op geleide van effectiviteit en bijwerkingen. Geen advies mogelijk indien creatinineklaring <10 ml/min.

Influence of age and gender on risperidone plasmaconcentration Aichhorn W, J Psychopharmacol 2005 19(4):395-401

The present study investigated dose- and weight adjusted plasma concentrations of risperidone and its metabolite in three age groups (45 years, 45-60 years, over 60 years). One hundred and twenty-nine patients (18-93 years) were included in the study. We found a mean increase of the C/D ratio by 34.8% per decade in patients older than 42 years. This study shows clear evidence of higher risperidone total plasma concentrations for patients over 40 years of age. This linear increase (over 30% per decade) may then lead to an increased incidence of adverse effects in elderly patients.

Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. Snoeck E, Van Peer A, et al. Psychopharmacology (berl.) 1995. PMID: 8748391

The pharmacokinetics of the antipsychotic agent risperidone were investigated in healthy young and elderly subjects, cirrhotic patients and patients with moderate and severe renal insufficiency. In a comparative trial, a single oral 1-mg dose was administered to fasting subjects. Plasma and urine concentrations of the parent compound risperidone and the active moiety (i.e. risperidone plus 9-hydroxy-risperidone) were measured by radioimmunoassays. No or only small changes in plasma protein binding were observed in hepatic and renal disease, whereas the protein binding was not influenced by aging. The inter-individual variability in plasma concentrations of the active moiety was much less than the variability in plasma concentrations of risperidone. Three out of six subjects, behaving like poor metabolizers, were on medication (thiethylperazine, amitriptyline, metoprolol) that may inhibit risperidone metabolism by CYP2D6 (debrisoquine 4-hydroxylase). The pharmacokinetics of risperidone in elderly and cirrhotic patients were comparable to those in young subjects, whereas total oral clearance was reduced in renal disease patients. The elimination rate and clearance of 9-hydroxy-risperidone was reduced in elderly and renal disease patients because of a diminished creatinine clearance. The CL(oral) of the active moiety, which is primarily 9-hydroxy-risperidone, was reduced by about 30% in the elderly and by about 50% in renal disease patients. In addition, the t_{1/2} of the active moiety was prolonged (19 h in young subjects

versus about 25 h in elderly and renal disease patients). Based upon the pharmacokinetics of the active moiety, a dose reduction and a cautious dose titration is advised in the elderly and in patients with renal disease. In cirrhotic patients, the single-dose pharmacokinetics were comparable to those in healthy young subjects.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Afwezig/zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Postsynaptische D₂-receptorbinding: hoog. Bij ouderen lijkt de frequentie van duizeligheid, bradycardie, en letsel door neiging tot vallen hoger te liggen dan bij jongeren.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Verlenging van de QT-tijd is gemeld, door binding aan α -receptor kan orthostatische hypotensie optreden.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

In een meta-analyse werd voor de atypische antipsychotica bijna 1 punt achteruitgang van de MMSE beschreven ten opzichte van behandeling met placebo.⁷ Echter in een RCT waarin 344 dementie patiënten werden behandeld met risperidon, haloperidol en placebo, werd geen achteruitgang van de cognitie gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met risperidon.²¹

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210 PMID: 16505124

OBJECTIVE: Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease (AD) and other dementia. Several clinical trials have not shown efficacy, and there have been concerns about adverse events. The objective of this study was to assess the evidence for efficacy and adverse events of atypicals for people with dementia. METHODS: MEDLINE, the Cochrane Register of Controlled Trials, meetings, presentations, and information obtained from sponsors were used in this study. Published and unpublished randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trials in patients with AD or dementia of atypical antipsychotics marketed in the United States were studied. Clinical and trials characteristics, outcomes, and adverse events were extracted. Data were checked by a second reviewer. Fifteen trials including 16 contrasts of atypical antipsychotics with placebo met selection criteria: aripiprazole (k = 3), olanzapine (k = 5), quetiapine (k = 3), and risperidone (k = 5). A total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo. Standard meta-analysis methods were used to summarize outcomes. RESULTS: Quality of the reporting of trials varied. Efficacy on rating scales was observed by meta-analysis for aripiprazole and

risperidone, but not for olanzapine. Response rates were frequently not reported. There were smaller effects for less severe dementia, outpatients, and patients selected for psychosis. Approximately one-third dropped out without overall differences between drug and placebo. Adverse events were mainly somnolence and urinary tract infection or incontinence across drugs, and extrapyramidal symptoms or abnormal gait with risperidone or olanzapine. Cognitive test scores worsened with drugs. There was no evidence for increased injury, falls, or syncope. There was a significant risk for cerebrovascular events, especially with risperidone; increased risk for death overall was reported elsewhere.

CONCLUSIONS: Small statistical effect sizes on symptom rating scales support the evidence for the efficacy of aripiprazole and risperidone. Incomplete reporting restricts estimates of response rates and clinical significance. Dropouts and adverse events further limit effectiveness. Atypicals should be considered within the context of medical need and the efficacy and safety of alternatives. Individual patient meta-analyses are needed to better assess clinical significance and effectiveness.

A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA; Neurology. 1999 Sep 22;53(5):946-55 PMID: 10496251

OBJECTIVE: To compare effects of risperidone with placebo (efficacy and tolerability) and haloperidol (tolerability) for treating demented patients with aggression and other behavioral symptoms. METHODS: A 13-week double-blind study involving 344 patients with dementia randomly assigned to receive placebo or flexible doses (0.5 to 4 mg/d) of risperidone or haloperidol. Behavioral symptoms were assessed by the Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD), the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), and the Clinical Global Impression (CGI) scale.

Tolerability assessments included the Extrapyramidal Symptom Rating Scale, sedation levels, Functional Assessment Staging, Mini-Mental State Examination, and incidence of adverse events. RESULTS: The mean dose at endpoint was 1.1 mg/d of risperidone and 1.2 mg/d of haloperidol. Although not significant, a higher percentage of patients receiving risperidone than those receiving placebo showed clinical improvement ($> \text{ or } = 30\%$ reduction from baseline to endpoint in BEHAVE-AD total score) at endpoint and week 12. Reductions in the BEHAVE-AD total score were significantly greater with risperidone than with placebo at week 12. In a further analysis of aggression, the most dominant symptom in these patients, BEHAVE-AD and CMAI aggression cluster scores were significantly reduced compared with placebo at endpoint and week 12. CGI scores were also significantly reduced at endpoint and week 12. Severity of extrapyramidal symptoms with risperidone did not differ significantly from that of placebo and was less than that of haloperidol. A post hoc analysis showed significantly greater reductions in the BEHAVE-AD aggressiveness score with risperidone than haloperidol at week 12. CONCLUSION: Low-dose risperidone (mean 1.1 mg/d) was well tolerated and associated with reductions in the severity and frequency of behavioral symptoms, particularly aggression, in elderly patients with dementia.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Risperidon geeft zeer zelden bijwerkingen van het maag-darmstelsel, effect op de voedselinname is niet waarschijnlijk. Mogelijk geeft risperidon wel gewichtstoename, daarom moeten patiënten geadviseerd worden over hun eetpatroon.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja; ernstige agressie bij gevorderde dementie (niet indien patiënten ook de ziekte van Parkinson hebben). Risperidon is niet geregistreerd voor delirium.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Van risperidon is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Het gebruik ervan gaat gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen (CBO-richtlijn). In de NHG-standaard is er plaats voor risperidon bij de behandeling van patiënten met parkinson(isme).

In de behandeling van het delirium krijgt risperidon een plaats na haloperidol in de CBO-richtlijn.

NHG standaard dementie:

Indien dementie gepaard gaat met hevige onrust en psychotische symptomen, is het belangrijk in eerste instantie na te gaan of deze het gevolg zijn van lichamelijke afwijkingen (bijvoorbeeld koortsende ziekte, blaasretentie), omgevingsfactoren of medicatie. Als er geen oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan de huisarts tijdelijk antipsychotica voorschrijven. Start in dergelijke gevallen met haloperidol 0,5 mg oraal. Verhoog de dosering (maximaal 2 dd 1,5 mg) desgewenst op geleide van het effect. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson gaat de voorkeur uit naar risperidon, dat minder extrapiramidale bijwerkingen heeft; start met 0,5 mg oplopend tot 2 dd 0,5-1mg. Schrijf het antipsychoticum in alle gevallen slechts gedurende korte tijd (twee weken) voor en probeer de medicatie zo spoedig mogelijk af te bouwen en te stoppen. Langdurig gebruik van neuroleptica ter bestrijding van de onrust bij dementie is niet zinvol.

CBO richtlijn dementie: conclusie behandeling agitatie, agressie en psychose:

Het is aangetoond dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten die lijden aan een dementie, beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Geen van de klassieke antipsychotica heeft overtuigend voordelen boven de ander. In verschillende onderzoeken werden relatief lage doseringen (van 0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de nieuwere antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Beide middelen gaan gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit.

NHG-standaard delirium

Bij een delier bij ouderen in het algemeen kan de huisarts haloperidol 0,5-1,5 mg 2 dd oraal voorschrijven.

De dosering en toedieningsvorm hangen af van de ernst van de agitatie, van andere neuroleptica die reeds worden gebruikt en andere relevante comedicaatie en van het lichaamsgewicht. In crisissituaties kan kortdurend een hogere dosis (tot maximaal 10 mg/24 uur) of intramusculaire toediening (2,5 mg) nodig zijn. Indien dit onvoldoende effect sorteert, is dit een indicatie om de patiënt te verwijzen. Indien *sedatie* gewenst is, kan een kortwerkende benzodiazepine aan het antipsychoticum worden toegevoegd.

Het delier bij de ziekte van Parkinson is een complex beeld. Als het vermoeden bestaat dat de anti-parkinsonmedicatie de verschijnselen veroorzaakt, is dit een reden de medicatie te saneren, voorzover de Parkinson-verschijnselen dit toelaten. In verband met de extrapiramidale bijwerkingen is toediening van haloperidol bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson ongewenst. In een acute crisissituatie kan een kortwerkende benzodiazepine worden gegeven; verdere behandeling vergt overleg met de specialist bij wie de patiënt onder behandeling is.

CBO-richtlijn delirium: conclusie medicamenteuze behandeling

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van haloperidol voor delirium bij somatisch zieke patiënten de belangrijkste bijwerkingen, behalve de extrapiramidale, zijn: hartritmestoornissen met verlenging van het QT _c -interval en torsade de pointes op het ECG.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de nieuwere antipsychotica risperidon, olanzapine, en waarschijnlijk quetiapine; en verder trazodon, odansetron (post-operatief na CABG), en de cholinesteraseremmer donezepil (delirium bij dementie, anticholinerg delirium) een zinvolle alternatieve behandeling zouden kunnen vormen voor somatisch zieke patiënten met delirium.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Risperidon is sinds 1993 internationaal in de handel en wordt frequent voorgeschreven bij ouderen (>70 jaar). In de 1B-tekst staat echter vermeld dat tot op heden (nov 2007) er beperkte ervaring is met risperdal bij de behandeling van bejaarden.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

2 maal per dag. (startdosering 2dd 0,25 mg, zonodig verhogen met stappen van 0,25 mg; onderhoudsdosering meestal 2dd 0,5 mg, soms 2dd 1mg.)

Toedieningsvorm

Tabletten, orodispergeerbare tabletten, drank, poeder voor injectie

NB: de drank is onverenigbaar met thee

Referenties

- (1) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45:297-301.
- (2) Parellada E, Baeza I, de PJ, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:348-353.
- (3) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005594.
- (4) Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:18-28.
- (5) Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:588-594.
- (6) Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:11-21.
- (7) Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
- (8) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003476.
- (9) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1565-1573.
- (10) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-1538.
- (11) Kurz A, Schwalen S, Schnitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *International Psychogeriatrics*. 2005;17:605-616.
- (12) Katz I, De Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:475-484.
- (13) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-1943.
- (14) Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:566-570.

- (15) Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:595-601.
- (16) Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;330:445.
- (17) Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1113-1115.
- (18) Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1686-1696.
- (19) Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol.* 2005;19:395-401.
- (20) Snoeck E, Van PA, Sack M et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;122:223-229.
- (21) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology.* 1999;53:946-955.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Zowel voor delirium als voor gedragsproblemen bij dementie zijn geen relevante studies met pipamperon gevonden.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Niet van toepassing (vanwege indicatie gedragsstoornissen bij dementie).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Mortaliteit

Geen gegevens bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Tachycardie en hypotensie kunnen voorkomen. Er zijn enkele gevallen van asystolie gemeld. Geen gegevens bekend over het optreden van beroertes.

Metabool syndroom

Dosisafhankelijke prolactinestijging

Extrapiramidale symptomen (EPS)

EPS kan optreden, met name ouderen zijn hiervoor gevoelig.

Hypothermie

Er zijn enkele case-reports die hypothermie bij het gebruik van pipamperon beschrijven.

Hypothermia during use of pipamperone Eikenboom HC; NTvG. 1997 Feb 8;141(6):301-3 PMID: 9148168

Two women aged 84 and 86 years developed hypothermia after use of pipamperone. In one of the patients repeated administration of pipamperone again induced a decrease of body temperature. Although other clinical and environmental factors may have contributed to the development of hypothermia, a causal relationship between the use of pipamperone and the fall in body temperature appears likely considering the close temporal relationship. Hypothermia has been documented as a side effect of neuroleptics, especially phenothiazines, but it has not been reported in relation to pipamperone. Hypothermia is a potentially lethal condition; the cases described confirm the necessity of being careful with use of neuroleptics in elderly people.

Hypothermia induced by atypical neuroleptics. Schwaninger M, Clin Neuropharmacol. 1998 Nov-Dec;21(6):344-6. PMID: 9844790

Hypothermia is a potentially life-threatening emergency. This article examines the case of a 34-year-old, mentally retarded man who experienced three episodes of hypothermia during recurrent exposure to pipamperone. After the pipamperone dose was largely reduced, no further hypothermic episodes occurred. Nine other cases of hypothermia with neuroleptic treatment were reported to the German Federal Institute of Drugs and Medical Devices from 1988 to 1997. A review of the cases revealed that nine of ten patients were treated with drugs that are potent antagonists of 5-HT₂ receptors. In conjunction with experimental data, this suggests that antipsychotics with a strong 5-HT₂ antagonistic component might be associated with hypothermia. Most of the newly developed "atypical" neuroleptic drugs belong to this group. Therefore, special attention for hypothermia is warranted during the use of "atypical" neuroleptics.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Biotransformatie van pipamperon vindt voornamelijk plaats door reductie van de ketofunctie, hydroxylering en piperidinerig, oxidatieve deaminering en N-oxidatie. (→ betrokkenheid CYP-enzymen wordt niet gemeld in 1B-tekst en Informatorium Medicamentorum)
- Pipamperon versterkt de sederende werking van antihistaminica, antidepressiva, anxiolytica, barbituraten, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol.
- De werking van bromocriptine en levodopa kan worden verminderd.
- Gelijktijdig gebruik met middelen die het QT-interval verlengen (klasse IA en- III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, fenothiazine-antipsychotica, terfenadine, cisapride) moet worden vermeden.
- Gelijktijdig gebruik van lithium, antiparkinsonmiddelen, parasympatholytica, antidepressiva en andere antipsychotica vergroot het risico van ontstaan van tardieve dyskinesie.
- Het bloeddrukverlagend effect van labetalol en andere α -blokkerende sympatholytica alsmede van methyl dopa en andere centraal werkende antihypertensiva kan worden versterkt.
- Carbamazepine kan in zeldzame gevallen door inductie van leverenzymactiviteit de eliminatiehalfwaardetijd van pipamperon verkorten.
- Antacida verminderen de orale opname van antipsychotica.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Nee/Nee

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Overgevoeligheid voor butyrofenonen
- Ziekte van Parkinson of aandoeningen met extrapyramidale symptomen
- Depressie van het centrale zenuwstelsel
- Coma
- Cardiovasculaire insufficiëntie

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd is 11-35 uur.

WINAp heeft geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over pipamperon uitgebracht.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Pipamperon wordt voornamelijk als metabolieten uitgescheiden met de urine.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Te verwaarlozen anticholinerge effecten.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Te verwaarlozen antihistaminerge effecten

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Sterke blokkade van α_1 -receptor, waardoor verhoogd risico op orthostatische hypotensie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Lage binding aan postsynaptische D_2 -receptor. Extrapiramidale symptomen kunnen optreden, ook tardieve dyskinesie wordt beschreven bij Pipamperon. Ouderen zijn hiervoor gevoeliger.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Door sterke blokkade van α_1 -receptor, bestaat er een verhoogd risico op (orthostatische) hypotensie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Misselijkheid, braken en vermindering van de eetlust zijn gemeld. Mogelijk wordt de voedselinname daardoor negatief beïnvloed.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Pipamperon wordt binnen de NHG-standaard en CBO-richtlijnen over dementie en delirium niet genoemd.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Pipamperon is sinds 1962 op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

2 maal per dag. De begindosering bij ouderen halveren.

Toedieningsvorm

Druppelvloeistof en tabletten (deelbaar: ja)

Referenties

Geen literatuur gevonden. Alle informatie uit 1B-tekst.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

Er is weinig evidence voor effectiviteit van quetiapine bij de behandeling van het delirium (level of evidence C). In een kleine Koreaanse studie waarbij 12 oudere patiënten werden behandeld met quetiapine, werd een duidelijke verbetering gezien.¹ Ook in een andere prospectieve, niet vergelijkende studie werden 12 patiënten behandeld met quetiapine.² Quetiapine was effectief en werd goed verdragen. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht met quetiapine in de behandeling van het delirium.

Conclusie: Er zijn enkele patiëntenseries beschreven van quetiapine in de behandeling van het delirium. Quetiapine is mogelijk effectief. Er zijn echter geen gerandomiseerde onderzoeken verricht.

Treatment of delirium in older adults with quetiapine. Kim KY, J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003 Mar;16(1):29-31. PMID: 12641370

Delirium is a neuropsychiatric syndrome characterized by impairment of consciousness, changes in cognition, or perceptual disturbances. In addition, delirium is often accompanied by delusions, hallucinations, and agitation. In this study, 12 older patients with delirium were treated for neuropsychiatric symptoms with quetiapine. The mean duration for stabilization was 5.91 +/- 2.22 days, and the mean dose was 93.75 +/- 23.31 mg/day. None of the 12 patients developed extrapyramidal symptoms. There were significant improvements on all measures used in this study. Interestingly, the Delirium Rating Scale scores along with scores of the Mini-Mental State Examination and Clock Drawing Test continued to improve throughout the 3-month study period. In our study, we found that quetiapine was a safe and effective treatment in hospitalized older patients with delirium.

A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. Sasaki YJ Clin Psychiatry. 2003 Nov;64(11):1316-21 PMID: 14658945

BACKGROUND: Delirium is an organic psychiatric syndrome characterized by fluctuating consciousness and impaired cognitive functioning. High-potency typical neuroleptics have traditionally been used as first-line drugs in the treatment of delirium. However, these drugs are frequently associated with undesirable adverse events including extrapyramidal symptoms (EPS). The purpose of the present open-label, flexible-dose study was to provide preliminary data on the usefulness and safety of quetiapine for patients with delirium. **METHOD:** Twelve patients with DSM-IV delirium were treated with flexible doses of open-label quetiapine (mean +/- SD dosage = 44.9 +/- 31.0 mg/day). To evaluate the usefulness and safety of quetiapine, scores from the Delirium Rating Scale, Japanese version, were assessed every day (for 1 outpatient, at least twice per week), and scores from the Mini-Mental State Examination, Japanese version, and the Drug-Induced Extrapyramidal Symptom Scale were assessed at baseline and after remission of delirium. Data were gathered from April to October 2001. **RESULTS:** All patients achieved remission of delirium several days after starting quetiapine (mean +/- SD duration until remission = 4.8 +/- 3.5 days). Quetiapine treatment was well tolerated, and no clinically relevant change in EPS was detected. **CONCLUSION:** Quetiapine may be a useful alternative to conventional neuroleptics in the treatment of delirium due to its rapid onset and relative lack of adverse events. Further double-blind, placebo-controlled studies are warranted.

Gedragsproblemen bij dementie

Bij de literatuursearch werden drie studies geïdentificeerd waarbij quetiapine werd vergeleken met placebo of haloperidol. In de studie van Ballard werden 93 patiënten behandeld met quetiapine, rivastigmine of placebo.³ Geconcludeerd werd dat zowel quetiapine als rivastigmine niet effectief was in de behandeling van agitatie (CMAI). Er werd een verslechtering van cognitie gezien na behandeling met quetiapine.

Zhong verrichtte een RCT ter vergelijking van quetiapine 100 mg en 200 mg met placebo.⁴ De conclusie vermeldt dat quetiapine 200 mg effectief is in de behandeling van agitatie bij dementie. Er werd echter wel

een toename van mortaliteit gezien bij de quetiapinegroep, dit verschil was niet statistisch significant verschillend met placebo.

Tariot deed een RCT met 284 patiënten.⁵ BPRS-agitatie score liet een significante verbetering zien in de quetiapine groep ten opzichte van placebo, maar niet ten opzichte van haloperidol.

Conclusie: Het is aannemelijk dat quetiapine effectief is in de behandeling van het delirium. Twee RCT's tonen aan dat quetiapine effectiever is dan placebo en qua effectiviteit vergelijkbaar is met haloperidol.

Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. Ballard C; BMJ. 2005 Apr 16;330(7496):874. Epub 2005 Feb 18. PMID: 15722369 OBJECTIVES: To determine the respective efficacy of quetiapine and rivastigmine for agitation in people with dementia in institutional care and to evaluate these treatments with respect to change in cognitive performance. DESIGN: Randomised double blind (clinician, patient, outcomes assessor) placebo controlled trial. SETTING: Care facilities in the north east of England. PARTICIPANTS: 93 patients with Alzheimer's disease, dementia, and clinically significant agitation. INTERVENTION: Atypical antipsychotic (quetiapine), cholinesterase inhibitor (rivastigmine), or placebo (double dummy). MAIN OUTCOME MEASURES: Agitation (Cohen-Mansfield agitation inventory) and cognition (severe impairment battery) at baseline and at six weeks and 26 weeks. The primary outcome was agitation inventory at six weeks. RESULTS: 31 patients were randomised to each group, and 80 (86%) started treatment (25 rivastigmine, 26 quetiapine, 29 placebo), of whom 71 (89%) tolerated the maximum protocol dose (22 rivastigmine, 23 quetiapine, 26 placebo). Compared with placebo, neither group showed significant differences in improvement on the agitation inventory either at six weeks or 26 weeks. Fifty six patients scored > 10 on the severe impairment battery at baseline, 46 (82%) of whom were included in the analysis at six week follow up (14 rivastigmine, 14 quetiapine, 18 placebo). For quetiapine the change in severe impairment battery score from baseline was estimated as an average of -14.6 points (95% confidence interval -25.3 to -4.0) lower (that is, worse) than in the placebo group at six weeks (P = 0.009) and -15.4 points (-27.0 to -3.8) lower at 26 weeks (P = 0.01). The corresponding changes with rivastigmine were -3.5 points (-13.1 to 6.2) lower at six weeks (P = 0.5) and -7.5 points (-21.0 to 6.0) lower at 26 weeks (P = 0.3). CONCLUSIONS: Neither quetiapine nor rivastigmine are effective in the treatment of agitation in people with dementia in institutional care. Compared with placebo, quetiapine is associated with significantly greater cognitive decline.
Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Zhong KX, Curr Alzheimer Res. 2007 Feb;4(1):81-93. PMID: 17316169 In this 10-week, double-blind, fixed-dose study, elderly institutionalized patients with dementia and agitation were randomized (3:3:2) to quetiapine 200mg/day, 100mg/day, or placebo. The primary endpoint was change in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)-Excitement Component (EC) scores at endpoint, analysed using last observation carried forward (LOCF) and observed cases (OC) approaches. Other efficacy measures were the Clinical Global Impression of Change (CGI-C), and response rates (percentage with > or =40% reduction [PANSS-EC]; "much" or "very much improved" [CGI-C]), Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version (NPI-NH), and Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). The key safety measure was incidence of adverse events; change in Mini-Mental State Examination (MMSE) was also assessed. Baseline characteristics of 333 participants (quetiapine 200mg/day, n=117; quetiapine 100mg/day, n=124; placebo, n=92) and completion rates (63-65%) were comparable among groups. Compared with placebo, quetiapine 200mg/day was associated with clinically greater improvements in PANSS-EC (LOCF, p=0.065; OC, p=0.014 [ANCOVA]), CGI-C (LOCF, p=0.017; OC, p=0.002 [ANOVA]), and CGI-C response rates (LOCF, p=0.002; OC, p<0.001 [Chi-square test]). Quetiapine 100mg/day did not differentiate from placebo on these measures. There were no between-group differences in NPI-NH or CMAI. Incidences of cerebrovascular adverse events, postural hypotension, and falls were similar among groups. MMSE did not change in any group. Mortality was numerically higher in the quetiapine groups; rates were not statistically different from placebo. The results of this study suggest that quetiapine 200mg/day was effective and well-tolerated for treating agitation associated with dementia. However, caution should be exercised given the concerns regarding increased mortality with atypical antipsychotics in this vulnerable patient population.
Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Tariot PN, Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Sep;14(9):767-76. Epub 2006 Aug 11. PMID:16905684 OBJECTIVES: The objectives of this study were to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of quetiapine for treating psychosis in patients with probable/possible Alzheimer disease and assess its impact on other

psychopathology and social and daily functioning. METHOD: The authors conducted a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial of flexibly dosed quetiapine and haloperidol. Primary outcomes were change in total Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S) scores at week 10. Secondary outcomes included BPRS factors, Neuropsychiatric Inventory (NPI), Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects (MOSES), and Physical Self-Maintenance Scale (PSMS). RESULTS: Two hundred eighty-four participants (mean age: 83.2 years) were randomized; 63.4% completed; and mean Mini-Mental State Examination score was 12.8. Median of the mean daily dose was 96.9 mg for quetiapine and 1.9 mg for haloperidol. No differential benefit was seen on any psychosis measure. BPRS agitation factor scores improved with quetiapine versus placebo and not quetiapine versus haloperidol. BPRS anergia scores worsened with haloperidol versus quetiapine but not quetiapine versus placebo. No NPI factors showed change, including the agitation factor. MOSES Withdrawal Subscale and PSMS total scores worsened with haloperidol versus quetiapine. Somnolence occurred in 25.3%, 36.2%, and 4.1% of the quetiapine, haloperidol, and placebo groups, respectively; parkinsonism was most prevalent in the haloperidol group; other safety and tolerability measures differed little among groups. CONCLUSION: All treatment groups showed improvement in measures of psychosis without significant differences between them when planned comparisons were performed. Participants treated with quetiapine or haloperidol showed inconsistent evidence of improvement in agitation. Tolerability was better with quetiapine compared with haloperidol.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Niet van toepassing, vanwege indicatie gedragsproblemen bij dementie
Evidence voor indicatie delirium bij algemene populatie is beperkt.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**Mortaliteit

Verhoogd risico voor antipsychotica als groep, dit werd niet aangetoond voor afzonderlijke geneesmiddelen.⁶

Cardiovasculaire bijwerkingen

3-voudig verhoogd risico op CVA ten opzicht van placebo werd gevonden in een populatie dementerende patiënten voor olanzapine en risperidon. Mogelijk is er sprake van een groepseffect en geldt dit ook voor quetiapine, maar dit is echter niet in onderzoek aangetoond.

Quetiapine wordt niet in verband gebracht met verlenging van het QT-interval bij gebruik in normale dosering. QT-tijd verlenging werd wel waargenomen bij overdosering. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met verhoogd risico op ritmestoornissen.

Metabool syndroom

Hyperglycemie of een exacerbatie van reeds bestaande diabetes is zeer zelden gemeld. Controle van glucose wordt aanbevolen.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Quetiapine wordt vooral gemetaboliseerd via CYP3A4 tot inactieve metabolieten.
- Voorzichtigheid in combinatie met centraal werkende geneesmiddelen en alcohol
- Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd (macrolide antibiotica, imidazol-antimycotica (ketoconazol), HIV-proteaseremmers en grapefruitsap; 1B-tekst)
- Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-induceerders is gecontra-indiceerd (fenytoïne en carbamazepine)

- KNMP Kennisbank geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + GECONTRAINDICEERDE MIDDELEN
 - EFAVIRENZ/NEVIRAPINE + 'LET OP EFFECTIVITEIT'-MIDDELEN
 - QUETIAPINE + CYP3A4-REMMERS (GECONTRA-INDICEERD)

Achtergrondtekst

De quetiapinespiegel kan stijgen door CYP3A4-remming. Bij staken van de remmer kan de quetiapinespiegel weer dalen. Klinische gevolgen: De C_{max}, AUC en t_{1/2} van quetiapine nemen toe. Bij een overdosis quetiapine zijn onder andere gemeld tachycardie, hypotensie en verminderd bewustzijn.

CYP3A4-remmers: claritromycine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol en voriconazol.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Voorzichtigheid geboden bij cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekten

I Farmacokinetische beoordeling

Quetiapine heeft een brede receptoraffiniteit met minder affiniteit voor dopamine D₂- en serotonine 5-HT₂-receptoren dan clozapine en olanzapine, maar meer dan haloperidol.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd is ongeveer 7 uur (halfwaardetijd van actieve metaboliet is 12 uur) en is verlengd bij ouderen en nierfunctiestoornissen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ongeveer 73% wordt uitgescheiden met de urine, voornamelijk als inactieve metabolieten. 5% wordt onveranderd uitgescheiden. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met gestoorde nierfunctie. Bij ouderen is de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30-50% lager dan bij jongere patiënten.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Afwezig / Zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Matig; orthostatische hypotensie treedt vaak op.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Postsynaptische D_2 -receptorbinding: laag.

Optreden van extrapiramidale symptomen was in gecontroleerd klinisch onderzoek niet verschillend van placebo binnen het aanbevolen therapeutisch dosisbereik (1B-tekst). Bij >10% van de patiënten treedt in de eerste 2 weken slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn op, daarna meestal voorbijgaand.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet beschreven

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

In een studie waarin quetiapine, rivastigmine en placebo werden vergeleken in de behandeling van gedragsproblemen bij dementie werd waargenomen dat het gebruik van quetiapine geassocieerd was met een significante achteruitgang van de cognitie ten opzichte van placebo.³

Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. Ballard C; BMJ. 2005 Apr 16;330(7496):874. Epub 2005 Feb 18. PMID: 15722369

OBJECTIVES: To determine the respective efficacy of quetiapine and rivastigmine for agitation in people with dementia in institutional care and to evaluate these treatments with respect to change in cognitive performance. DESIGN: Randomised double blind (clinician, patient, outcomes assessor) placebo controlled trial. SETTING: Care facilities in the north east of England. PARTICIPANTS: 93 patients with Alzheimer's disease, dementia, and clinically significant agitation. INTERVENTION: Atypical antipsychotic (quetiapine), cholinesterase inhibitor (rivastigmine), or placebo (double dummy). MAIN OUTCOME MEASURES: Agitation (Cohen-Mansfield agitation inventory) and cognition (severe impairment battery) at baseline and at six weeks and 26 weeks. The primary outcome was agitation inventory at six weeks. RESULTS: 31 patients were randomised to each group, and 80 (86%) started treatment (25 rivastigmine, 26 quetiapine, 29 placebo), of whom 71 (89%) tolerated the maximum protocol dose (22 rivastigmine, 23 quetiapine, 26 placebo). Compared with placebo, neither group showed significant differences in improvement on the agitation inventory either at six weeks or 26 weeks. Fifty six patients scored > 10 on the severe impairment battery at baseline, 46 (82%) of whom were included in the analysis at six week follow up (14 rivastigmine, 14 quetiapine, 18 placebo). For quetiapine the change in severe impairment battery score from baseline was estimated as an average of -14.6 points (95% confidence interval -25.3 to -4.0) lower (that is, worse) than in the placebo group at six weeks ($P = 0.009$) and -15.4 points (-27.0 to -3.8) lower at 26 weeks ($P = 0.01$). The corresponding changes with rivastigmine were -3.5 points (-13.1 to 6.2) lower at six weeks ($P = 0.5$) and -7.5 points (-21.0 to 6.0) lower at 26 weeks ($P = 0.3$). CONCLUSIONS: Neither quetiapine nor rivastigmine are effective in the treatment of agitation in people with dementia in institutional care. Compared with placebo, quetiapine is associated with significantly greater cognitive decline.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Mogelijk toename van eetlust, waardoor gewichtstoename.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nee

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Quetiapine wordt in de CBO-richtlijn delirium genoemd als mogelijk effectief, en daarom als alternatief voor haloperidol, risperidon en olanzapine. Tevens is het het geneesmiddel van 2^e keuze bij de behandeling van het delier en gedragsproblemen bij patiënten met M. Parkinson of Lewy Body Dementie.

In de richtlijnen over dementie (CBO, NHG) wordt quetiapine niet genoemd.

CBO-richtlijn delirium: conclusie medicamenteuze behandeling

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van haloperidol voor delirium bij somatisch zieke patiënten de belangrijkste bijwerkingen, behalve de extrapiramidale, zijn: hartritme stoornissen met verlenging van het QT _c -interval en torsade de pointes op het ECG.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de nieuwere antipsychotica risperidon, olanzapine, en waarschijnlijk quetiapine; en verder trazodon, odansetron (post-operatief na CABG), en de cholinesteraseremmer donezepil (delirium bij dementie, anticholinerg delirium) een zinvolle alternatieve behandeling zouden kunnen vormen voor somatisch zieke patiënten met delirium.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Quetiapine is sinds 1997 internationaal in de handel.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

2 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, deelbaar: nee; pletbaar: ja

Tablet met gereguleerde afgifte.

Referenties

- (1) Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:29-31.
- (2) Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1316-1321.
- (3) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2005;330:874.
- (4) Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4:81-93.
- (5) Tariot PN, Schneider L, Katz IR et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:767-776.
- (6) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005;294:1934-1943.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

In de literatuur zijn geen gegevens gevonden over behandeling van het delirium met zuclopentixol.

Gedragsproblemen bij dementie

In 2 RCT's, een meta-analyse en een patiëntenserie werden aanwijzingen gevonden dat zuclopentixol effectief is in het verminderen van gedragsproblemen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.¹⁻⁴

In de meta-analyse van Nygaard wordt gesuggereerd dat zuclopentixol mogelijk sneller werkt dan haloperidol.³

Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopentixol. Nygaard HA Curr Med Res Opin. 1994;13(4):222-32. PMID: 7882702

A double-blind controlled trial was carried out in 73 hospitalized elderly patients to evaluate the effect of different low doses of the neuroleptic, zuclopentixol, on behavioural disorders associated with dementia. Patients were randomized into four groups and received treatment for 4 weeks with fixed daily doses of 2 mg, 4 mg or 6 mg zuclopentixol, or with a dose which could be increased from 4 mg to 20 mg daily. The dose could also be reduced if necessary. Fifty-four of the patients remained on the same daily dose throughout the study. The results of symptom assessments showed that there was a significant improvement from baseline scores in all of the dose groups and, with the exception of patients on 2 mg daily, this was evident after only 1 week of treatment. Although improvement was noted in all the symptoms evaluated, the best effect was achieved on aggressive behaviour, restlessness/agitation, sleep disorders, and shouts/torments others. Only a few, relatively mild side-effects were recorded and there was no increase in frequency with increasing doses. There was significant correlation between the serum concentration and the dose of zuclopentixol used but not in connection to age and clinical efficacy.

A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. Götestam KG Acta Psychiatr Scand Suppl. 1981;294:46-53 PMID: 7041519

The therapeutic effects in senile dementia of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol were compared in a double-blind, double-dummy clinical 8-week study in 47 demented patients after wash-out periods of 3 weeks or less. Forty patients, most of whom received 0.5 mg haloperidol or 5 mg cis(Z)-clopenthixol, completed the study in which assessments with the geriatric rating scales of Gottfries-Cronholm and Crichton in addition to CGI were done at weeks--3, 0, 1, 2, 4, and 8. With the Gottfries-Cronholm Scale few significant changes from week 0 were seen in the two groups of patients. Significant deteriorations at weeks 1 and 8 in the haloperidol group were, however, registered. The only significant difference between the two groups of patients regarded motor activity which was most positively influenced by cis(Z)-clopenthixol. Accordingly, most results suggesting a difference between the two test drugs were in the favour of cis(Z)-clopenthixol. With the Crichton and the CGI scales changes in the over-all impression of the patients were very few. Side effects were mild and transient.

Zuclopentixol, melperone and haloperidol/levomepromazine in the elderly. Meta-analysis of two double-blind trials at 15 nursing homes in Norway. Nygaard HA Curr Med Res Opin. 1992;12(10):615-22 PMID: 1353014

A meta-analysis was carried out of the data from two double-blind, multi-centre studies with identical methodology which compared the effectiveness of treatment of elderly patients with zuclopentixol and with other antipsychotic drugs. In one study, patients were treated for 4 weeks with either zuclopentixol or melperone; in the other, with either zuclopentixol or a combination of haloperidol and levomepromazine. The meta-analysis evaluated the results of 96 patients, 49 in the zuclopentixol group and 47 in the comparison group. Doses, which were adjusted to individual patient's needs, were low as shown by the percentages of defined daily doses for each of the study drugs. The results indicated that all three treatment alternatives were effective in the treatment of elderly patients with symptoms of agitation and hostility/aggressiveness. There was a trend, however, for zuclopentixol to have a more rapid onset of effect.

Zuclopenthixol also has the advantage for both patients and nursing staff that dosage is once daily. Only few and mild side-effects were reported with the three drug regimens.

A preliminary study of low dosage zuclopenthixol depot in Alzheimer's disease Robles A Rev Neurol. 1996 Mar;24(127):273-5. [Article in Spanish] PMID: 8742387

N=6, patienten met waarschijnlijk Alzheimer's disease behandeld met zuclopenthixol depot. Psychic abnormalities were assessed as per the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Possible extrapyramidal side effects were evaluated by means of the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Initially 60 mg (0.3 ml) were administered intramuscularly and successive doses could be modified by +/-20 mg (0.1 ml) according to results seen on the various scales. During the first six weeks of treatment progressive improvement was noted on all three psychic functions scales in all patients. Between the sixth and twelfth weeks improvement continued although without significant change. The AIMS did not show significant changes in the twelve weeks of follow-up. We consider depot zuclopenthixol at low doses as efficacious in treating persistent psychomotor agitation and/or psychotic manifestations of Alzheimer's disease. No undesired side effects were observed in our group after a twelve week follow-up.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Niet van toepassing (vanwege indicatie gedragsproblemen bij dementie)

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Mortaliteit

Geen gegevens gevonden

Cardiovasculaire bijwerkingen

Tachycardie en verandering in het ECG worden in de 1B-tekst genoemd, dit treedt mogelijk op bij hogere doseringen, hierbij wordt geen frequentie genoemd.

Bloeddyscrasieën kunnen optreden, daarom bloedbeeld gedurende de eerste 3-4 maanden regelmatig controleren.

Metabool syndroom

- Gewichtstoename
- Veroorzaakt hyperprolactinemie, hetgeen kan leiden tot galactorroe en amenorroe bij vrouwen en tot impotentie bij mannen. Bij langdurig gebruik is gynaecomastie voorgekomen.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Extrapiramidale verschijnselen zoals parkinsonisme, acute dystonie en acathisie. Tardieve dyskinesie kan zowel tijdens als na staken van de behandeling ontstaan. Tevens dient men bedacht te zijn op het optreden van een maligne antipsychoticasyndroom (1B-tekst, incidentie wordt niet genoemd).

Sedatie

Sufheid en slaperigheid, vooral in het begin van de behandeling.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Zuclopentixol wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 in inactieve metabolieten.
- Gelijktijdig gebruik van antihistaminica, antidepressiva, anxiolytica, barbituraten, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol versterkt de sederende en/of anticholinerge werking.
- Gelijktijdig gebruik van lithium, anticholinerge antiparkinsonmiddelen, parasymphatholytica, antidepressiva en andere antipsychotica vermeerderd de kans op ontstaan van tardieve dyskinesie.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Nee/Nee

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Voorzichtigheid geboden bij ziekte van Parkinson, epilepsie, organische hersenbeschadiging en leverfunctiestoornissen. Vanwege de matig sterke α_1 -blokkerende werking is voorzichtigheid geboden bij cardiovasculaire aandoeningen (CAVE: orthostatische hypotensie).

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd (van dichloride: druppelvloeistof en tablet) is 20 uur, halfwaardetijd van Acutard injectievloeistof (acetaat) is 32 uur, van depotvloeistof 19 dagen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Nee, eliminatie vindt met name plaats via de feces en voor een klein deel met de urine.

WINAp heeft geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over zuclopentixol uitgebracht.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Zeer sterk

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Matige binding aan postsynaptische D₂-receptor.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Tachycardie en ECG-veranderingen kunnen bij gebruik van hogere doseringen optreden. Tevens moet men rekening houden met orthostatische hypotensie, veroorzaakt door matig sterke α_1 -blokkerende werking.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Niet bekend

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Zuclopentixol is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust. Registratie voor gedragsstoornissen bij dementie staat niet vermeld.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) wordt zuclopentixol niet genoemd.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Het geneesmiddel is internationaal op de markt sinds 1962.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Per os: 1 maal per dag

Voor onderhoudsbehandeling kan een depotpreparaat worden toegepast 1x per 2-4 weken intramusculair.

Toedieningsvorm

Injectievloeistof (depot en snelwerkend), druppelvloeistof, tablet

Referenties

- (1) Nygaard HA, Bakke K, Brudvik E, Elgen K, Lien GK. Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. *Curr Med Res Opin* 1994;13(4):222-32.
- (2) Gotestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.:46-53.
- (3) Nygaard HA, Fuglum E, Elgen K. Zuclopenthixol, melperone and haloperidol/levomepromazine in the elderly. Meta-analysis of two double-blind trials at 15 nursing homes in Norway. *Curr Med Res Opin* 1992;12(10):615-22.
- (4) Robles A, Rodriguez Navarrete FJ, Taboada O, Docasar L, Paramo M, Noya M. [A preliminary study of low dosage zuclopenthixol depot in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 1996 March;24(127):273-5.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen studies gevonden.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Geen studies gevonden.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Mortaliteit

Verhoogd door hartritmestoornissen: torsades des pointes, ventriculaire aritmieën, plotselinge hartdood.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Verandering in het ECG, in het bijzonder verlenging van het QTc-interval met een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, zijn gemeld (1B-tekst).

Metabool syndroom

Hyperprolactinemie kan optreden.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

De frequentie van het optreden van EPS is hoog. Bij langdurig gebruik kan tardieve dyskinesie ontstaan. Het risico van irreversibiliteit neemt toe bij ouderen en organische hersenbeschadiging. Het maligne neuroleptica syndroom is gemeld.

Sedatie

Weinig sedatie, mogelijk zelfs stimulerend middel. Wanneer het 's avonds wordt toegediend, is slapeloosheid gemeld.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Pimozide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, in mindere mate door CYP2D6 en mogelijk ook door CYP1A2.

- Gecontra-indiceerd is gelijktijdig gebruik met middelen die het QT-interval verlengen (klasse IA en-III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, fenothiazine-antipsychotica, terfenadine, cisapride)
- Interactie te verwachten bij het gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmende middelen (grapefruitsap, azoolantimycotica, antivirale proteaseremmers, macrolide antibiotica (claritromycine) en sommige SSRI's (paroxetine, sertraline))
- Interactie te verwachten bij het gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmende middelen (kinidine).
- Pimozide versterkt de sederende werking van alcohol, sedativa en slaapmiddelen.
- Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica, lithium, antiparkinsonmiddelen, parasymphaticolytica en antidepressiva vergroot het risico van ontstaan van tardieve dyskinesie.
- Rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van interactie met CYP1A2-remmers (fluvoxamine).
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + GECONTRAINDICEERDE MIDDELEN
 - DARUNAVIR/FOSAMPRENAVIR + 'LET OP' MIDDELEN
 - LOPINAVIR + GECONTRAINDICEERDE MIDDELEN
 - PIMOZIDE + CYP3A4-REMMERS (EX. CLARI/ERYTRO)
 - ATAZANAVIR + GECONTRAINDICEERDE MIDDELEN
 - TIPRANAVIR + GECONTRAINDICEERDE MIDDELEN
 - QT-VERLENGERS + QT-VERLENGERS ('ARIZONA')

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Hartritmestoorntissen in de (familie-)anamnese
- Bestaande of aangeboren QTc-verlenging
- Hypokaliëmie
- Hypomagnesiëmie
- Klinisch significante bradycardie

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Halfwaardetijd is 55-150 uur

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ongeveer 40% van de toegediende dosis wordt grotendeels in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden.

WINAp heeft geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over pimozide uitgebracht.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Afwezig/zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Extrapiramidale verschijnselen: zeer sterk

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Verlengd QT-interval (zie veiligheid)

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Niet bekend

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nee

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) wordt pimozide niet genoemd.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Pimozide is sinds 1969 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Toedieningsvorm

Orap 1 mg: tablet, niet deelbaar, wel pletbaar.

Orap Forte 4mg: tablet, wel deelbaar, wel pletbaar

Referenties

Geen literatuur gevonden. Alle informatie uit 1B-tekst.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

Er zijn geen studies verricht naar het effect van clozapine bij delirium bij de ouderen. Wel bij de specifieke subpopulatie van patiënten met de ziekte van Parkinson (zie paragraaf over behandeling bij ziekte van Parkinson).

Gedragsproblemen bij dementie

We vonden geen placebo-gecontroleerde studies naar het effect van clozapine bij probleemgedrag bij ouderen met dementie. In een patiëntenserie wordt bij 4 oudere patiënten (>65 jaar) met psychotische symptomen een verbetering van de symptomen gezien.¹ In een Duits review wordt een effect van lage dosering clozapine op psychotische symptomen bij ouderen beschreven.²

Efficacy and adverse effects of clozapine in four elderly psychotic patients. Pitner JK, Clin Psychiatry. 1995 May;56(5):180-5. PMID: 7737956

BACKGROUND: Clozapine is an atypical antipsychotic agent that is effective in refractory schizophrenic patients. Older patients may have various psychotic manifestations that may not be responsive to typical neuroleptic therapy. There may also be patient-specific factors--declines in reserve capacity and homeostasis, and age-related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs--in older patients that increase their susceptibility to the side effects of psychotropic medications. While clozapine has few extrapyramidal side effects, it has other side effects that may be problematic in the older population. **METHOD:** In our geropsychiatric unit, clozapine was prescribed for four patients over the age of 65 years. All patients were either experiencing psychotic symptoms refractory to other antipsychotic medications or had relative contraindications to a typical neuroleptic. Two of the four were chronic schizophrenics, and three of the four also presented with dementia. **RESULTS:** Two of the four patients did eventually receive relief of psychotic symptoms from clozapine. All four experienced events after initiation of clozapine therapy, which included falls (2 patients), symptomatic bradycardia (2 patients), and delirium (1 patient). All these adverse effects occurred on doses ranging from 6.25 to 37.50 mg/day, and the three patients with moderate-to-severe dementia experienced these severe adverse effects after administration of the first dose. **CONCLUSION:** Clozapine may be a useful drug for older patients with psychotic symptoms; however, at current dosage recommendations, adverse events may occur, especially on first dose. Well-designed studies need to be performed to assess the effectiveness and dosage ranges for this population.

[Clozapine in treatment of neuropsychiatric diseases in the elderly] Retz W Fortschr Neurol Psychiatr. 1997 Aug;65(8):347-53. [Article in German] PMID: 9378447

The atypical antipsychotic clozapine has been reported to be effective in otherwise refractory psychoses. This, and its low potential for inducing extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia, predestines this drug for the treatment of psychotic disorders in late life. However, not much is known about the efficacy, safety and pharmacokinetics of clozapine in the treatment of aged patients. There are some studies and reports available about clozapine in the treatment of psychosis in patients suffering from dementia, schizophrenia and Parkinson's disease, which are reported here. They give some evidence that even low doses of clozapine are effective in controlling psychotic symptoms in the elderly. To avoid side effects, patient-specific factors and changes of pharmacokinetics in the elderly have to be considered. However, side effects including sedation, delirium, postural hypotension and the risk of agranulocytosis in particular limits the use of clozapine in elderly patients.

Delirium en gedragsproblemen bij patiënten met (de ziekte van) Parkinson

Er werden twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies gedaan met clozapine bij patiënten met Parkinson waarin werd geconcludeerd dat clozapine effectiever is dan placebo zonder negatieve invloed op de motoriek.^{3,4} Ook werden twee placebogecontroleerde onderzoeken verricht met olanzapine in deze patiëntengroep, deze lieten zien dat het effect van olanzapine vergelijkbaar is met placebo, terwijl olanzapine

de motoriek negatief beïnvloedt.^{5,6} In twee onderzoeken werden clozapine en olanzapine direct met elkaar vergeleken. In deze onderzoeken werd geconcludeerd dat beide antipsychotica gelijke effectiviteit hebben, maar dat olanzapine leidde tot een verslechtering van de motoriek.^{7,8} Ook quetiapine is onderzocht in de behandeling van psychotische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson; de studies laten wisselende resultaten zien over de effectiviteit van quetiapine.⁹⁻¹¹ Quetiapine heeft geen negatieve invloed op de motoriek en heeft daarom de voorkeur boven olanzapine.

Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study

Group. N Engl J Med. 1999 Mar 11;340(10):757-63 PMID: 10072410

BACKGROUND: Drug-induced psychosis is a difficult problem to manage in patients with Parkinson's disease. Multiple open-label studies have reported that treatment with clozapine at low doses ameliorates psychosis without worsening parkinsonism. **METHODS:** We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low doses of clozapine (6.25 to 50 mg per day) in 60 patients at six sites over a period of 14 months. The patients (mean age, 72 years) had idiopathic Parkinson's disease and drug-induced psychosis of at least four weeks' duration. All the patients continued to receive fixed doses of antiparkinsonian drugs during the four weeks of the trial. Blood counts were monitored weekly in all the patients. **RESULTS:** The mean dose of clozapine was 24.7 mg per day. The patients in the clozapine group had significantly more improvement than those in the placebo group in all three of the measures used to determine the severity of psychosis. The mean (+/-SE) scores on the Clinical Global Impression Scale improved by 1.6+/-0.3 points for the patients receiving clozapine, as compared with 0.5+/-0.2 point for those receiving placebo (P<0.001). The score on the Brief Psychiatric Rating Scale improved by 9.3+/-1.5 points for the patients receiving clozapine, as compared with 2.6+/-1.3 points for those receiving placebo (P=0.002). The score on the Scale for the Assessment of Positive Symptoms improved by 11.8+/-2.0 points for the patients receiving clozapine, as compared with 3.8+/-1.9 points for those receiving placebo (P=0.01). Seven patients treated with clozapine had an improvement of at least three on the seven-point Clinical Global Impression Scale, as compared with only one patient given placebo. Clozapine treatment improved tremor and had no deleterious effect on the severity of parkinsonism. In one patient, clozapine was discontinued because of leukopenia. **CONCLUSIONS:** Clozapine, at daily doses of 50 mg or less, is safe and significantly improves drug-induced psychosis without worsening parkinsonism.

Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group.

Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):2041-2 PMID: 10376627

Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH; Biol Psychiatry. 2002 Sep 1;52(5):438-45 PMID: 12242060

BACKGROUND: Studies in elderly patients demonstrate antipsychotic efficacy and favorable safety profiles for olanzapine. We report results from two placebo-controlled, double-blind studies of olanzapine for treatment of dopaminergic drug-induced psychosis in patients with Parkinson's disease (PD). **METHODS:** Patients were treated with olanzapine or placebo for 4 weeks while dopaminergic therapy was held constant. Olanzapine was initiated at 2.5 mg/day, with 2.5-mg/day increases allowed every 3 to 4 days up to the maximum dose of 15 mg/day. **RESULTS:** Olanzapine patients showed significant improvements from baseline on positive symptoms and most efficacy measures, but no significant treatment-group differences were observed. Olanzapine performed significantly worse than placebo in both studies on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) total, Motor, and Activities of Daily Living scales, but not the UPDRS Tremor item or Complications scores. Corrected QT interval, vital signs, and body weight were not significantly different from placebo. **CONCLUSIONS:** These findings did not demonstrate superior efficacy of olanzapine for treatment of dopaminergic-induced psychosis in PD. The initial dose-titration schedule and mild baseline levels of psychosis may account for these findings. Future studies involving gradual dose titration are needed to explore further olanzapine's optimum use for patients with PD with treatment-related psychosis.

Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Mov Disord. 2002 Sep;17(5):1031-5 PMID: 12360554

Atypical antipsychotic medications with lower affinities for D2 receptors are considered useful alternatives to treat drug-induced hallucinations in Parkinson's disease (PD). We conducted a double-blind, placebo-controlled, unforced titration, parallel design study (2:1 drug to placebo randomization ratio) using olanzapine (2.5-10 mg/day to effect) in 30 PD

patients with drug-induced hallucinations. We performed an extensive battery of neuropsychological tests, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), assessments of on and off time at baseline and at 9 weeks after starting the medication. Sixteen patients on olanzapine (mean dose, 4.6 mg/night) and 11 on placebo completed the study. Compared with placebo, performance on the UPDRS item 2 (thought disorder), and a structured interview for hallucinations, both tended to improve on drug but neither reached statistical significance. A neuropsychological test battery did not show any significant differences. Total on UPDRS motor scores ($P < 0.05$) and timed tapping ($P < 0.01$) worsened while on drug compared to placebo. Bradykinesia ($P < 0.01$) and gait ($P < 0.001$) items on the UPDRS largely accounted for this deterioration. After completion of the study, 8 of 16 patients randomly assigned to drug continued olanzapine at a mean dose of 2.4 mg/day. However, at the last recorded visit only 5 of 24 (20.8%) of all patients exposed to drug (including those originally randomly assigned to placebo) remained on olanzapine. In patients with PD, low-dose olanzapine did not significantly improve hallucinations but did worsen motor function.

Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Ginés MM;

Parkinsonism Relat Disord. 2001 Apr;7(2):121-127 PMID: 11248593

Clozapine, an atypical neuroleptic agent, improves dopaminergic-induced psychosis in parkinsonian patients without increasing motor disability. However, because of the risk of agranulocytosis periodic hematological controls are mandatory. Olanzapine, another atypical neuroleptic, does not require such monitoring, which may represent a practical advantage. Therefore, for 12 weeks we compared the tolerability and efficacy of clozapine and olanzapine in two groups of nine consecutive parkinsonian psychotic patients treated with these compounds. All the patients on clozapine (mean starting dose: 13.1 ± 7.9 mg/d) completed the study despite reporting a number of adverse events, including somnolence, falls, orthostatic hypotension, and syncope. In contrast, early withdrawal occurred in three of the nine patients receiving olanzapine, due to severe gait deterioration and drowsiness (mean starting dose: 3.9 ± 1.3 mg/d). Psychotic symptoms improved in both groups, as reflected by a reduction of 71.7% in clozapine and a 61.7% reduction in olanzapine, in five selected items from the Neuropsychiatric Inventory. On conclusion of the study, parkinsonism had improved in the clozapine group with a 19.7% decrease in the raw scores and a 7.9% decrease in the weighted scores according to the Cornell University Rating Scale for parkinsonism (mean dose: 16.9 ± 10.3 mg/d). Conversely, the six patients receiving olanzapine who finished the study experienced aggravated parkinsonian symptoms, with a 25.5% worsening in the raw scores and a 24.6% worsening in the weighted scores (mean dose: 4.7 ± 2.3 mg/d). We postulate that the early drop-outs in the olanzapine-treated parkinsonian group may be attributable to a non-specific effect of the drug as a result of starting at too high a dose, and that the worsening of parkinsonism following prolonged treatment may have been caused by the drug's blocking effect on striatal D2 receptors.

Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Neurology. 2000 Sep 26;55(6):789-94 PMID: 10993997

OBJECTIVE: To compare olanzapine and clozapine for safety and efficacy measures of psychosis and motor function in patients with PD and chronic hallucinations. **BACKGROUND:** Hallucinations occur in approximately one third of patients with PD treated chronically with dopaminergic drugs. Although clozapine is known to be an effective antipsychotic agent that does not significantly exacerbate parkinsonism, its use requires frequent blood count assessment. Olanzapine is another novel antipsychotic that is not associated with blood dyscrasia, and if equally effective could become the preferred drug for treating hallucinations in subjects with PD. **METHODS:** A randomized, double-blind, parallel comparison of olanzapine and clozapine in patients with PD with chronic hallucinations was conducted. The primary outcome measure was the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) for psychotic symptoms. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale was used as a secondary outcome measure and as a safety monitoring tool. **RESULTS:** After 15 patients had completed the study, safety stopping rules were invoked because of exacerbated parkinsonism in olanzapine-treated subjects. UPDRS motor impairment scores from baseline to study end significantly increased with olanzapine treatment, and change scores between the olanzapine and clozapine groups significantly differed. The primary clinical domains responsible for the motor decline were gait and bradykinesia. Even with a smaller patient number than originally anticipated, clozapine significantly improved hallucinations and overall behavioral assessment, whereas olanzapine had no effect. **CONCLUSIONS:** At the doses studied, olanzapine aggravates parkinsonism in comparison with clozapine and should not be regularly used in the management of hallucinations in patients with PD.

Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N; Clin Neuropharmacol. 2006 Nov-Dec;29(6):331-7. PMID: 17095896

OBJECTIVE: To compare the safety and efficacy of quetiapine versus clozapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease (PD). **METHODS:** Twenty-seven patients with PD and recent-onset psychosis were randomly allocated to 2 arms of 22 weeks' treatment with quetiapine or clozapine after 2 weeks of adjustment of antiparkinsonian medications. Assessment was done by a blinded neuropsychologist using the Clinical Global Impression of Change (CGIC) questionnaire and the Neuropsychiatric Inventory (NPI). Mixed-effect models were used to compare CGIC and Neuropsychological Inventory scores over time between the 2 groups. **RESULTS:** Both drugs were equally effective based on the CGIC. Clozapine had a trend over quetiapine in controlling the frequency of hallucinations ($P = 0.097$) and a significant advantage in reducing delusions ($P = 0.011$). However, one patient in the clozapine arm developed leukopenia. None of the drugs worsened parkinsonism. **CONCLUSIONS:** Clozapine and quetiapine are effective atypical neuroleptics for the treatment of psychotic symptoms in PD. Clozapine had greater efficacy in reducing hallucinations and delusions frequency, but its use is associated with an increased risk of leukopenia.

Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group; Neurology. 2007 Apr 24;68(17):1356-63 PMID: 17452579

OBJECTIVE: To assess the efficacy and tolerability of quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. **METHODS:** Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel groups clinical trial involving 40 patients with dementia with Lewy bodies ($n = 23$), Parkinson disease (PD) with dementia ($n = 9$), or Alzheimer disease with parkinsonian features ($n = 8$). The main outcome measure for efficacy was change in the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) from baseline to 10 weeks of therapy. For tolerability it was change in the Unified PD Rating Scale (UPDRS) motor section over the same time period. The trial was confounded by the need for a design change and incomplete recruitment. **RESULTS:** No significant differences in the primary or secondary outcome measures of efficacy were observed. An unexpectedly large placebo effect, inadequate dosage (mean 120 mg/day), and inadequate power may have contributed to lack of demonstrable benefit. Quetiapine was generally well-tolerated and did not worsen parkinsonism, but was associated with a trend toward a decline on a measure of daily functioning. **CONCLUSIONS:** Quetiapine was well-tolerated and did not worsen parkinsonism. Although conclusions about efficacy may be limited, the drug in the dosages used did not show demonstrable benefit for treating agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. These findings are in keeping with prior studies reporting limited efficacy of various medications for reducing behavioral problems in demented patients.

Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. Ondo WG, Tintner R, Young KD, Lai D, Ringholz G; Mov Disord. 2005 Aug;20(8):958-63 PMID: 15800937

We completed a single site, double-blind, placebo-controlled, parallel design study of quetiapine for hallucinations in PD. Thirty-one subjects with PD and prominent visual hallucinations and Mini-Mental State Examination score >21 were randomly assigned in a 2:1 drug to placebo ratio, up to 200 mg daily of quetiapine or matching placebo given in two doses. They were seen at 3 weeks (100 mg/day) and 12 weeks (200 mg/day, with optional dose reduction). Evaluation included the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the Baylor PD Hallucination Questionnaire, and a battery of neuropsychological tests. The demographics between subjects randomized to drug ($n = 21$) vs. placebo ($n = 10$) were similar. The final dose of active drug was 200 ($n = 11$), 150 ($n = 2$), 100 ($n = 3$), and 75 ($n = 1$) mg per day. All placebo subjects were on the equivalent of 200 mg per day. The UPDRS Activities of Daily Living and Motor scores did not significantly change compared to placebo. Compared to placebo, there were no significant changes in our hallucination questionnaire, the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), or question 12 (hallucination item) of the BPRS. There were no significant changes on any of the neuropsychological measures. Adverse events on drug included sedation ($n = 9$), but no drug-related adverse events precipitated discontinuation and none were rated as serious. Quetiapine, up to 200 mg daily, was well tolerated and did not worsen UPDRS scores; however, there was no significant improvement in psychosis rating scales compared to placebo. Larger doses of drug and greater sample sizes might be considered in future studies.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Niet van toepassing (vanwege indicatie)

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Clozapine kan agranulocytose en myocarditis veroorzaken, hier dient streng op gecontroleerd te worden. Incidentie van agranulocytose in de 1^e 18 weken van behandeling: 32 per 100.000 persoonsweken (wekelijkse controle van bloedbeeld tijdens 1^e 18 weken van behandeling, daarna tenminste 1 maal per 4 weken).

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Clozapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 tot norclozapine, dit is ook farmacologisch actief, maar heeft een zwakkere en korter durende werking dan clozapine zelf. Bij rokers en bij mannen verloopt het metabolisme sneller.
- Niet gelijktijdig gebruiken met andere medicamenten met een groot risico van agranulocytose (carbamazepine, chlooramfenicol, sulfonamiden, penicillamine, cytostatica).
- Bij gelijktijdig gebruik met CYP1A2-remmer (fluvoxamine, coffeïne, roken).
- Bij gelijktijdig gebruik met CYP1A2-inductoren (Fenytoïne, omeprazol).
- Bij combinatie met citalopram is er een groter risico van bijwerkingen.
- Clozapine kan door eiwitverdringing de plasmaspiegel van digoxine verhogen.
- De centrale werking van sedativa, analgetica, hypnotica, antihistaminica, narcotica, MAO-remmers en andere psychofarmaca kan worden versterkt.
- Combinatie met benzodiazepinen kan leiden tot circulatoire collaps met ademhalingsdepressie of -stilstand.
- De werking van epinefrine kan worden verzwakt.
- Clozapine kan de anticholinerge werking van parasympatholytica en het hypotensieve effect van antihypertensiva versterken.
- Gelijktijdig gebruik van lithium vergroot het risico van het maligne antipsychoticasyndroom.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + 'LET OP EFFECTIVITEIT' MIDDELEN
 - CLOZAPINE + FLUVOXAMINE/FLUOXETINE/SERTRALINE
 - CLOZAPINE + CIPROFLOXACINE
 - CLOZAPINE + ENZYMINDUCTOREN

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Beenmergaandoeningen, vanwege het risico op agranulocytose
- Geneesmiddelenintoxicatie
- Circulatoire collaps of depressie van het centrale zenuwstelsel of coma
- Ongecontroleerde epilepsie

- Ernstige nier- of hartziekte
- Actieve of progressieve leverziekte, leverfalen
- Paralytische ileus
- Vanwege de anticholinerge werking is voorzichtigheid geboden bij nauwe-kamerhoek glaucoom en verhoogde intra-oculaire druk, bij pylorusstenose en bij mictiestoornissen.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Eliminatie uit het plasma verloopt bifasisch met een terminale halfwaardetijd van 6-8 uur, die na herhaalde toediening kan oplopen tot 14 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ongeveer 50% wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine.

WINap heeft geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over clozapine uitgebracht.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

De therapeutische plasmaconcentratie bedraagt 250-750 µg/l. Daaronder is de werkzaamheid minder. Bij te hoge concentraties (waarschijnlijk rond 1000 µg/l) neemt het risico op insulsten toe.

II Farmacodynamische beoordeling

Clozapine heeft – in verhouding tot de (matige) antidopaminerge werking – een relatief hoge affiniteit voor histaminerge (H₁), serotonerge (5-HT₂), α-adrenerge en cholinerge receptoren. Een mogelijke verklaring van het antipsychotisch effect is de gecombineerde blokkade van D₂- en 5-HT₂-receptoren.

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer sterk

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α-receptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Affiniteit voor postsynaptische D₂-receptor: laag

Extrapiramidale symptomen: zwak

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Risico op agranulocytose

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Niet bekend

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nee; wel geregistreerd voor psychose bij de ziekte van Parkinson waarbij standaardtherapie heeft gefaald.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de CBO-richtlijn delirium wordt clozapine als geneesmiddel van eerste keuze genoemd bij de behandeling van het delirium bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij de behandeling van gedragsproblemen bij dementie wordt het niet genoemd.

CBO richtlijn delirium

Bij de behandeling van delieren bij patiënten met parkinsonisme heeft een atypisch antipsychoticum de voorkeur. Alhoewel de beste onderbouwing bestaat voor clozapine, is het de mening van de werkgroep dat het in individuele gevallen ook verdedigbaar is om, wegens contextuele redenen (zoals bezwaren tegen regelmatige granulocytencontroles), te kiezen voor een ander atypisch antipsychoticum waarbij olanzapine en quetiapine de voorkeur hebben boven risperidon. In geval van onvoldoende effect of negatieve bijwerkingen op de motoriek kan alsnog clozapine overwogen worden. In acute gevallen, bijvoorbeeld bij hevige onrust, of wanneer parenterale toediening gewenst is, is het mogelijke effect op de motoriek ongeschikt aan het beoogde klinische effect. In deze gevallen kan haloperidol als voorkeursbehandeling overwogen worden. Ook rivastigmine is een optie wanneer alternatieve therapieën falen. Gezien de potentiële bijwerkingen van antipsychotica op de motoriek wordt geadviseerd om de behandeling altijd in nauw overleg met de behandelend somatisch specialist uit te voeren.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Clozapine was sinds 1969 in de handel en is daarna uit de handel gehaald vanwege het relatief hoge risico op agranulocytose. Sinds 1989 mag het worden toegepast wanneer behandeling met andere antipsychotica heeft gefaald en bij therapieresistente ziekte van Parkinson.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Er wordt geadviseerd bij ouderen te starten met een lage dosering.

Toedieningsvorm

Tablet, deelbaar: ja; pletbaar: ja

Referenties

- (1) Pitner JK, Mintzer JE, Pennypacker LC, Jackson CW. Efficacy and adverse effects of clozapine in four elderly psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 1995 May;56(5):180-5.
- (2) Retz W, Rosler M, Sitzmann L, Becker T. [Clozapine in treatment of neuropsychiatric diseases in the elderly]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1997 August;65(8):347-53.
- (3) Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999 June 12;353(9169):2041-2.
- (4) Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999 March 11;340(10):757-63.
- (5) Breier A, Sutton VK, Feldman PD et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002 September 1;52(5):438-45.
- (6) Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002 September;17(5):1031-5.
- (7) Gimenez-Roldan S, Mateo D, Navarro E, Gines MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001 April;7(2):121-7.
- (8) Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000 September 26;55(6):789-94.
- (9) Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007 April 24;68(17):1356-63.
- (10) Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006 November;29(6):331-7.
- (11) Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005 August;20(8):958-63.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Delirium

Er zijn enkele case-reports die een succesvolle behandeling van een delirium met aripiprazol beschrijven. We vonden echter geen gerandomiseerde onderzoeken.¹⁻³

Aripiprazole and delirium. Alao AO, Moskowitz L. Ann Clin Psychiatry. 2006 Oct-Dec;18(4):267-9. PMID: 17162627
BACKGROUND: Delirium is a common condition frequently seen in consultation-liaison psychiatry. It is especially common among medically compromised patients and is an indicator of the severity of the medical illness. In addition, it is associated with a higher morbidity, mortality or longer hospitalization. Traditionally, haloperidol has been used to treat delirium-associated agitation. However, atypical antipsychotics are being increasingly used to treat delirium. METHODS: Two case studies of delirium that were treated with 30 mg and 15 mg aripiprazole were described. The improvement of delirium was monitored using the Mini-Mental Status Exam (MMSE) and Delirium Rating Scale (DRS). RESULTS: In both cases, the patients' confusion, disorientation, and agitation improved within 7 days of treatment. In the first case, the patient's MMSE score improved from 5 to 28, while his DRS score decreased from 28 to 6. In the second case, her MMSE score improved from 7 to 27, while her DRS score went down from 18 to 6. CONCLUSIONS: To the best of our knowledge, this is the first report on the utilization of aripiprazole in the successful treatment of delirium. Although these cases showed positive results, future studies should be performed in order to further substantiate its use in delirium treatment.

Aripiprazole in the treatment of delirium. Alao AO, Soderberg M, Pohl EL, Koss M. Int J Psychiatry Med. 2005;35(4):429-33 PMID: 16673842
OBJECTIVE: Delirium is a common condition frequently seen in consultation-liaison psychiatry. It is especially common among medically compromised patients, and is an indicator of the severity of the medical illness. In addition, it is associated with a higher morbidity, mortality, and longer hospitalization. Traditionally, haloperidol has been used to treat agitation as it may occur in delirium. However, atypical antipsychotics are being increasingly used to treat delirium. METHOD: In this article, we will describe two cases of delirium successfully treated with aripiprazole. RESULTS: Both patients had significant improvement in their delirium as measured by the delirium rating scale. CONCLUSION: Aripiprazole appears to be effective in reducing the symptoms of delirium.

Aripiprazole in the treatment of delirium. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR Psychosomatics. 2006 Sep-Oct;47(5):385-91. PMID: 16959926
Antipsychotic drugs are the primary treatment for symptoms of delirium, but their side effects can be problematic. Treatment of delirium with aripiprazole has yet to be evaluated. The authors report on 14 patients with delirium treated with aripiprazole. Twelve patients had a $\geq 50\%$ reduction in Delirium Rating Scale, Revised-98 scores, and 13 showed improvement on Clinical Global Impression scale scores. There was a low rate of adverse side effects. Aripiprazole may be an appropriate first-line agent for the treatment of delirium because of its minimal effect on QTc interval, weight, lipids, and glucose levels. Controlled comparison studies should be performed to confirm this impression.

Gedragsproblemen bij dementie

In een meta-analyse werd aangetoond dat aripiprazol significante verbetering gaf bij de behandeling van gedragsproblemen bij dementie.⁴ De onderzoeken werden verricht bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 82 jaar en het effect werd gemeten op diverse gedragsschalen. Deze bevinding werd bevestigd in een gerandomiseerd onderzoek met 487 geïnstitutionaliseerde patiënten met aan AD gerelateerde psychosen, die werden behandeld met aripiprazol of placebo.⁵

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 14(3): 191-210

Meta-analyse van 4 atypische antipsychotica 16 studies (aripiprazol(3), olanzapine (5), quetiapine(3), risperidon(5)). Gemiddelde leeftijd 81 jaar. Effectiviteit werd aangetoond voor risperidon en aripiprazol. Belangrijkste bijwerking waren slaperigheid, urineweginfecties en urine-incontinentie. Bij olanzapine en risperidon werden extrapyramidale stoornissen gezien.

3 studies naar aripiprazol includeerden 603 patiënten. Behandelduur 10 weken. Significante verbetering werd gezien op de BPRS en NPI, in 2 nursing home studies: significante verbetering op CMAI, GCI-S verbeterde significant in het voordeel van aripiprazol. Responders op aripiprazol was 48%, placebogroep 38%; OR 1,50 (95%BI 1.14-1.99, p=0.005). Aripiprazol: Adverse events: somnolence: OR 3.26 (1.62-6.56, p=0.0009); vallen OR 1.03; EPS 1.29 (0.70-2.40); Urineweginfecties: geen significante toename. Voor aripiprazol werd geen verhoogd risico op oedeem gerapporteerd. Effect op MMSE: significante afname in aripiprazolgroep. Significante toename van CVAE's voor antipsychotica gebruikers OR 2.13 (1.20-3.75 p=0.009), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol. Bij analyse van alle atypische antipsychotica bij elkaar was er een verhoogd risico op overlijden OR 1.54 (1.06-2.23, p=0.02). dit werd niet aangetoond voor de individuele geneesmiddelen.

Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. Mintzer JE; Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Nov;15(11):918-31.

487 institutionalized patients with psychosis associated with AD were randomized to placebo or aripiprazole, 2, 5 or 10 mg/day. Primary efficacy assessment was the mean change from baseline to week 10 on the Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH) version Psychosis Subscale score. Secondary measures included NPI-NH Total, Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Core and Total, and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) scores. RESULTS: Aripiprazole 10 mg/day showed significantly greater improvements (mean change [2 x SD]) than placebo on the NPI-NH Psychosis Subscale (-6.87 [8.6] versus -5.13 [10.0]; F = 6.29, df = 1, 422, p = 0.013 by analysis of covariance [ANCOVA]); CGI-S (-0.72 [1.8] versus -0.46 [1.6]; F = 4.68, df = 1, 419, p = 0.031 [ANCOVA]); BPRS Total (-7.12 [18.4] versus -4.17 [21.6]; F = 4.72, df = 1, 399, p = 0.030 [ANCOVA]); BPRS Core (-3.07 [6.9] versus -1.74 [7.8]; F = 7.30, df = 1, 407, p = 0.007 [ANCOVA]); CMAI (-10.96 [22.6] versus -6.64 [28.6]; F = 5.23, df = 1, 410, p = 0.023 [ANCOVA]), and NPI-NH Psychosis response rate (65 versus 50%; chi(2) = 5.52, df = 1, p = 0.019 [CMH]). Aripiprazole 5 mg/day showed significant improvements versus placebo on BPRS and CMAI scores. Aripiprazole 2 mg/day was not efficacious. Cerebrovascular adverse events were reported: aripiprazole 2 mg/day, N = 1; 5 mg/day, N = 2; 10 mg/day, N = 4; placebo, N = 0. No deaths in any group (aripiprazole 2 mg/day, 3%; 5 mg/day, 2%; 10 mg/day, 7%; placebo, 3%) were considered to be treatment-related. CONCLUSION: Aripiprazole 10 mg/day was efficacious and safe for psychosis associated with AD, significantly improving psychotic symptoms, agitation, and clinical global impression. However, clinicians should be aware of the safety considerations of atypical antipsychotic uses in this population.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Er is veel onderzoek verricht naar de effectiviteit van aripiprazol voor de indicatie schizofrenie. Echter niet voor de indicaties delirium en gedragsproblemen bij dementie. Het CFH-rapport concludeert dat de werkzaamheid van aripiprazol bij kortdurende behandeling van acute schizofrenie en als onderhoudsbehandeling vergelijkbaar is met haloperidol en risperidon. Optimale dosering kon niet worden vastgesteld. Voor het aantonen van werkzaamheid op negatieve symptomen is niet het juiste onderzoek verricht.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Mortaliteit

In een meta-analyse van Schneider waarin aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon worden beschreven, wordt een verhoogd risico op overlijden gevonden in de groep die werd gerandomiseerd in een behandelgroep vs placebo, OR1.54 (95% BI 1.06-2.23; P = .02).⁶ Dit verhoogde risico werd niet waargenomen voor afzonderlijke geneesmiddelen.

In de 1B-tekst staat het volgende vermeld over verhoogde mortaliteit bij aripiprazol: in drie placebo-gecontroleerde onderzoeken (n= 938; gemiddelde leeftijd: 82.4 jaar; variërend van: 56-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, hadden patiënten behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking tot placebo. De verhouding van overlijden bij met aripiprazol behandelde patiënten was 3.5% ten opzichte van 1.7% bij de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaken varieerden waren de meeste doodsoorzaken van cardiovasculaire (bv. hartfalen, plotseling overlijden) of van infectieuze (bv. pneumonie) aard.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een RCT waarin 487 geïnstitutionaliseerde patiënten met de ziekte van Alzheimer werden gerandomiseerd voor verschillende doseringen aripiprazol of placebo, werden beroertes gezien.⁵ Zeven beroertes in de aripiprazol groep versus nul in placebogroep. Dit verschil is niet statistisch significant. Het optreden van beroertes lijkt wel dosisafhankelijk te zijn (p=0.03). De beroertes traden allemaal op in patiënten met risicofactoren voor het optreden van een beroerte.

In meta-analyse van Schneider wordt een significant verhoogd risico op beroertes gezien voor de atypische antipsychotica, dit wordt met name veroorzaakt door een verhoogd risico van risperidon, voor aripiprazol wordt dit verhoogde risico niet aangetoond.⁴

In de 1B-tekst staat het volgende vermeld over verhoogd risico op beroertes: in dezelfde (als genoemd bij de 1B-tekst over mortaliteit) drie placebo-gecontroleerde onderzoeken (n= 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; variërend van: 56-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, zijn bij patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld beroerte, transient ischemic attack), met inbegrip van die met fatale afloop, gemeld (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; variërend van 78-88 jaar). In totaal zijn in deze onderzoeken bij 1.3% van de met aripiprazol behandelde patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking tot 0.6% van de patiënten behandeld met placebo. Dit verschil was statistisch niet significant. Echter in één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosering, was er bij patiënten die met aripiprazol behandeld werden een significante dosis-respons relatie voor cerebrovasculaire bijwerkingen.

Onduidelijk is of aripiprazol verlenging van het QT-interval veroorzaakt. In de 1B-tekst wordt gewaarschuwd dat QT-interval verlenging mogelijk kan optreden. Een ander onderzoek laat zien dat aripiprazol zorgt voor een verkorting van het QTc interval, hier wordt geschreven dat verlenging van QTc niet waarschijnlijk lijkt.⁷

Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Expert Opin

Pharmacother. 2002 May;3(5):479-98

Verlenging van QTc is gezien bij haloperidol, pimozone, clozapine en olanzapine. Voor aripiprazol is een verkorting van het QTc interval gerapporteerd.

Metabool syndroom

- Incidentie van optreden van hyperglycemie vergelijkbaar met placebo. Regelmatige controle wordt geadviseerd.
- Geen klinisch relevante gewichtstoename gemeld in klinisch onderzoek bij aripiprazol.

Sedatie

Slaperigheid komt in meerdere onderzoeken significant vaker voor bij aripiprazol dan bij placebo.^{6, 8}

Extrapyramidale symptomen (EPS)

In een 52-weeken durend gecontroleerd onderzoek hadden met aripiprazol behandelde patiënten een lagere incidentie (25.8%) van EPS vergeleken met haloperidol behandelde patiënten (57.3%). In een 26-weeken durend placebo gecontroleerd onderzoek, was de incidentie van EPS voor met aripiprazol behandelde patiënten 19% en voor met placebo behandelde patiënten 13.1%. In een andere 26-weeken durend gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 14.8% voor met aripiprazol behandelde patiënten en 15.1% voor met olanzapine behandelde patiënten. (1B-tekst)

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 14(3): 191-210

Meta-analyse van 4 atypische antipsychotica 16 studies (aripiprazol(3), olanzapine (5), quetiapine(3), risperidon(5)). Gemiddelde leeftijd 81 jaar. Effectiviteit werd aangetoond voor risperidon en aripiprazol. Belangrijkste bijwerking waren slaperigheid, urineweginfecties en urine-incontinentie. Bij olanzapine en risperidon werden extrapyramidale stoornissen gezien.

3 studies naar aripiprazol includeerden 603 patiënten. Behandelduur 10 weken. Significante verbetering werd gezien op de BPRS en NPI, in 2 nursing home studies: significante verbetering op CMAI, GCI-S verbeterde significant in het voordeel van aripiprazol. Responders op aripiprazol was 48%, placebogroep 38%; OR 1,50 (95%BI 1.14-1.99, p=0.005). Aripiprazol: Adverse events: somnolence: OR 3.26 (1.62-6.56, p=0.0009); vallen OR 1.03; EPS 1.29 (0.70-2.40); Urineweginfecties: geen significante toename. Voor aripiprazol werd geen verhoogd risico op oedeem gerapporteerd. Effect op MMSE: significante afname in aripiprazolgroep. Significante toename van CVAE's voor antipsychotica gebruikers OR 2.13 (1.20-3.75 p=0.009), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol. Bij analyse van alle atypische antipsychotica bij elkaar was er een verhoogd risico op overlijden OR 1.54 (1.06-2.23, p=0.02). dit werd niet aangetoond voor de individuele geneesmiddelen.

Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's Disease (review); Ballard; Cochrane Database of Systematic reviews 2006, issue 1

1. There was a significant improvement in aggression with risperidone and olanzapine treatment compared to placebo.
2. There was a significant improvement in psychosis amongst risperidone treated patients.
3. Risperidone and olanzapine treated patients had a significantly higher incidence of serious adverse cerebrovascular events (including stroke), extrapyramidal side effects and other important adverse outcomes.
4. There was a significant increase in drop-outs in risperidone (2 mg) and olanzapine (5-10 mg) treated patients.
5. The data were insufficient to examine impact upon cognitive function.

Evidence suggests that risperidone and olanzapine are useful in reducing aggression and risperidone reduces psychosis, but both are associated with serious adverse cerebrovascular events and extrapyramidal symptoms. Despite the modest efficacy, the significant increase in adverse events confirms that neither risperidone nor olanzapine should be used routinely to treat dementia patients with aggression or psychosis unless there is severe distress or risk of physical harm to those living and working with the patient. Although insufficient data were available from the considered trials, a meta-analysis of seventeen placebo controlled trials of atypical neuroleptics for the treatment of behavioural symptoms in people with dementia conducted by the Food and Drug Administration suggested a significant increase in mortality (OR 1.7). A peer-reviewed meta-analysis (Schneider 2005) of 15 placebo controlled studies (nine unpublished) found similarly increased risk in mortality (OR=1.54, 95% CI 0.004 to 0.02, p=0.01) for the atypical neuroleptics.

Aripiprazol: significante verbetering van BPRS; meer somnolence in vergelijking tot placebo.

Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia, meta-analysis of RCT's; LS Schneider;

JAMA 2005; 294(15):1934-1943

RESULTS: Death occurred more often among patients randomized to drugs (118 [3.5%] vs 40 [2.3%]). The OR by meta-analysis was 1.54; 95% confidence interval [CI], 1.06-2.23; P = .02; and risk difference was 0.01; 95% CI, 0.004-0.02; P = .01). Sensitivity analyses did not show evidence for differential risks for individual drugs, severity, sample selection, or diagnosis.

Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. Mintzer JE; Am J

Geriatr Psychiatry. 2007 Nov;15(11):918-31.

487 institutionalized patients with psychosis associated with AD were randomized to placebo or aripiprazole, 2, 5 or 10 mg/day. Primary efficacy assessment was the mean change from baseline to week 10 on the Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH) version Psychosis Subscale score. Secondary measures included NPI-NH Total, Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Core and Total, and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) scores. RESULTS: Aripiprazole 10 mg/day showed significantly greater improvements (mean change [2 x SD]) than placebo. Aripiprazole 2 mg/day was not efficacious. Cerebrovascular adverse events were reported: aripiprazole 2 mg/day, N = 1; 5 mg/day, N = 2; 10 mg/day, N = 4; placebo, N = 0. No deaths in any group (aripiprazole 2 mg/day, 3%; 5 mg/day, 2%; 10 mg/day, 7%; placebo, 3%) were considered to be treatment-related.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Aripiprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en 3A4.
- Kan het effect van sommige antihypertensiva verergeren door antagonistische werking op α_1 -adrenerge receptoren.
- Voorzichtigheid bij combinatie met geneesmiddelen die sedatie, QT-tijd verlenging of verstoring van elektrolytenbalans veroorzaken.
- Er zijn interacties te verwachten met remmers en induceerders van CYP2D6 en CYP3A4.
- In klinisch onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden dat aripiprazol de plasmaspiegel van lithium of valproaat beïnvloedt.
- Geen aanwijzingen dat aripiprazol het metabolisme van CYP2D6, 3A4 of 1A2 beïnvloedt.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, hypotensie en hypertensie, convulsies.
- In onderzoek was de incidentie van QT-tijd verlenging vergelijkbaar met placebo.
- Incidentie van optreden van hyperglycemie vergelijkbaar met placebo. Regelmatige controle wordt geadviseerd.
- Geen klinisch relevante gewichtstoename gemeld in klinisch onderzoek bij aripiprazol
- Patiënten met galactose intolerantie dienen aripiprazol niet te gebruiken.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - RITONAVIR + 'LET OP' MIDDELEN
 - ARIPIPAZOL + ENZYMINDUCTOREN

I Farmacokinetische beoordeling

Er wordt geen verschil gevonden tussen de farmacokinetiek bij jongeren en ouderen (1B-tekst).

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd is 75 uur bij goede CYP2D6 metaboliseerders en loopt op tot 146 uur bij langzame metaboliseerders.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Nee, na een enkele orale dosis [14C]-gelabeld aripiprazol, werd ongeveer 27% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en ongeveer 60% in de feces. Minder dan 1% van aripiprazol werd onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met ernstige nierziekten bleken de farmacokinetische kenmerken van aripiprazol en dehydro-aripiprazol gelijk aan die bij jonge gezonde proefpersonen (1B-tekst). WINAp heeft geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over aripiprazol uitgebracht.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Bijzondere geneesmiddeleigenschappen

Aripiprazol gedraagt zich als een partiële antagonist van D₂-receptoren. Indien alle D₂-receptoren door aripiprazol zijn bezet, wordt ongeveer 70% van deze receptoren geïnactiveerd en 30% geactiveerd. Dit betekent dat in het striatum steeds ongeveer 30% van de dopaminerge neuronen geactiveerd wordt, zodat vrijwel geen Parkinsonistische bewegingsstoornissen op kunnen treden. Hiervoor is namelijk in principe inactivering van meer dan 80% van de dopaminereceptoren nodig. Daarnaast is aripiprazol een partiële agonist voor de 5-HT_{1a}-receptor en een antagonist voor de 5-HT_{2a}-receptor.

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Afwezig tot zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

zwak

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α-receptor)

matig

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Hoge affiniteit voor de postsynaptische D₂-receptor. Het geeft zwakke extrapyramidale verschijnselen. Er zijn enkele case-reports die een toename van symptomen van parkinsonisme beschrijven. Aripiprazol heeft daarom niet de voorkeur bij patiënten met de ziekte van Parkinson of parkinsonisme.^{9, 10}

Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's Disease; Wickremaratchi, Movement Disorders 2006 21(9):1538

Beschrijft 2 casus van patiënten met ernstige toename van pre-existente ziekte van Parkinson.

Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson Disease: preliminary experience; Fernandez, Clin Neuropharmacol 2004; 17:4-5 Beschrijft 8 Parkinson patiënten die voor medicatie geïnduceerde psychose worden behandeld met aripiprazol. Hiervan was de behandeling slechts bij 2 patiënten succesvol, de overige 6 staakten de behandeling o.a. vanwege motorische verslechtering.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Ja; aripiprazol zou een significante verslechtering van de cognitie veroorzaken ten opzichte van placebo.⁴

Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo controlled trials; LS Schneider; Am J Geriatr Psychiatry 14(3): 191-210

Meta-analyse van 4 atypische antipsychotica 16 studies (aripiprazol(3), olanzapine (5), quetiapine(3), risperidon(5)). Gemiddelde leeftijd 81 jaar. Effectiviteit werd aangetoond voor risperidon en aripiprazol. Belangrijkste bijwerking waren slaperigheid, urineweginfecties en urine-incontinentie. Bij olanzapine en risperidon werden extrapiramidale stoornissen gezien.

3 studies naar aripiprazol includeerden 603 patiënten. Behandelduur 10 weken. Significante verbetering werd gezien op de BPRS en NPI, in 2 nursing home studies: significante verbetering op CMAI, GCI-S verbeterde significant in het voordeel van aripiprazol. Responders op aripiprazol was 48%, placebogroep 38%; OR 1,50 (95%BI 1.14-1.99, p=0.005).

Aripiprazol: Adverse events: somnolence: OR 3.26 (1.62-6.56, p=0.0009); vallen OR 1.03; EPS 1.29 (0.70-2.40);

Urineweginfecties: geen significante toename. Voor aripiprazol werd geen verhoogd risico op oedeem gerapporteerd.

Effect op MMSE: significante afname in aripiprazolgroep. Significante toename van CVAE's voor antipsychotica gebruikers OR 2.13 (1.20-3.75 p=0.009), met name veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon, niet aangetoond voor aripiprazol. Bij analyse van alle atypische antipsychotica bij elkaar was er een verhoogd risico op overlijden OR 1.54 (1.06-2.23, p=0.02). dit werd niet aangetoond voor de individuele geneesmiddelen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Aripiprazol geeft vaak bijwerkingen van het maag-darmstelsel: dyspepsie, braken, misselijkheid, obstipatie. Dit kan de voedsel inname negatief beïnvloeden. Daarnaast is in postmarketing onderzoek zelden zowel gewichtstoename als gewichtsafname gemeld.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Aripiprazol wordt in de CBO-richtlijn dementie genoemd met de melding dat aripiprazol (net als olanzapine, risperidon en quetiapine) is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit bij ouderen (relatieve toename 1,6-1,7). Op dit moment wordt aripiprazol in de richtlijnen niet aanbevolen.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Aripiprazol is sinds 2002 internationaal op de markt gebracht. In juni 2004 werd het in Nederland geregistreerd voor de indicatie schizofrenie.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, orodispergeerbare tablet, drank, injectievloeistof

Referenties

- (1) Alao AO, Moskowitz L. Aripiprazole and delirium. *Ann Clin Psychiatry* 2006 October;18(4):267-9.
- (2) Alao AO, Soderberg M, Pohl EL, Koss M. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Int J Psychiatry Med* 2005;35(4):429-33.
- (3) Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2006 September;47(5):385-91.
- (4) Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 March;14(3):191-210.
- (5) Mintzer JE, Tune LE, Breder CD et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 November;15(11):918-31.
- (6) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005 October 19;294(15):1934-43.
- (7) Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002 May;3(5):479-98.
- (8) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003476.
- (9) Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004 January;27(1):4-5.
- (10) Wickremaratchi M, Morris HR, Ali IM. Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 September;21(9):1538-9.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Paliperidon is 9-hydroxy-risperidon. Het is de actieve metaboliet van risperidon. Ongeveer 90–95% van de werkzaamheid van risperidon wordt toegeschreven aan de metaboliet paliperidon. In de literatuur wordt aangenomen dat beide stoffen een vergelijkbare antipsychotische werking hebben; dit is in klinisch onderzoek echter niet aangetoond.

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effectiviteit van paliperidon bij gedragsproblemen bij dementie of delirium. In het CFH-rapport wordt verwezen naar een niet gepubliceerd onderzoek met paliperidon bij ouderen, kwaliteit van leven was niet significant verschillend in de paliperidon en placebo groep. Tevens wordt in dit onderzoek aangegeven dat de dosering bij ouderen moet worden aangepast aan de nierfunctie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

In het CFH-rapport (versie 1) wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van paliperidon met verlengde afgifte 3-15 mg ten opzichte van placebo is aangetoond als kortdurende behandeling en als onderhoudsbehandeling van schizofrenie. Er zijn geen onderzoeken verricht naar effectiviteit bij delirium en gedragsproblemen bij dementie.

Paliperidone extended release; Yang, CNS Drugs 2007;21(5):417-25

Review, beschrijft 4 RCT's voor vergelijking van paliperidon in vergelijking met placebo voor effectiviteit en veiligheid bij behandeling van schizofrenie (ouderen zijn in deze onderzoeken wel geïncludeerd)

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

De meest frequent optredende dosisafhankelijke bijwerkingen van paliperidon zijn: hoofdpijn, gewichtstoename, extrapiramidale verschijnselen, hypertonie, dystonie. Dosis onafhankelijke bijwerkingen zijn: tachycardie, bradycardie, duizeligheid, slaperigheid, sedatie, orthostatische hypotensie, droge mond en QT-verlenging.

In een studie verricht bij 114 ouderen met schizofrenie, die werden gerandomiseerd in placebo of paliperidon groep, werd geen significant verschil in het optreden van bijwerkingen gezien tussen placebo en paliperidon.¹ In een onderzoek verricht in algemene populatie werd paliperidon vergeleken met olanzapine; hier lijkt paliperidon meer extrapiramidale bijwerkingen te geven en minder slaperigheid en gewichtstoename.^{2,3} In deze studie was slaperigheid de enige bijwerking met een klinisch relevant verschil in de frequentie van optreden.

Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. Tzimos A, Am J Geriatr Psychiatry. 2008 Jan;16(1):31-43.

N=114; patienten >65 jaar met schizofrenie; gemiddelde leeftijd 70 jaar. Paliperidone ER (3-12 mg/day) treatment over a 30-week period was generally well-tolerated and may improve symptom severity in elderly patients with schizophrenia. Geen prolactine, glucose dysregulatie. Geen veranderingen in lichaamsgewicht in placebo en paliperidon-groep.

Efficacy, safety and early respons of paliperidone extended-release tablets: in the treatment of actue schizofrenia: an interantional 6-week placebo-controlled study Davidson; Schizophrenia Res 2007; 93:117-30
Indicatie: schizofrenie. Leeftijd 18 jaar en ouder, gemiddelde leeftijd 37 jaar. Paliperidon n=359; olanzapine n=126; placebo n= 120. Significant meer responders tov placebo.

Extended release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypipcal antipsychotic. Owen, Drugs Today 2007; 43 (4):249-58
Review, beschrijft farmacokinetiek en 3 RCT's naar de effectiviteit, veiligheid en tolerantie van paliperidon voor de indicatie schizofrenie (ouderen zijn in deze onderzoeken wel geïnccludeerd)

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

Omdat paliperidon niet in de lever wordt omgezet, heeft het niet de interactie van risperidon met CYP2D6 remmers of -inductoren.

- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Nee/Nee

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Bij nierinsufficiëntie moet de dosering van paliperidon worden aangepast.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd: 24 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Wordt met de urine uitgescheiden. Bij nierfunctiestoornis is een aanpassing van de dosering noodzakelijk. WINAp heeft nog geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie over paliperidon uitgebracht.

Voorlopig advies van kennisbank: bij creatinineklaring 10-50 ml/min: 50% van de standaard-aanvangsdosering, vervolgens doseren op geleide van effect en bijwerkingen. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Niet aanwezig/zwak

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zwak

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Matig

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Hoge affiniteit met postsynaptische D₂-receptor. Geeft zwak tot matige extrapyramidale stoornissen.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Geen gegevens bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Niet bekend, mogelijk toename voedselinname.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nee (geregistreerd voor schizofrenie).

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Het geneesmiddel is in 2007 in Nederland geregistreerd, daarom is het niet opgenomen in de richtlijnen.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Er is beperkt ervaring met paliperidon. Het geneesmiddel is sinds 2007 in de Verenigde Staten op de markt gebracht voor de indicatie schizofrenie.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet met verlengde afgifte

Referenties

- (1) Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 January;16(1):31-43.
- (2) Davidson M, Emsley R, Kramer M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007 July;93(1-3):117-30.
- (3) Owen RT. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)* 2007 April;43(4):249-58.

NSAID's

Projectgroep

Drs. L. van der Veen, apotheker - onderzoeker

Drs. M. Huisman-Baron, arts - onderzoeker

Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater - klinisch farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen, internist - geriater - klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

[‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’]

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	5
1.1 Doel van de analyse	5
1.2 Definitie patiëntencategorie	5
1.3 Zoekstrategie	5
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	7
1.5 Definities en afkortingen	8
2. Inleiding NSAID's	10
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	10
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie	11
3. Uitgangspunten beoordeling	12
3.1 Vaststellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	13
4.1 Effectiviteit	13
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt	13
4.1 Veiligheid	13
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	13
A. Gastro-intestinale bijwerkingen	
B. Cardiovasculaire bijwerkingen	
4.2.2 Interactiepotentieel	29
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	31
4.2.4 Farmacokinetiek	32
4.2.5 Farmacodynamiek	32
A. Receptorbindingsprofiel	
B. Invloed op mobiliteit	
C. Invloed op cognitie	
4.3 Ervaring	33
4.4 Gebruiksgemak	33
5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oudere patiënten	34
6. Referenties	35

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave van geneesmiddeleigenschappen
- III. Celecoxib
- IV. Diclofenac
- V. Etoricoxib
- VI. Ibuprofen
- VII. Indometacine
- VIII. Meloxicam
- IX. Naproxen
- X. Piroxicam
- XI. Sulindac
- XII. Nabumeton

1. Algemene inleiding

1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelenrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

Op basis van deze beoordeling wordt in de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oudere patiënt. Een voorstel wordt gegeven in hoofdstuk 5.

1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oudere patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

Bij het overzicht van prescriptiecijfers wordt om praktische redenen een leeftijdsgrens van 70 jaar of ouder gehanteerd.

1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oudere patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items: werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze databases:	Cochrane, PubMed en EMBASE
Zoeken vanaf:	1966
Zoeken tot :	April 2008

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van 1B-tekst, Farmacotherapeutisch Kompas en naslagwerken (Stockley, Martindale) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht.

In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, osteoarthritis, pain
Interventie: Naam geneesmiddel
Comparison: Referentiegeneesmiddel: diclofenac (hoofdstuk 3.2)
Outcome: Eindpunt: pijn, ADL

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oudere patiënt?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND *diclofenac* (TITLE/ABSTRACT) AND *indicatie* AND (elderly OR aged OR geriatrics). De volgende limits worden toegepast: randomised controlled trial (RCT), meta-analyse, review, clinical trial; humans
- *Geneesmiddelgroep* (MeSH) AND elderly LIMIT: meta-analysis

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oudere patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oudere patiënten dan bij jongere patiënten?

- *Geneesmiddelgroep* (MeSH) AND (*adverse drug reaction* OR *adverse drug event*) LIMIT: RCT, clinical trial, meta-analysis, aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oudere patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies zijn apart in een kader toegevoegd.

De uiteindelijke waardering van de gevonden publicaties vindt plaats door discussie in de commissie ter beoordeling van geneesmiddelen voor ouderen. Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Beoordelingscommissie voor geneesmiddelen bij ouderen	Commissie bestaande uit 10 personen, afkomstig uit geriatrie, huisartsgeneeskunde, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, aangevuld met een deskundige op het gebied van de betreffende geneesmiddelgroep.
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 6 personen, 2 klinisch gerieters – klinisch farmacologen, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen, 1 arts-onderzoeker en 1 apotheker-onderzoeker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaardbehandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
ASA	Acetylsalicylzuur
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan kwaliteitsinstituut
COX	Cyclo-oxygenase
FDA	Food and Drug Administration, een Amerikaanse instantie die verantwoordelijk is voor de controle van veiligheid van onder andere voedsel en geneesmiddelen
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
HR	Hazard ratio
LTA	Landelijke transmurale afspraak
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
OR	Odds ratio
OTC	Over The Counter
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief risico
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WKGF	Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie, bestaande uit 18 personen uit diverse beroepsgroepen: geriater, ziekenhuisapothekers en verpleeghuisartsen. Deze fungeert als klankbordgroep.

2. Inleiding NSAID's

2.1 Geneesmiddelengroep

NSAID's zijn prostaglandinesynthetase-remmers (M01A) en kunnen worden onderverdeeld in de *azijnzuurderivaten* (aceclofenac, alclofenac, diclofenac, indometacine en sulindac), *oxicamderivaten* (meloxicam, piroxicam), *propionzuurderivaten* (dexibuprofen, dexketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en tiaprofeenzuur), *pyrazolinonderivaten* (metamizol, fenylbutazon, fenazon en propyfenazon) plus een *restgroep* waartoe celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, nabumeton en parecoxib behoren. Hoge doseringen salicylaten worden soms bij de NSAID's ingedeeld. Deze worden hier echter buiten beschouwing gelaten. Tevens kunnen NSAID's worden onderscheiden op basis van de mate van COX-2 remming. Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en parecoxib zijn selectieve COX-2-remmers die (nog) in Nederland beschikbaar zijn. Meloxicam en nabumeton worden tot de preferentiële COX-2-remmers gerekend omdat zij ook nog effect op COX-1 vertonen. De overige middelen worden als niet-selectieve NSAID's beschouwd.

2.2 Werkingsmechanisme

Prostaglandinesynthetaseremmers, ook wel bekend als NSAID's hebben naast een pijnstillende werking, zij het in verschillende mate, eveneens een koortswerend en ontstekingsremmend effect. Voor sommige middelen geldt dat, afhankelijk van de dosering, één of meer van de genoemde werkingen op de voorgrond staat.

NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX), dat arachidonzuur omzet in verschillende typen prostaglandines. Van het COX bestaan tenminste 2 isovormen. COX-2 vormt prostaglandines die vooral betrokken zijn bij het ontstekingsremmend en pijnstillend effect van NSAID's. COX-1 zet stoffen om die vooral van belang zijn bij maagwandbescherming en trombocytenaggregatie. NSAID's remmen beide isovormen van COX, maar per NSAID verschilt de mate van remming van COX-1 ten opzicht van COX-2. Bij de recent ontwikkelde en in 1999 op de markt gebrachte COX-2 selectieve NSAID's is de remming van COX-2 groter dan van COX-1, dit geeft hun een gunstiger gastro-intestinaal bijwerkingprofiel.

2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen) in leeftijdscategorie >70 jaar (paragraaf 1.2)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen / -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van NSAID's onder gebruikers > 70 jaar in Nederland in 2007

NSAID's	GIPeilingen Aantal gebruikers >70 jaar 2007
Diclofenac	179.787
Ibuprofen	54.389
Naproxen	48.804
Meloxicam	34.117
Etoricoxib	29.351
Celecoxib	17.559
Indometacine	6.064
Piroxicam	4.931
Nabumeton	2.614
<i>Ketoprofen</i>	1.807
Sulindac	1.205
<i>Tiaprofeenzuur</i>	1.106
<i>Aceclofenac</i>	1.026
<i>Dexibuprofen</i>	767
<i>Flurbiprofen</i>	364
<i>Fenylbutazon</i>	71
<i>Dexketoprofen</i>	11
<i>Lumiracoxib</i>	0

2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep wordt besloten dat sulindac aan de selectie van geneesmiddelen wordt toegevoegd, vanwege de vermeende specifieke geneesmiddelkenmerken van sulindac. Ketoprofen valt hierdoor buiten de geneesmiddelselectie (tabel 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.1 Vaststellen indicatie

NSAID's worden onder andere voorgeschreven voor de indicaties osteoartrose, reumatoïde artritis en pijn bij maligne aandoeningen. Door de projectgroep wordt *osteoartrose* als de belangrijkste indicatie bij ouderen gezien, daarom wordt in dit rapport uitgegaan van deze indicatie.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG-standaard reumatoïde artritis worden diclofenac, ibuprofen en naproxen aanbevolen als standaardtherapie. In de CBO-richtlijn 'NSAID's en maagschade' wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen. Diclofenac wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven, daarom wordt dit als referentiegeneesmiddel (vergelijkende behandeling) gekozen voor beoordeling van effectiviteit.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt

Er zijn geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen NSAID's onderling aangetoond. Ook lijkt er geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen NSAID's en selectieve COX-2 remmers.¹ In de CFH-rapporten en de CBO-richtlijnen wordt op basis van klinische studies geconcludeerd dat COX-2 selectieve NSAID's, mits in vergelijkbare dosering toegepast, even effectief zijn als niet-selectieve NSAID's. Beide rapporten geven voldoende evidence op dit punt (CFH-Rapport 02/13 prostaglandinesynthetaseremmers, 2002; CBO richtlijn NSAID's en maagschade, 2003; CBO richtlijn heup-en knieartrose).

4.2 Veiligheid

De prostaglandinesynthetaseremmers als groep hebben een aantal bijwerkingen gemeen, hoewel de frequentie ervan voor de verschillende middelen uiteenloopt. In het algemeen nemen de bijwerkingen toe bij hogere dosering. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, cardiovasculaire bijwerkingen, nierfunctiestoornissen, huidreacties en zelden bloedbeeldafwijkingen, overgevoelighedsreacties en leverfunctiestoornissen. Om het optreden van bijwerkingen te beperken wordt geadviseerd prostaglandinesynthetaseremmers zo laag mogelijk te doseren, voor een zo kort mogelijke periode. De projectgroep is van mening dat gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen het meest relevant zijn bij kwetsbare oudere patiënten. Hiervan wordt onderstaand een literatuuroverzicht gegeven.

4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

A. *Gastro-intestinale bijwerkingen*

In onderzoek is aangetoond, dat ouderen een verhoogd risico hebben op het krijgen van een gastro-intestinale complicatie bij het gebruik van NSAID's. In een systematic review wordt een relatief risico van 9.2 gevonden voor patiënten ouder dan 80 jaar.² In een epidemiologische studie wordt bevestigd dat patiënten ouder dan 70 jaar een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties hebben, namelijk een relatief risico van 3.87.³

Bij het beschrijven van gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's is het belangrijk om onderscheid te maken tussen niet-selectieve NSAID's en selectieve COX-2 remmers. Op grond van het werkingsmechanisme wordt verwacht dat selectieve COX-2 remmers minder gastro-intestinale bijwerkingen hebben dan niet-selectieve NSAID's. Dit wordt bevestigd in een aantal hierna besproken grote studies, waarin respectievelijk celecoxib en etoricoxib worden vergeleken met een aantal niet-selectieve NSAID's. Deze studies zijn verricht in de algemene populatie.

De effecten van celecoxib op het optreden van ernstige gastro-intestinale complicaties (perforatie, obstructie of bloedingen) inclusief symptomatisch ulcus duodeni en ventriculi zijn onderzocht in de CLASS studie.⁴ In deze studie werden 8059 patiënten gerandomiseerd. Deze leiden tot de conclusie dat celecoxib een grotere veiligheid en minder gastro-intestinale bijwerkingen heeft dan naproxen en diclofenac. De voortgaande discussie over de interpretatie van deze gegevens en de betrouwbaarheid van de uit gesponsorde onderzoeken verkregen data laat zien dat er nog geen volledige consensus bestaat. Vergelijkbare resultaten werden gevonden door Singh et al in een dubbelblinde, gerandomiseerde multicenter studie, waarin 13.274 patiënten werden

geïnccludeerd (SUCCESS-I).⁵ Deeks et al publiceerde in 2002 een systematische review over de effectiviteit en veiligheid van celecoxib ten opzichte van niet-selectieve NSAID's en placebo.¹ Op basis van negen gerandomiseerde klinische studies werd geconcludeerd dat de effectiviteit van celecoxib en niet-selectieve NSAID's gelijk is. In de groep die celecoxib gebruikte was er 46% minder studie-uitval door gastro-intestinale bijwerkingen. Ook werd er in de celecoxib groep een reductie gevonden in endoscopisch vastgestelde ulcera (71%). De incidentie van symptomen van ulcera, perforatie, bloedingen of obstructies was 39% lager bij patiënten die celecoxib gebruikten ten opzichte van patiënten die niet-selectieve NSAID's gebruikten (NNH 208). Dit verschil is het meest duidelijk in de groep patiënten die geen aspirine gebruiken.

Voor etoricoxib werden twee grote onderzoeken verricht (MEDAL en EDGE-II) waarin bij elkaar ruim 38.000 patiënten werden geïnccludeerd.^{6,7} Ook voor etoricoxib wordt een reductie in incidentie van gastro-intestinale complicaties beschreven, het gaat met name om een afname van ongecompliceerde incidenten. Terwijl het aantal gecompliceerde incidenten in beide groepen gelijk is. In de EDGE II studie wordt een verhoogde incidentie van hypertensie en oedeem gevonden in de patiëntengroep die etoricoxib gebruiken.

De bovenbeschreven onderzoeken zijn verricht in de algemene populatie, waarbij ook oudere patiënten werden geïnccludeerd. Belangrijk is de vraag of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de kwetsbare oudere patiënten.

Er is weinig gerandomiseerd onderzoek verricht in oudere populatie, wel is er een grote observationele cohortstudie onder ouderen verricht door Mamdani et al.⁸ Alle patiënten waren minimaal 66 jaar oud en de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 75 jaar. Gebruikers van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen), diclofenac/misoprostol, celecoxib en rofecoxib werden vergeleken met controles die geen NSAID gebruikten, met een follow-up van drie tot zes maanden. Het aantal opnamen door gastro-intestinale problemen per 1.000 persoonsjaren bedroeg 2.2 voor controles, 3.6 voor celecoxib, 7.3 voor rofecoxib, 9.6 voor diclofenac/misoprostol en 12.6 voor niet-selectieve NSAID's. Een recent verschenen case control studie (n = 485.059) van van der Linden et al naar de gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's van zowel niet-selectieve als COX-2 selectieve NSAID's concluderen dat in beide groepen het cardiovasculaire risico vergelijkbaar is.⁹ Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen is echter wel groter voor naproxen en diclofenac.

Bovengenoemde studies onderbouwen de aanname dat de selectieve COX-2 remmers minder gastro-intestinale bijwerkingen geven dan niet-selectieve NSAID's. Daarnaast is uit onderzoek gebleken dat niet-selectieve NSAID's onderling ook verschillen in de mate van gastro-intestinale problemen. In een systematische review van Henry et al worden namelijk twaalf case-control en cohort studies beschreven die de variabiliteit in gastro-intestinale toxiciteit tussen individuele niet-selectieve NSAID's beoordelen.¹⁰ Er wordt een overzicht gegeven van de rangorde van gastro-intestinale veiligheid van diverse niet-selectieve NSAID's, waarbij ibuprofen in alle studies het laagste risico op gastro-intestinale bijwerkingen heeft (pooled RR 1.0). Daarna volgen (pooled RR; 95% BI): diclofenac (1.8; 1.4-2.3), sulindac (2.1; 1.6-2.7), naproxen (2.2; 1.7-2.9), indometacine (2.4; 1.9-3.1), piroxicam (3.8; 2.7-5.2). Van de twaalf studies beschreven door Henry zijn er twee studies uitgevoerd bij patiënten ouder dan 60 jaar waarbij ook het laagste relatieve risico op gastro-intestinale bijwerkingen wordt gevonden voor ibuprofen. In deze patiëntencategorie worden de hoogste relatieve risico's gevonden voor naproxen, indometacine en piroxicam.^{11,12}

Conclusie: Bij ouderen is in een case-control studie aangetoond dat celecoxib minder gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt dan niet-selectieve NSAID's. Binnen de groep niet-selectieve NSAID's is er ook verschil in de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen. Ibuprofen en diclofenac hebben een relatief gunstig profiel, terwijl indometacine, piroxicam en mogelijk naproxen een ongunstiger profiel hebben.

NSAID's en toevoeging van maagbescherming

Het is aangetoond dat omeprazol (20 mg), lansoprazol (15 mg) en pantoprazol (40 mg) het risico op endoscopische ulcera verminderen (omeprazol¹³, lansoprazol¹⁴, pantoprazol¹⁵). In december 2002 verschenen de resultaten van de eerste rechtstreekse vergelijking van de COX-2-remmer celecoxib met de combinatie van diclofenac en omeprazol 20 mg bij patiënten die een maagbloeding tijdens NSAID-gebruik hadden doorgemaakt en negatief waren voor *H. pylori*.¹⁶ Na zes maanden zijn bij respectievelijk 4.9 % (BI 3.1 tot 6.7%) en 6.4% (BI 4.3% tot 8.4%) recidiefbloedingen opgetreden. Dit geeft steun aan de gelijkwaardigheid van beide strategieën, maar illustreert ook dat geen van beide het risico op maagschade geheel kan wegnemen in deze categorie patiënten. Celecoxib heeft een gunstiger gastro-intestinaal veiligheidsprofiel dan niet selectieve NSAID's. In een retrospectieve cohortstudie werd onderzocht of het toevoegen van een protonpompremmer bij het gebruik van celecoxib bij oudere patiënten zinvol is.¹⁷ Geconcludeerd werd dat de toevoeging van een protonpompremmer resulteerde in een significante afname van ziekenhuisopnames door gastro-intestinale complicaties (HR 0,69; 95% BI 0,52-0,93). Subgroep analyse toonde dat dit voordeel alleen geldt voor patiënten >75 jaar.

Conclusie: Bij patiënten ouder dan 70 jaar die een niet-selectieve NSAID of een selectieve COX-2 remmer gebruiken is een maagbeschermer altijd geïndiceerd.

Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD; BMJ. 2002 Sep 21;325(7365):619. PMID:12242171

OBJECTIVE: To determine the efficacy, gastrointestinal safety, and tolerability of celecoxib (a cyclo-oxygenase 2 (COX 2) inhibitor) used in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **DESIGN:** Systematic review of randomised trials that compared at least 12 weeks' celecoxib treatment with another non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or placebo and reported efficacy, tolerability, or safety. Trials identified from manufacturer and by searching electronic databases and evaluated according to predefined inclusion and quality criteria. Data combined through meta-analysis. **PARTICIPANTS:** 15 187 patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Efficacy: Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index; American College of Rheumatology responder index and joint scores for rheumatoid arthritis. Tolerability: withdrawal rates for adverse effects. Gastrointestinal safety: incidence of ulcers, bleeds, perforations, and obstructions. **RESULTS:** Nine randomised controlled trials were included. Celecoxib and NSAIDs were equally effective for all efficacy outcomes. Compared with those taking other NSAIDs, in patients taking celecoxib the rate of withdrawals due to adverse gastrointestinal events was 46% lower (95% confidence interval 29% to 58%; NNT 35 at three months), the incidence of ulcers detectable by endoscopy was 71% lower (59% to 79%; NNT 6 at three months), and the incidence of symptoms of ulcers, perforations, bleeds, and obstructions was 39% lower (4% to 61%; NNT 208 at six months). Subgroup analysis of patients taking aspirin showed that the incidence of ulcers detected by endoscopy was reduced by 51% (14% to 72%) in those given celecoxib compared with other NSAIDs. The reduction was greater (73%, 52% to 84%) in those not taking aspirin. **CONCLUSION:** Celecoxib is as effective as other NSAIDs for relief of symptoms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis and has significantly improved gastrointestinal safety and tolerability.

Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s.

Hernández-Díaz S, Rodríguez LA; Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2093-9 PMID: 10904451

BACKGROUND: In the last decades, studies have estimated the upper gastrointestinal tract bleeding/perforation (UGIB) risk associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Later analyses have also included the effect of patterns of NSAID use, risk factors for UGIB, and modifiers of NSAID effect. **METHODS:** Systematic review of case-control and cohort studies on serious gastrointestinal tract complications and nonaspirin NSAIDs published between 1990 and 1999 using MEDLINE. Eighteen original studies were selected according to predefined criteria. Two researchers extracted the data independently. Pooled relative risk estimates were calculated according to subject and exposure characteristics. Heterogeneity of effects was tested and reasons for heterogeneity were considered. **RESULTS:** Advanced age, history of peptic ulcer disease, and being male were risk factors for UGIB. Nonsteroidal anti-inflammatory drug users

with advanced age or a history of peptic ulcer had the highest absolute risks. The pooled relative risk of UGIB after exposure to NSAIDs was 3.8 (95% confidence interval, 3.6-4.1). The increased risk was maintained during treatment and returned to baseline once treatment was stopped. A clear dose response was observed. There was some variation in risk between individual NSAIDs, though these differences were markedly attenuated when comparable daily doses were considered. CONCLUSIONS: The elderly and patients with a history of peptic ulcer could benefit the most from a reduction in NSAID gastrotoxicity. Whenever possible, physicians may wish to recommend lower doses to reduce the UGIB risk associated with all individual NSAIDs, especially in the subgroup of patients with the greatest background risk.

Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. Laine L, Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):1006-12 PMID: 12360461

BACKGROUND & AIMS: Epidemiologic data indicate that the risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-related gastrointestinal (GI) clinical events varies based on patients' clinical characteristics. The authors determined risk factors for NSAID-related clinical upper GI events and the event rates, absolute risk reductions, and numbers needed to treat for individual risk factors for a nonselective NSAID and a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in a double-blind outcomes trial. METHODS: Eight thousand seventy-six rheumatoid arthritis patients aged ≥ 50 years (or ≥ 40 on corticosteroid therapy) were randomly assigned to rofecoxib 50 mg daily or naproxen 500 mg twice daily for a median of 9 months. The development of clinical upper GI events (bleeding, perforation, obstruction, and symptomatic ulcer identified on clinically indicated work-up) was assessed. RESULTS: Significant risk factors included prior upper GI events, age ≥ 65 , and severe rheumatoid arthritis (RR, 2.3-3.9). Patients administered naproxen who had prior upper GI complications or who were aged ≥ 75 years had 18.84 or 14.46 events per 100 patient-years, and the risk of events remained constant over time. The reduction in events with rofecoxib was similar in high- and low-risk subgroups (RR, 0.31-0.68). The number needed to treat with rofecoxib instead of naproxen to avert 1 GI event was 10-12 in highest risk patients (prior event, age ≥ 75 years, or severe rheumatoid arthritis), 17-33 in patients with other risk factors, and 42-106 in low-risk patients. CONCLUSIONS: NSAID-related GI events increase dramatically with risk factors such as prior events or older age. Ten to twelve high-risk patients need to be treated with a protective strategy such as the selective cyclooxygenase 2 inhibitor, rofecoxib, to avert a clinical GI event

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. Silverstein FE, JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. PMID: 10979111

CONTEXT: Conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with a spectrum of toxic effects, notably gastrointestinal (GI) effects, because of inhibition of cyclooxygenase (COX)-1. Whether COX-2-specific inhibitors are associated with fewer clinical GI toxic effects is unknown. OBJECTIVE: To determine whether celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is associated with a lower incidence of significant upper GI toxic effects and other adverse effects compared with conventional NSAIDs. DESIGN: The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS), a double-blind, randomized controlled trial conducted from September 1998 to March 2000. SETTING: Three hundred eighty-six clinical sites in the United States and Canada. PARTICIPANTS: A total of 8059 patients (≥ 18 years old) with osteoarthritis (OA) or rheumatoid arthritis (RA) were enrolled in the study, and 7968 received at least 1 dose of study drug. A total of 4573 patients (57%) received treatment for 6 months. INTERVENTIONS: Patients were randomly assigned to receive celecoxib, 400 mg twice per day (2 and 4 times the maximum RA and OA dosages, respectively; $n = 3987$); ibuprofen, 800 mg 3 times per day ($n = 1985$); or diclofenac, 75 mg twice per day ($n = 1996$). Aspirin use for cardiovascular prophylaxis (≤ 325 mg/d) was permitted. MAIN OUTCOME MEASURES: Incidence of prospectively defined symptomatic upper GI ulcers and ulcer complications (bleeding, perforation, and obstruction) and other adverse effects during the 6-month treatment period. RESULTS: For all patients, the annualized incidence rates of upper GI ulcer complications alone and combined with symptomatic ulcers for celecoxib vs NSAIDs were 0.76% vs 1.45% ($P = .09$) and 2.08% vs 3.54% ($P = .02$), respectively. For patients not taking aspirin, the annualized incidence rates of upper GI ulcer complications alone and combined with symptomatic ulcers for celecoxib vs NSAIDs were 0.44% vs 1.27% ($P = .04$) and 1.40% vs 2.91% ($P = .02$). For patients taking aspirin, the annualized incidence rates of upper GI ulcer complications alone and combined with symptomatic ulcers for celecoxib vs NSAIDs were 2.01% vs 2.12% ($P = .92$) and 4.70% vs 6.00% ($P = .49$). Fewer celecoxib-treated patients than NSAID-treated patients experienced chronic GI blood loss, GI intolerance, hepatotoxicity, or renal toxicity. No difference was noted in the incidence of cardiovascular events between celecoxib and NSAIDs, irrespective of aspirin use. CONCLUSIONS: In this study, celecoxib, at dosages greater than those indicated clinically, was associated with a lower incidence of symptomatic ulcers and ulcer complications combined, as well as other clinically important toxic effects, compared with NSAIDs at standard dosages. The decrease in upper GI toxicity was strongest among patients not taking aspirin concomitantly.

Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Singh G, Am J Med. 2006 Mar;119(3):255-66. PMID: 16490472

PURPOSE: To evaluate the efficacy and upper gastrointestinal (UGI) safety of celecoxib, compared with nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), among patients with osteoarthritis. **METHODS:** A total of 13274 osteoarthritis patients from 39 countries were randomly assigned to double-blind treatment with either celecoxib 100 mg twice daily (BID), celecoxib 200 mg BID, or nonselective NSAID therapy (diclofenac 50 mg BID or naproxen 500 mg BID) for 12 weeks. Standard validated measures were used to assess osteoarthritis efficacy. Serious UGI events were evaluated by 2 blinded, independent, gastrointestinal events committees. **RESULTS:** Results from all primary efficacy assessments showed that both dosages of celecoxib were as effective as NSAIDs in treating osteoarthritis. Significantly more ulcer complications occurred within the nonselective NSAID group (0.8/100 patient-years) compared with the celecoxib group (0.1/100 patient-years) (odds ratio = 7.02; 95% confidence interval [CI], 1.46 to 33.80; P = .008). There were fewer ulcer complications in the celecoxib group compared with the NSAID group, both in patients taking concomitant aspirin and those not taking aspirin, but the difference reached statistical significance only in the latter comparison. The number of cardiovascular thromboembolic events was low and not statistically different between the groups (eg, myocardial infarction rates: celecoxib 10 events [0.55/100 patient-years] vs NSAIDs 1 event [0.11/100 patient-years], (P = .11), but the study was not powered to detect such differences. **CONCLUSIONS:** In the treatment of osteoarthritis, celecoxib is as effective as the nonspecific NSAIDs naproxen and diclofenac, but has significantly fewer serious upper gastrointestinal events.

Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):465-73. PMID: 17292766

BACKGROUND: Upper gastrointestinal safety of cyclo-oxygenase (COX)-2 selective inhibitors versus traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has not been assessed in trials that simulate standard clinical practice. Our aim was to assess the effects of these drugs on gastrointestinal outcomes in a population that includes patients taking gastrointestinal protective therapy. **METHODS:** A prespecified pooled intent-to-treat analysis of three double-blind randomised comparisons of etoricoxib (60 or 90 mg daily) and diclofenac (150 mg daily) in 34 701 patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis was done for upper gastrointestinal clinical events (bleeding, perforation, obstruction, or ulcer) and the subset of complicated events (perforation, obstruction, witnessed ulcer bleeding, or significant bleeding). We also assessed such outcomes in patients who were taking concomitant proton pump inhibitors (PPIs) or low-dose aspirin. These trials are registered with , with the numbers, and . **FINDINGS:** Overall upper gastrointestinal clinical events were significantly less common with etoricoxib than with diclofenac (hazard ratio [HR] 0.69, 95% CI 0.57-0.83; p=0.0001). There were significantly fewer uncomplicated gastrointestinal events with etoricoxib than there were with diclofenac (0.57, 0.45-0.74; p<0.0001); there was no difference in complicated events (0.91, 0.67-1.24; p=0.561). PPIs were used concomitantly for at least 75% of the study period by 13 862 (40%) and low-dose aspirin by 11 418 (33%) patients; treatment effects did not differ significantly in these individuals. **INTERPRETATION:** There were significantly fewer upper gastrointestinal clinical events with the COX-2 selective inhibitor etoricoxib than with the traditional NSAID diclofenac due to a decrease in uncomplicated events, but not in the more serious complicated events. The reduction in uncomplicated events with etoricoxib is maintained in patients treated with PPIs and is also observed with regular low-dose aspirin use.

Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). Krueger. Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):315-22. Epub 2007 Oct 27 PMID: 17965424

OBJECTIVE: A randomised, double-blind study to compare the gastrointestinal (GI) tolerability, safety and efficacy of etoricoxib and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis (RA). **PATIENTS AND METHODS:** A total of 4086 patients (mean age 60.8 years) diagnosed with RA were enrolled and received etoricoxib 90 mg daily (n = 2032) or diclofenac 75 mg twice daily (n = 2054). Use of gastroprotective agents and low-dose aspirin was allowed. The prespecified primary end point consisted of the cumulative rate of patient discontinuations due to clinical and laboratory GI adverse experiences (AEs). General safety was also assessed, including adjudicated thrombotic cardiovascular event data. Efficacy was evaluated using the Patient Global Assessment of Disease Status (PGADS; 0-4 point scale). **RESULTS:** Mean (SD; maximum) duration of treatment was 19.3 (10.3; 32.9) and 19.1 (10.4; 33.1) months in the etoricoxib and diclofenac groups, respectively. The cumulative discontinuation rate due to GI AEs was significantly lower with etoricoxib than diclofenac (5.2 vs 8.5 events per 100 patient-years, respectively; hazard ratio 0.62 (95% CI: 0.47, 0.81; p<0.001)).

The incidence of discontinuations for hypertension-related and oedema-related AEs were significantly higher with etoricoxib (2.5% and 1.1% respectively) compared with diclofenac (1.5% and 0.4% respectively; $p < 0.001$ for hypertension and $p < 0.01$ for oedema). Etoricoxib and diclofenac treatment resulted in similar efficacy (PGADS mean changes from baseline -0.62 vs -0.58, respectively). CONCLUSIONS: Etoricoxib 90 mg demonstrated a significantly lower risk for discontinuing treatment due to GI AEs compared with diclofenac 150 mg. Discontinuations from renovascular AEs, although less common than discontinuations from GI AEs, were significantly higher with etoricoxib.

The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs. Van der Linden MW, Van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RM; Ann Rheum Dis. 2008 May 21. PMID: 18495734

OBJECTIVE: To simultaneously assess cardiovascular (CV) and gastrointestinal (GI) risk with tNSAIDs and coxibs. METHODS: Using the PHARMO Record Linkage System, including drug-dispensing and hospitalization data of >2 million residents of the Netherlands, subjects with first hospitalization for Acute Myocardial Infarction (AMI), CV and GI events were identified. Use of COX-2-inhibitors (coxibs) and traditional non-selective NSAIDs (tNSAIDs) was classified into remote, recent and current. Cases were matched to controls in a 1 to 4 ratio on age and event date. Multivariate analyses adjusted for gender, history of hospitalizations and medications. RESULTS: Compared to remote use, AMI risk was increased among current users of coxibs combined (adjusted OR 1.73, 95% confidence interval 1.37-2.19) and tNSAIDs combined (1.41, 1.23-1.61). AMI risk with celecoxib (2.53, 1.53-4.18), rofecoxib (1.60, 1.22-2.10), ibuprofen (1.21, 1.19-2.05) and diclofenac (1.51, 1.22-1.87) was significantly increased. CV Risk with current use of individual coxibs and tNSAIDs was significantly increased (OR from 1.17 to 1.64), as was GI risk with current use of rofecoxib (1.99, 1.51-2.63), naproxen (4.44, 3.36-5.86), ibuprofen (1.90, 1.40-2.58), diclofenac (4.77, 3.94-5.76), other tNSAIDs (2.59, 2.08-3.21), but not celecoxib (1.36, 0.70-2.66). Compared to current use of celecoxib, AMI and CV risk was significantly decreased with current use of naproxen (0.48, 0.26-0.87) only. GI risk was increased with current naproxen (3.26, 1.59-6.70) and diclofenac (3.50, 1.76-6.98). CONCLUSIONS: AMI and CV risk was similarly increased with individual coxibs and tNSAIDs whereas GI risk was found greater with naproxen and diclofenac. Residual confounding and "channelling" can not be excluded.

Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Henry D. Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):85-90. PMID: 9241101

AIMS: The aim of the present study was to explore the level of risk associated with community use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). METHODS: We carried out a matched case-control study of the relationship between recent use of NSAIDs and the presence of functional renal impairment present at the time of hospitalisation with a range of clinical problems. Cases ($n = 110$) were consecutive patients admitted acutely to hospital who had serum creatinine levels greater than or equal to 0.15 mmol l^{-1} , which improved by 20% or more within the next 14 days, or prior to discharge from hospital. Controls ($n = 189$) were subjects of the same sex and age (to within 5 years) as the cases, who were admitted to the same hospital, who had normal serum creatinine levels ($< 0.12 \text{ mmol l}^{-1}$) throughout their hospital stay. Information on a number of study factors, including recent use of aspirin and other NSAIDs, was obtained by structured interview. RESULTS: Overall, there was a weak association between consumption of NSAIDs (including non-prophylactic aspirin) and the development of functional renal impairment-adjusted odds ratios (OR) with use of NSAIDs in the previous week or in the previous month: OR 1.5 (95% CI 0.80, 2.9) and 1.8 (95% CI 0.97, 3.4) respectively. In subjects with a previous history of renal disease the adjusted OR was 6.6 (0.75, 57.8) and in those with a history of gout or hyperuricaemia the OR was 7.2 (1.3, 40.2). There was a weak positive relationship between the dose of drug consumed in the previous week and the odds of functional renal impairment. The relationship between risk and published figures for drug half-lives ($t_{1/2}$) was stronger. The odds ratio increased from 1.2 (95% CI 0.61, 2.4) with a $t_{1/2} < \text{or} = 4 \text{ h}$, to 4.8 (1.5, 15.8) with a $t_{1/2}$ of $< \text{or} = 12 \text{ h}$ ($P = 0.012$, test for trend). This relationship remained statistically significant after adjustment for a number of clinical variables and the dose of drug ingested. CONCLUSIONS: NSAIDs are an important cause of functional renal impairment in subjects with renal disease or a history of gout or hyperuricemia. The half-life of the drug is more important than the ingested dose in determining the risk of this outcome. Long half-life drugs should be avoided in individuals who are at risk of developing renal impairment.

Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Langman MJ, Lancet. 1994 Apr 30;343(8905):1075-8 PMID: 7909103

Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with an increased risk of peptic ulcer complications, but it is not clear whether some drugs are more likely than others to cause such complications. We

compared previous use of NSAIDs in 1144 patients aged 60 and older admitted to hospitals in five large cities with peptic ulcer bleeding and in 1126 hospital controls and 989 community controls matched for age and sex. Peptic ulcer bleeding was strongly associated with use of non-aspirin NSAIDs of any type during the 3 months before admission (411 cases, 351 controls; odds ratio 4.5 [95% CI 3.6 to 5.6]). The odds ratios for peptic ulcer bleeding were lowest for ibuprofen (2.0 [1.4-2.8]) and diclofenac (4.2 [2.6-6.8]), and intermediate for indomethacin, naproxen, and piroxicam (11.3 [6.3-20.3], 9.1 [5.5-15.1], and 13.7 [7.1-26.3]). Azapropazone and ketoprofen carried the highest risks (31.5 [10.3-96.9] and 23.7 [7.6-74.2]). Risks also increased with drug dose (low dose 2.5 [1.7-3.8], intermediate 4.5 [3.3-6.0], and high 8.6 [5.8-12.6]) for all drugs combined. Appropriate clinical strategies could prevent many episodes of peptic ulcer bleeding: NSAIDs should be used only in patients who do not respond to other analgesics; the lowest possible doses should be used; and the least toxic NSAIDs should be selected

Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Griffin MR, Ann Intern Med. 1991 Feb 15;114(4):257-63 PMID: 1987872

OBJECTIVE: To evaluate the relative risk for peptic ulcer disease that is associated with the use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. DESIGN: Nested case-control study. SETTING: Tennessee Medicaid program. PARTICIPANTS: Medicaid enrollees 65 years of age or older were included in the study. The 1415 case patients had been hospitalized for confirmed peptic ulcer disease at some point from 1984 through 1986. The 7063 control persons represented a stratified random sample of other Medicaid enrollees. MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: The estimated relative risk for the development of peptic ulcer disease among current users of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, compared with that among nonusers, was 4.1 (95% CI, 3.5 to 4.7). For current users, the risk increased with increasing dose, from a relative risk of 2.8 (CI, 1.8 to 4.3) for the lowest to a relative risk of 8.0 (CI, 4.4 to 14.8) for the highest dose category. The risk was greatest in the first month of use (relative risk, 7.2; CI, 4.9 to 10.5). If the association is fully causal, 29% of peptic ulcers in the study sample resulted from the use of these drugs, and the excess risk associated with such use was 17.4 hospitalizations for ulcer disease per 1000 person-years of exposure. CONCLUSIONS: These data support other findings indicating that a clinically significant risk for serious ulcer disease is associated with the use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The data show that this risk increases with dose and recency of use and that use of these drugs may be responsible for a large proportion of peptic ulcer disease among elderly persons.

Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. BMJ. 2002 Sep 21;325(7365):624. PMID: 12242172

OBJECTIVE: To compare rates of upper gastrointestinal haemorrhage among elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 (COX 2) inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). DESIGN: Observational cohort study. SETTING: Administrative data from Ontario, Canada, used from 17 April 2000 to 31 March 2001 to identify population based, NSAID-naïve cohorts of patients. PATIENTS: Subjects aged > or =66 years who started taking non-selective NSAIDs (n=5391), diclofenac plus misoprostol (n=5087), rofecoxib (n=14 583), or celecoxib (n=18 908) and a randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n=100 000). MAIN OUTCOME MEASURES: Rate ratios of hospital admission for upper gastrointestinal haemorrhage in each drug cohort with adjustment for potential confounders. RESULTS: Relative to controls, the multivariate model revealed an increased short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for users of non-selective NSAIDs (adjusted rate ratio 4.0 (95% confidence intervals 2.3 to 6.9)), diclofenac plus misoprostol (3.0 (1.7 to 5.6)), and rofecoxib (1.9 (1.3 to 2.8)) but not celecoxib (1.0 (0.7 to 1.6)). Relative to celecoxib, significantly higher risks of upper gastrointestinal haemorrhage were observed for non-selective NSAIDs (4.4 (2.3 to 8.5)), diclofenac plus misoprostol (3.2 (1.6 to 6.5)), and rofecoxib (1.9 (1.2 to 2.8)). Relative to rofecoxib, non-selective NSAID users were at significantly higher risk of upper gastrointestinal haemorrhage (1.9 (1.0 to 3.5)). CONCLUSIONS: This population based observational study found a lower short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for selective COX-2 inhibitors compared with non-selective NSAIDs.

Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002296. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002296 PMID: 12519573

BACKGROUND: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are important agents in the management of arthritic and inflammatory conditions, and are among the most frequently prescribed medications in North America and Europe. However, there is overwhelming evidence linking these agents to a variety of gastrointestinal (GI) toxicities. OBJECTIVES: To review the effectiveness of common interventions for the prevention of NSAID induced upper GI toxicity. SEARCH STRATEGY: A literature search was conducted, according to the Cochrane methodology for identification of randomized

controlled trials in electronic databases, including MEDLINE from 1966 to June 2002, Current Contents for 6 months prior to June 2002, EMBASE to February 2002, and a search of the Cochrane Controlled Trials Register from 1973 to 2002. Biosis Previews(R), ADIS LMS Drug Alerts, Pharmaceutical News Index (PNI)(R) were searched to June 2002. New articles since the last search update were evaluated. Recent conference proceedings were reviewed and content experts and companies were contacted. **SELECTION CRITERIA:** Randomized controlled clinical trials (RCTs) of prostaglandin analogues (PA), H₂-receptor antagonists (H₂RA) or proton pump inhibitors (PPI) for the prevention of chronic NSAID induced upper GI toxicity were included. **DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** Two independent reviewers extracted data regarding population characteristics, study design, methodological quality and number of patients with endoscopic ulcers, ulcer complications, symptoms, overall drop-outs, drop outs due to symptoms. Dichotomous data was pooled using RevMan V4.1. Heterogeneity was evaluated using a chi square test. **MAIN RESULTS:** Forty RCTs met the inclusion criteria. All doses of misoprostol significantly reduced the risk of endoscopic ulcers. Misoprostol 800 ug/day was superior to 400 ug/day for the prevention of endoscopic gastric ulcers (RR=0.17, and RR=0.39 respectively, p=0.0055). A dose response relationship was not seen with duodenal ulcers. Misoprostol caused diarrhea at all doses, although significantly more at 800 ug/day than 400 ug/day (p=0.0012). Misoprostol was the only prophylactic agent documented to reduce ulcer complications. Standard doses of H₂RAs were effective at reducing the risk of endoscopic duodenal (RR=0.36; 95% CI: 0.18-0.74) but not gastric ulcers (RR=0.73; 95% CI: 0.50-1.09). Both double dose H₂RAs and PPIs were effective at reducing the risk of endoscopic duodenal and gastric ulcers (RR=0.44; 95% CI: 0.26-0.74 and RR=0.40; 95% CI: 0.32-0.51 respectively for gastric ulcer), and were better tolerated than misoprostol. **REVIEWER'S CONCLUSIONS:** Misoprostol, PPIs, and double dose H₂RAs are effective at preventing chronic NSAID related endoscopic gastric and duodenal ulcers. Lower doses of misoprostol are less effective and are still associated with diarrhea. Only Misoprostol 800ug/day has been directly shown to reduce the risk of ulcer complications such as perforation hemorrhage or obstruction.

Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B; Arch Intern Med. 2002 Jan 28;162(2):169-75 PMID: 11802750

BACKGROUND: Studies that report prevention of ulcer recurrence among long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that do not stratify for *Helicobacter pylori* status may not be generalizable to the large population of individuals without *H. pylori*. **METHODS:** This was a prospective, double-blind, multicenter, active- and placebo-controlled study among 537 patients without *H. pylori* who were long-term users of NSAIDs and who had a history of endoscopically documented gastric ulcer. Patients were randomized to receive placebo, 200 microg of misoprostol 4 times a day, or 15 or 30 mg of lansoprazole once daily for 12 weeks. Ulcer status was determined by endoscopy at 4, 8, and 12 weeks. **RESULTS:** Patients receiving lansoprazole (15 or 30 mg) remained free from gastric ulcer longer than those who received placebo (P<.001) but for a shorter time than those who received misoprostol. By week 12, the percentages of gastric ulcer-free patients were as follows: placebo, 51% (95% confidence interval [CI], 41.1%-61.3%); misoprostol, 93% (95% CI, 87.2%-97.9%); 15-mg lansoprazole, 80% (95% CI, 72.5%-87.3%); and 30-mg lansoprazole, 82% (95% CI, 75.0%-89.6%). A significantly higher proportion of patients in the misoprostol group reported treatment-related adverse events and early withdrawal from the study. When the impact of withdrawals on ulcer development was considered (as failures), therapy was successful for 69% for each of the active treatment groups and 35% for the placebo group. **CONCLUSIONS:** Proton pump inhibitors such as lansoprazole are superior to placebo for the prevention of NSAID-induced gastric ulcers but not superior to misoprostol, 800 microg/d. When the poor compliance and potential adverse effects associated with misoprostol are considered, proton pump inhibitors and full-dose misoprostol are clinically equivalent.

Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Dig Liver Dis. 2000 Apr;32(3):201-8 PMID: 10975769

AIM: To evaluate the efficacy of pantoprazole in preventing gastrointestinal lesions in patients with rheumatic diseases receiving continuous, long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **MATERIAL:** This was a prospective, randomised, double-blind, unbalanced, placebo-controlled, parallel group study. Outpatients (n= 104, age range 22-80 years, mean age 59.5) with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, requiring chronic intake of NSAIDs (at least 8 weeks prior to the start of the study), were randomised and enrolled to receive either 40 mg pantoprazole (n=70) or placebo (n=34) once daily, for 12 weeks. Patients had endoscopically confirmed gastric and duodenal lesions grade 0, 1 or 2 (Lanza classification grade 0: normal to hyperaemic mucosa; grade 1: 1 to 3 erosions, submucosal haemorrhage or petechiae, grade 2: 4 to 10 erosions, submucosal haemorrhages or petechiae). Clinical and endoscopic evaluations were

performed at baseline, after 4, and 12 weeks. The primary end-point of the study was the incidence of gastric or duodenal ulcers after 4 and 12 weeks of treatment. RESULTS: Patients (n=95) were evaluated: 65 in the pantoprazole group and 30 in the placebo group. When considering all patients (those with Lanza score grade 0, 1, 2 at baseline), the overall proportion of patients in remission was 82% and 77% after 4 weeks, and 72% and 59% after 12 weeks in pantoprazole and placebo groups, respectively (cumulative survival analysis according to Kaplan-Meier). The difference between the treatment groups was even more marked when only those patients with normal mucosa at baseline (grade 0) were considered. After 12 weeks, the proportion of patients in remission was 82% (95% confidence limits 70% - 94% in the pantoprazole and 55% (95% confidence limits 33% - 77%) in the placebo treatment group, p=0.036. Adverse events were reported in 4% and 6% of patients in pantoprazole and placebo treatment groups, respectively CONCLUSIONS: Pantoprazole 40 mg once daily was well tolerated and is more effective than placebo in the prevention of peptic ulcers in patients with rheumatic diseases who require continuous, long-term, treatment with NSAIDs.

Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J; Arthritis Rheum. 2007 Jun 15;57(5):748-55. PMID: 17530673
 OBJECTIVE: Celecoxib has a superior upper-gastrointestinal (GI) safety profile compared with nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NS-NSAIDs). It is unclear whether the utilization of a proton-pump inhibitor (PPI) with celecoxib confers additional protection in elderly patients. We assessed the association between GI hospitalizations and use of celecoxib with a PPI versus celecoxib alone, and NS-NSAIDs with a PPI or NS-NSAIDs alone in elderly patients. METHODS: We conducted a population-based retrospective cohort study using the government of Quebec health services administrative databases. Elderly patients were included at their first dispensing date for celecoxib or an NS-NSAID between April 1999 and December 2002. Prescriptions were separated into 4 groups: celecoxib, celecoxib plus PPI, NS-NSAIDs, and NS-NSAIDs plus PPI. Cox regression models with time-dependent exposure were used to compare the hazard rates of GI hospitalization between the 4 groups adjusting for patient characteristics at baseline. RESULTS: There were 1,161,508 prescriptions for celecoxib, 360,799 for celecoxib plus PPI, 715,176 for NS-NSAIDs, and 148,470 for NS-NSAIDs plus PPI. The adjusted hazard ratios (HRs; 95% confidence intervals [95% CIs]) were 0.69 (0.52-0.93) for celecoxib plus PPI versus celecoxib, 0.98 (0.67-1.45) for NS-NSAIDs plus PPI versus celecoxib, and 2.18 (1.82-2.61) for NS-NSAIDs versus celecoxib. Subgroup analyses showed that use of a PPI with celecoxib may be beneficial in patients ages ≥ 75 years but was not better than celecoxib alone among those ages 66-74 years (HR 0.98, 95% CI 0.63-1.52). CONCLUSION: Addition of a PPI to celecoxib conferred extra protection for patients ages ≥ 75 years. PPI did not seem necessary with celecoxib for patients ages 66-74 years.

B. Cardiovasculaire bijwerkingen

Een Nederlandse farmaco-epidemiologische studie bij oudere patiënten toont aan dat het gebruik van NSAID's (in combinatie met diuretica) het risico op ziekenhuisopname door congestief hartfalen verdubbeld (OR 1.8 95% BI 1.4-2.4).¹⁸

Het Farmacotherapeutisch Kompas beschrijft dat in een analyse van de tot nu beschikbare literatuur over de cardiovasculaire veiligheid van COX-2 selectieve middelen er een verband is aangetoond tussen dosis en duur van de behandeling en de kans op cardiovasculaire bijwerkingen. Naar aanleiding van deze analyse zijn waarschuwingen gegeven bij het gebruik van selectieve COX-2-remmers en zijn contra-indicaties vastgesteld. Selectieve COX-2 remmers mogen niet worden gebruikt door patiënten met aangetoonde ischemische hartziekte en/of cerebrale aandoeningen en door patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Verder is bij patiënten met risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen selectieve COX-2 remmers in zo laag mogelijke dosering en voor een zo kort mogelijke tijd te gebruiken. Echter ook bij de klassieke prostaglandinesynthetaseremmers kon bij een herbeoordeling een lichte vergroting van het absolute risico op trombotische effecten niet worden uitgesloten, vooral bij hogere doseringen en langdurig gebruik.

COX – 2 selectieve NSAID's

In 2006 verscheen een systematisch literatuuroverzicht van McGettigann waarin het cardiovasculair risico van selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's wordt vergeleken.¹⁹ Er werden drieëntwintig observationele studies beoordeeld. De invloed van leeftijd op het cardiovasculair risico wordt niet beschreven. In het artikel wordt geconcludeerd dat celecoxib in normale dosering het risico op cardiovasculaire incidenten niet verhoogd. Ook wordt het beschermend effect dat in sommige studies wordt toegeschreven aan naproxen niet bevestigd. In twee meta-analyses werd een verhoging van het risico op cardiovasculaire problemen bij het gebruik van selectieve COX-2 remmers gevonden.^{20,21} Kearney et al. beschrijft een toename van het aantal cardiovasculaire incidenten van 1,2% per jaar voor selectieve COX-2 remmers tov placebo behandeling.²⁰ Er werd geen verschil gevonden tussen conventionele NSAID's en selectieve COX-2 remmers in deze meta-analyse. In de meta-analyse van Scott wordt een odds ratio van 1.6 (95% BI 1.1 tot 2.4) gevonden op het krijgen van een myocardinfarct, wanneer selectieve COX-2 remmers worden vergeleken met niet-selectieve NSAID's.²¹ Roumie et al vond in een retrospectieve cohort studie bij 336.906 patiënten (50-84 jaar) dat alleen rofecoxib en valdecoxib (niet meer op de markt in Nederland) een significant verhoogd risico hebben op het ontstaan van een beroerte.²² Voor de andere NSAID's (celecoxib, diclofenac ibuprofen, naproxen en indometacine) werd geen verhoogd risico op een beroerte gevonden.

Er zijn enkele onderzoeken specifiek verricht in de oudere populatie. In drie cohort studies en één case-control studie met patiënten ouder dan 65 jaar werd geen verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen bij celecoxib gevonden.²³⁻²⁶ Recent verscheen een overzicht van Solomon waarin werd gekeken naar de invloed van de dosering van celecoxib op het cardiovasculair risicoprofiel.²⁷ De conclusie is gebaseerd op 16.070 patiëntjaren verdeeld over verschillende doseerschema's (gemiddelde leeftijd 64 jaar, oudere patiënten geïnccludeerd). Geconcludeerd werd dat het cardiovasculair risico toeneemt bij hogere dosering ($p=0.0005$) en bij hoog-risico patiënten ($p=0.034$). Het risico was het laagst voor patiënten met 1 maal per dag 400 mg celecoxib (hazard ratio, 1.1; 95% BI, 0.6 - 2.0), intermediair risico voor 2 maal per dag 200 mg (hazard ratio, 1.8; 95% BI, 1.1 - 3.1) en het hoogste risico voor 2 maal per dag 400 mg (hazard ratio, 3.1; 95% BI, 1.5 - 6.1).

Niet-selectieve NSAID's

In een grote case-control studie van Hippisley-Cox worden aanwijzingen gevonden dat niet alleen COX-2 selectieve NSAID's, maar ook niet-selectieve NSAID's een verhoogd risico op myocardinfarct geven.²⁸ Deze studie beschrijft een significant verhoogd risico op een myocardinfarct bij gebruik van rofecoxib (adjusted OR 1.32) (inmiddels niet meer op de markt), diclofenac (adjusted OR 1.55), ibuprofen (adjusted OR 1.24). In 2006 verscheen een meta-analyse waarin het risico op myocardinfarct specifiek bij het gebruik van niet-selectieve NSAID's wordt onderzocht.²⁹ Uit deze studie komt naar voren dat niet-selectieve NSAID's als groep zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een acuut myocardinfarct (RR 1.19, 95% BI 1.08 to 1.31). Het relatieve risico voor diclofenac in deze studie was 1.38, 95% BI 1.22–1.57 en voor ibuprofen 1.11, 95% BI 1.06 -1.17. Deze verhoogde kans op een myocardinfarct werd echter niet gevonden bij naproxen (RR 0.99, 95% BI 0.88–1.11). In de literatuur bestaat discussie in hoeverre naproxen een gunstige uitzondering vormt in de groep niet-selectieve NSAID's. Rahme et al. vinden in een case-control studie bij patiënten van 65 jaar en ouder een cardioprotectief effect van naproxen.³⁰ Ook Solomon et al. vinden een significante afname van het aantal myocardinfarcten bij oudere patiënten die naproxen gebruiken.³¹ In een case-control studie van Mamdani et al. verricht bij ouderen werd echter geen significante afname van myocardinfarcten gezien bij gebruikers van naproxen.²³ Recent gepubliceerde onderzoeken tonen het tegenovergestelde aan, namelijk een verhoogd cardiovasculair risico bij het gebruik van naproxen. Een Nederlands onderzoek wijst uit dat de kans op een niet-bloedig CVA voor rofecoxib en naproxen groter is dan voor diclofenac en ibuprofen.³² In de ADAPT-trial, waarin naproxen rechtstreeks werd vergeleken met placebo bij 2528 patiënten ouder dan 70 jaar, werd een verhoogd risico op een trombo-embolitische cardiovasculaire gebeurtenis of congestief hartfalen gevonden in de naproxen-groep (HR 1.63; 95%BI 1.04-2.55).³³

Conclusie: Er is een voortgaande discussie over het verhoogde risico op cardiovasculaire incidenten bij het gebruik van NSAID's. In de algemene populatie is een verband aangetoond tussen het gebruik van selectieve COX-2 remmers en een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten. Voor celecoxib in lage dosering is een verhoogd cardiovasculair risico bij ouderen niet aangetoond. Er is aangetoond dat het cardiovasculair risico toeneemt bij hogere dosering. Ook voor niet-selectieve NSAID's is er mogelijk een verhoogd cardiovasculair risico.

NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A; Arch Intern Med. 1998 May 25;158(10):1108-12 PMID: 9605782

BACKGROUND: Both diuretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used, in particular among the elderly. The use of NSAIDs may decrease the efficacy of diuretics and induce congestive heart failure (CHF) in patients treated with diuretics. **OBJECTIVE:** To investigate the risk of CHF associated with combined use of diuretics and NSAIDs in patients older than 55 years. **METHODS:** We conducted a study in a base cohort of 10,519 recipients of diuretics and NSAIDs identified in the PHARMO database during the period from 1986 through 1992. The incidence density of hospitalizations for CHF during exposure to both diuretics and NSAIDs (index) was compared with that during exposure to diuretics only (reference). **RESULTS:** We found an overall increased risk of hospitalization for CHF during periods of concomitant use of diuretics and NSAIDs compared with use of diuretics only (crude relative risk, 2.2; 95% confidence interval, 1.7-2.9). After adjusting for cofactors including age, sex, history of hospitalization, and drug use, a 2-fold increased risk remained (relative risk, 1.8; 95% confidence interval, 1.4-2.4). **CONCLUSION:** Use of NSAIDs in elderly patients taking diuretics is associated with a 2-fold increased risk of hospitalization for CHF, especially in those with existing serious CHF.

Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase McGettigan P, JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12 PMID: 16968831

CONTEXT: Evidence that rofecoxib increases the risk of myocardial infarction has led to scrutiny of other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Regulatory agencies have provided variable advice regarding the cardiovascular risks with older nonselective NSAIDs. **OBJECTIVE:** To undertake a systematic review and meta-analysis of controlled observational studies to compare the risks of serious cardiovascular events with individual NSAIDs and cyclooxygenase 2 inhibitors. **DATA SOURCES:** Searches were conducted of electronic databases (1985-2006), scientific meeting proceedings, epidemiological research Web sites, and bibliographies of eligible studies. **STUDY SELECTION:** Eligible studies were of case-control or cohort design, reported on cardiovascular events (predominantly myocardial infarction) with cyclooxygenase 2 inhibitor, NSAID use, or both with nonuse/remote use of the drugs as the reference exposure. Of 7086 potentially eligible titles, 17 case-control and 6 cohort studies were included. Thirteen studies reported on cyclooxygenase 2 inhibitors, 23 on NSAIDs, and 13 on both groups of drugs. **DATA EXTRACTION:** Two people independently extracted data and assessed study quality with disagreements resolved by consensus. **DATA SYNTHESIS:** Data were combined using a random-effects model. A dose-related risk was evident with rofecoxib, summary relative risk with 25 mg/d or less, 1.33 (95% confidence interval [CI], 1.00-1.79) and 2.19 (95% CI, 1.64-2.91) with more than 25 mg/d. The risk was elevated during the first month of treatment. Celecoxib was not associated with an elevated risk of vascular occlusion, summary relative risk 1.06 (95% CI, 0.91-1.23). Among older nonselective drugs, diclofenac had the highest risk with a summary relative risk of 1.40 (95% CI, 1.16-1.70). The other drugs had summary relative risks close to 1: naproxen, 0.97 (95% CI, 0.87-1.07); piroxicam, 1.06 (95% CI, 0.70-1.59); and ibuprofen, 1.07 (95% CI, 0.97-1.18). **CONCLUSIONS:** This review confirms the findings from randomized trials regarding the risk of cardiovascular events with rofecoxib and suggests that celecoxib in commonly used doses may not increase the risk, contradicts claims of a protective effect of naproxen, and raises serious questions about the safety of diclofenac, an older drug.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. Scott PA, Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1296-304. Epub 2007 Mar 7 PMID: 17344246

OBJECTIVE: The comparative risk of myocardial infarction (MI) with cyclo-oxygenase-2-specific drugs and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was determined. **METHODS:** The results of studies of a suitable size in colonic adenoma and arthritis-that had been published in English and from which crude data about MIs could be extracted-were

evaluated. Medline, Embase and Cinahl (2000-2006) databases, as well as published bibliographies, were used as data sources. Systematic reviews examined MI risks in case-control and cohort studies, as well as in randomised controlled trials (RCTs). RESULTS: 14 case-control studies (74 673 MI patients, 368 968 controls) showed no significant association of NSAIDs with MI in a random-effects model (OR 1.17; 95% CI 0.99 to 1.37) and a small risk of MI in a fixed-effects model (OR 1.32; 95% CI 1.29 to 1.35). Sensitivity analyses showed higher risks of MI in large European studies involving matched controls. Six cohort studies (387.983 patientyears, 1.120.812 control years) showed no significant risk of MI with NSAIDs (RR 1.03; 95% CI 1.00 to 1.07); the risk was higher with rofecoxib (RR 1.25; 95% CI 1.17 to 1.34) but not with any other NSAIDs. Four RCTs of NSAIDs in colonic adenoma (6000 patients) showed an increased risk of MI (RR 2.68; 95% CI 1.43 to 5.01). Fourteen RCTs in arthritis (45 425 patients) showed more MIs with cyclo-oxygenase-2-specific drugs (Peto OR 1.6; 95% CI 1.1 to 2.4), but fewer serious upper gastrointestinal events (Peto OR 0.40; 95% CI 0.31 to 0.53). CONCLUSION: The overall risk of MI with NSAIDs and cyclo-oxygenase-2-specific drugs was small; rofecoxib showed the highest risk. There was an increased MI risk with cyclo-oxygenase-2-specific drugs compared with NSAIDs, but less serious upper gastrointestinal toxicity.

Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Kearney PM, BMJ. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8 PMID: 16740558

OBJECTIVE: To assess the effects of selective cyclo-oxygenase-2 (COX 2) inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the risk of vascular events. DESIGN: Meta-analysis of published and unpublished tabular data from randomised trials, with indirect estimation of the effects of traditional NSAIDs. DATA SOURCES: Medline and Embase (January 1966 to April 2005); Food and Drug Administration records; and data on file from Novartis, Pfizer, and Merck. REVIEW METHODS: Eligible studies were randomised trials that included a comparison of a selective COX 2 inhibitor versus placebo or a selective COX 2 inhibitor versus a traditional NSAID, of at least four weeks' duration, with information on serious vascular events (defined as myocardial infarction, stroke, or vascular death). Individual investigators and manufacturers provided information on the number of patients randomised, numbers of vascular events, and the person time of follow-up for each randomised group. RESULTS: In placebo comparisons, allocation to a selective COX 2 inhibitor was associated with a 42% relative increase in the incidence of serious vascular events (1.2%/year v 0.9%/year; rate ratio 1.42, 95% confidence interval 1.13 to 1.78; $P = 0.003$), with no significant heterogeneity among the different selective COX 2 inhibitors. This was chiefly attributable to an increased risk of myocardial infarction (0.6%/year v 0.3%/year; 1.86, 1.33 to 2.59; $P = 0.0003$), with little apparent difference in other vascular outcomes. Among trials of at least one year's duration (mean 2.7 years), the rate ratio for vascular events was 1.45 (1.12 to 1.89; $P = 0.005$). Overall, the incidence of serious vascular events was similar between a selective COX 2 inhibitor and any traditional NSAID (1.0%/year v 0.9%/year; 1.16, 0.97 to 1.38; $P = 0.1$). However, statistical heterogeneity ($P = 0.001$) was found between trials of a selective COX 2 inhibitor versus naproxen (1.57, 1.21 to 2.03) and of a selective COX 2 inhibitor versus non-naproxen NSAIDs (0.88, 0.69 to 1.12). The summary rate ratio for vascular events, compared with placebo, was 0.92 (0.67 to 1.26) for naproxen, 1.51 (0.96 to 2.37) for ibuprofen, and 1.63 (1.12 to 2.37) for diclofenac. CONCLUSIONS: Selective COX 2 inhibitors are associated with a moderate increase in the risk of vascular events, as are high dose regimens of ibuprofen and diclofenac, but high dose naproxen is not associated with such an excess.

Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. Roumie CL, Mitchel EF Jr, Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR; Stroke. 2008 Jul;39(7):2037-45. Epub 2008 Apr 24 PMID: 18436878

BACKGROUND AND PURPOSE: There is limited information regarding the cerebrovascular safety of cyclooxygenase 2 inhibitors (coxibs) and noncoxib nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). We determined whether specific NSAIDs, including coxibs, are associated with risk of stroke. METHODS: Retrospective cohort study among Tennessee Medicaid enrollees aged 50 to 84 years between January 1, 1999 and December 31, 2004. Noninstitutionalized persons with continuous enrollment in Medicaid and no stroke or other serious medical illness in the year before cohort entry were included. The 7 most common NSAIDs were examined: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofen, naproxen, diclofenac, and indomethacin. Nonuse of NSAIDs was the reference group. Because new use is less susceptible to bias, we conducted a similar analysis confined to new users. The outcome was hospitalization for an incident cerebrovascular event: ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. RESULTS: The cohort included 336.906 persons, with 989.826 person-years of follow-up, and 4354 stroke hospitalizations. There were 4.51 strokes per 1000 person years in the nonuse group, 5.15 strokes per 1000 person years (adjusted HR 1.28, 95% CI 1.06, 1.53) with rofecoxib use, and 5.95 strokes per 1000 person years (adjusted HR 1.41, 95% CI 1.04, 1.91) with valdecoxib use. New use of rofecoxib and valdecoxib led to 6.06 (adjusted HR 1.46 95% CI 1.08, 1.98) and 6.19 (adjusted HR 1.39, 95% CI 0.74, 2.59) strokes per 1000 person years respectively. No other NSAID significantly increased the risk of incident stroke. CONCLUSIONS: Our

results indicate an increased risk of stroke with current use of two highly selective coxibs, rofecoxib and valdecoxib, also shown to increase cardiovascular risk. These results also provide some reassurance about other specific NSAIDs regarding stroke risk.

Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults.

Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2068-73. Epub 2004 Apr 19. PMID: 15096449

BACKGROUND: Although cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs) were developed to cause less gastrointestinal hemorrhage than nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), there has been concern about their cardiovascular safety. We studied the relative risk of acute myocardial infarction (AMI) among users of celecoxib, rofecoxib, and NSAIDs in Medicare beneficiaries with a comprehensive drug benefit. **METHODS AND RESULTS:** We conducted a matched case-control study of 54 475 patients 65 years of age or older who received their medications through 2 state-sponsored pharmaceutical benefits programs in the United States. All healthcare use encounters were examined to identify hospitalizations for AMI. Each of the 10 895 cases of AMI was matched to 4 controls on the basis of age, gender, and the month of index date. We constructed matched logistic regression models including indicators for patient demographics, healthcare use, medication use, and cardiovascular risk factors to assess the relative risk of AMI in patients who used rofecoxib compared with persons taking no NSAID, taking celecoxib, or taking NSAIDs. Current use of rofecoxib was associated with an elevated relative risk of AMI compared with celecoxib (odds ratio [OR], 1.24; 95% CI, 1.05 to 1.46; $P=0.011$) and with no NSAID (OR, 1.14; 95% CI, 1.00 to 1.31; $P=0.054$). The adjusted relative risk of AMI was also elevated in dose-specific comparisons: rofecoxib ≤ 25 mg versus celecoxib ≤ 200 mg (OR, 1.21; 95% CI, 1.01 to 1.44; $P=0.036$) and rofecoxib >25 mg versus celecoxib >200 mg (OR, 1.70; 95% CI, 1.07 to 2.71; $P=0.026$). The adjusted relative risks of AMI associated with rofecoxib use of 1 to 30 days (OR, 1.40; 95% CI, 1.12 to 1.75; $P=0.005$) and 31 to 90 days (OR, 1.38; 95% CI, 1.11 to 1.72; $P=0.003$) were higher than >90 days (OR, 0.96; 95% CI, 0.72 to 1.25; $P=0.8$) compared with celecoxib use of similar duration. Celecoxib was not associated with an increased relative risk of AMI in these comparisons. **CONCLUSIONS:** In this study, current rofecoxib use was associated with an elevated relative risk of AMI compared with celecoxib use and no NSAID use. Dosages of rofecoxib >25 mg were associated with a higher risk than dosages ≤ 25 mg. The risk was elevated in the first 90 days of use but not thereafter.

Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction, Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J; *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1099-104. PMID: 12020178

BACKGROUND: Although aspirin has been shown to protect patients from acute myocardial infarction (AMI), the effect of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is not clear. **OBJECTIVE:** To determine whether NSAIDs have a similar effect or whether they differ in their effect on the risk of AMI. **METHODS:** We performed a case-control study of AMI in a large health care database containing information on all filled prescriptions, hospitalizations, diagnoses, and procedures for all patients covered by the New Jersey Medicaid or Medicare and Pharmaceutical Assistance for the Aged and Disabled programs. We identified 4425 patients hospitalized for AMI between January 1, 1991, and December 31, 1995, and 17 700 control subjects. Multivariate models were constructed to control for potential confounders. **RESULTS:** A quarter of the cases and controls had filled a prescription for an NSAID in the 6 months before their AMI (cases) or a randomly assigned index date (controls); 9% had filled a prescription for an NSAID that overlapped with their date of AMI or index date. Overall, NSAID users had the same risk of AMI as nonusers, whether such use was measured on the index date (adjusted odds ratio, 1.04; 95% confidence interval, 0.92-1.18; $P=.55$) or at any time in the prior 6 months (adjusted odds ratio, 1.00; 95% confidence interval, 0.92-1.08; $P=.92$). However, use of naproxen was associated with a significant reduction in the risk of AMI (adjusted odds ratio, 0.84; 95% confidence interval, 0.72-0.98; $P=.03$). **CONCLUSIONS:** Although NSAIDs have anti-inflammatory and antiplatelet effects similar to those of aspirin, we did not find that these drugs confer a protective effect against AMI. However, use of one specific NSAID, naproxen, appeared to be associated with a reduced rate of AMI, an effect recently suggested by a large randomized controlled trial as well.

Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis.

Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Cross Trial Safety Assessment Group. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2104-13. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378608

BACKGROUND: Observational studies and randomized trials have reported increased cardiovascular risk associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Prior placebo-controlled randomized studies had limited ability to assess the relationship of either celecoxib dose or pretreatment cardiovascular status to risk associated with celecoxib. Our aim was to assess the cardiovascular risk associated with celecoxib in 3 dose regimens and to assess the relationship between baseline cardiovascular risk and effect of celecoxib on cardiovascular events. **METHODS AND RESULTS:** We performed a patient-

level pooled analysis of adjudicated data from 7950 patients in 6 placebo-controlled trials comparing celecoxib with placebo for conditions other than arthritis with a planned follow-up of at least 3 years. Patients were administered celecoxib in 3 dose regimens: 400 mg QD, 200 mg BID, or 400 mg BID. From the pooled data, we calculated a hazard ratio for all dose regimens combined and individual hazard ratios for each dose regimen and examined whether celecoxib-related risk was associated with baseline cardiovascular risk. The primary end point was the combination of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, or thromboembolic event. With 16,070 patient-years of follow-up, the hazard ratio for the composite end point combining the tested doses was 1.6 (95% CI, 1.1 to 2.3). The risk, which increased with dose regimen ($P=0.0005$), was lowest for the 400-mg-QD dose (hazard ratio, 1.1; 95% CI, 0.6 to 2.0), intermediate for the 200-mg-BID dose (hazard ratio, 1.8; 95% CI, 1.1 to 3.1), and highest for the 400-mg-BID dose (hazard ratio, 3.1; 95% CI, 1.5 to 6.1). Patients at highest baseline risk demonstrated disproportionately greater risk of celecoxib-related adverse events (P for interaction=0.034). **CONCLUSIONS:** We observed evidence of differential cardiovascular risk as a function of celecoxib dose regimen and baseline cardiovascular risk. By further clarifying the extent of celecoxib-related cardiovascular risk, these findings may help guide treatment decisions for patients who derive clinical benefit from selective cyclooxygenase-2 inhibition.

Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. Hippisley-Cox J, Coupland C. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1366. PMID: 15947398

AIMS: To determine the comparative risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in primary care between 2000 and 2004; to determine these risks in patients with and without pre-existing coronary heart disease and in those taking and not taking aspirin. **DESIGN:** Nested case-control study. **SETTING:** 367 general practices contributing to the UK QRESEARCH database and spread throughout every strategic health authority and health board in England, Wales, and Scotland. **SUBJECTS:** 9218 cases with a first ever diagnosis of myocardial infarction during the four year study period; 86 349 controls matched for age, calendar year, sex, and practice. **OUTCOME MEASURES:** Unadjusted and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for myocardial infarction associated with rofecoxib, celecoxib, naproxen, ibuprofen, diclofenac, and other selective and non-selective NSAIDs. Odds ratios were adjusted for smoking status, comorbidity, deprivation, and use of statins, aspirin, and antidepressants. **RESULTS:** A significantly increased risk of myocardial infarction was associated with current use of rofecoxib (adjusted odds ratio 1.32, 95% confidence interval 1.09 to 1.61) compared with no use within the previous three years; with current use of diclofenac (1.55, 1.39 to 1.72); and with current use of ibuprofen (1.24, 1.11 to 1.39). Increased risks were associated with the other selective NSAIDs, with naproxen, and with non-selective NSAIDs; these risks were significant at < 0.05 rather than < 0.01 for current use but significant at < 0.01 in the tests for trend. No significant interactions occurred between any of the NSAIDs and either aspirin or coronary heart disease. **CONCLUSION:** These results suggest an increased risk of myocardial infarction associated with current use of rofecoxib, diclofenac, and ibuprofen despite adjustment for many potential confounders. No evidence was found to support a reduction in risk of myocardial infarction associated with current use of naproxen. This is an observational study and may be subject to residual confounding that cannot be fully corrected for. However, enough concerns may exist to warrant a reconsideration of the cardiovascular safety of all NSAIDs.

Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1111-5. PMID: 12020180

BACKGROUND: The association between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acute myocardial infarction (AMI) is unclear. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs vary in their antithrombotic properties, with naproxen having a particularly effective antithrombotic potential. **OBJECTIVE:** To compare the effect of naproxen vs other NSAIDs in the prevention of AMI in an older population. **METHODS:** Population-based, matched case-control study. Patients (aged $>$ or $=65$ years) in Quebec had been hospitalized for AMI between January 1, 1992, and December 31, 1994. The admission date for AMI was considered the index date. Control subjects were randomly selected from a Quebec drug and physician claims database. For each case, a control was matched with the same index date, age (within 2 years), and sex. Cases and controls were required to have at least 1 year of pharmaceutical and medical records before the index date to identify risk factors for AMI and exposure to naproxen or other nonaspirin NSAIDs. Concurrent exposure to a medication was defined as exposure to that medication at the index date. Logistic regression analyses were used to evaluate the association between the use of naproxen and other NSAIDs in the prevention of AMI, adjusting for potential confounders. **RESULTS:** Included in the study were 4163 cases and 14 160 controls. Determinants (adjusted odds ratios [95% confidence intervals]) of AMI included use in the prior year of anticoagulants (0.76 [0.64-0.90]), nitrates (2.01 [1.86-

2.17]), antidiabetic agents (1.72 [1.56-1.90]), antihypertensive agents (1.36 [1.28-1.45]), and lipid-lowering agents (0.83 [0.75-0.91]), as well as concurrent exposure to naproxen vs other NSAIDs (0.79 [0.63-0.99]). CONCLUSION: Compared with other NSAIDs, concurrent exposure to naproxen has a protective effect against AMI.

Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Lancet. 2004 May 29;363(9423):1751-6. PMID: 15172772

BACKGROUND: Non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with an increased risk of congestive heart failure, but little is known about the cardiovascular effects of a newer group of NSAIDs called selective cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors. We aimed to compare rates of admission for congestive heart failure in elderly patients who were newly dispensed COX-2 inhibitors or non-selective NSAIDs. METHODS: In this population-based retrospective cohort study we identified NSAID-naïve individuals aged 66 years or older, who were started on rofecoxib (n=14,583), celecoxib (n=18,908), and non-selective NSAIDs (n=5,391), and randomly selected non-NSAID users as controls (n=100,000). FINDINGS: Relative to non-NSAID users, patients on rofecoxib and non-selective NSAIDs had an increased risk of admission for congestive heart failure (adjusted rate ratio 1.8, 95% CI 1.5-2.2, and 1.4, 1.0-1.9, respectively), but not celecoxib (1.0, 0.8-1.3). Compared with celecoxib users, admission was significantly more likely in users of non-selective NSAIDs (1.4, 1.0-1.9) and rofecoxib (1.8, 1.4-2.4). Risk of admission for rofecoxib users was higher than that for non-selective NSAID users (1.5, 1.1-2.1). Of patients with no admission in the past 3 years, only rofecoxib users were at increased risk of subsequent admission relative to controls (1.8, 1.4-2.3). INTERPRETATION: These findings suggest a higher risk of admission for congestive heart failure in users of rofecoxib and non-selective NSAIDs, but not celecoxib, relative to non-NSAID controls.

The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults.

Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B; Ann Intern Med. 2005 Apr 5;142(7):481-9. PMID: 15809459

BACKGROUND: Cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors have been marketed since 1999 as safer alternatives to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Debate about their cardiac safety has culminated in the recent withdrawal of rofecoxib. Additional studies are needed to better understand this risk and to determine whether this safety concern represents a class effect. OBJECTIVE: To assess the influence of various NSAIDs on the risk for a first myocardial infarction (MI). DESIGN: Population-based, retrospective cohort study analyzed using a time-matched, nested case-control approach. SETTING: Quebec, Canada. PARTICIPANTS: 113,927 elderly persons without previous MI and newly treated with an NSAID between 1 January 1999 and 30 June 2002. MEASUREMENTS: NSAID exposure and occurrence of MI assessed by using Quebec's administrative health databases. RESULTS: Compared with no use of NSAIDs in the year preceding the event, current use of rofecoxib was associated with an increased risk for an acute MI (rate ratio [RR], 1.24 [95% CI, 1.05 to 1.46]) that was more pronounced at higher doses (RR, 1.73 [CI, 1.09 to 2.76]). The concomitant use of aspirin appears to decrease the risk associated with low-dose rofecoxib (RR, 1.00 [CI, 0.77 to 1.28]) but not with high-dose rofecoxib (RR, 2.36 [CI, 1.27 to 4.39]). No increased risks were observed with celecoxib (RR, 0.99 [CI, 0.85 to 1.16]) or the other NSAIDs. LIMITATIONS: The study could not completely account for all potential confounders, including over-the-counter use of aspirin and ibuprofen. CONCLUSIONS: These results provide evidence of an increased risk for acute MI in current users of rofecoxib among elderly persons with no history of MI. This risk appears greater at higher doses. Aspirin use mitigates the risk associated with low-dose but not high-dose rofecoxib. There was no evidence of an increased risk with the other NSAIDs.

Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Arch Intern Med. 2003 Feb 24;163(4):481-6. PMID: 12588209

BACKGROUND: Recent debate has emerged regarding the cardiovascular safety of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and the possible cardioprotective effect of naproxen sodium. We compared the rates of acute myocardial infarction (AMI) among elderly patients dispensed selective cyclooxygenase 2 inhibitors, naproxen, and nonselective nonnaproxen nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). METHODS: We conducted a population-based retrospective cohort study using administrative health care data from Ontario, Canada, from April 1, 1998, to March 31, 2001. We identified NSAID-naïve cohorts of subjects aged 66 years and older in whom treatment was initiated with celecoxib (n = 15 271), rofecoxib (n = 12 156), naproxen (n = 5669), and nonnaproxen nonselective NSAIDs (n = 33 868), along with a randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n = 100 000). Multivariate Cox proportional hazards models were used to compare AMI rates between study drug groups while controlling for potential confounders. RESULTS: Relative to control subjects,

the multivariate model showed no significant differences in AMI risk for new users of celecoxib (adjusted rate ratio [aRR], 0.9; 95% confidence interval [CI], 0.7-1.2), rofecoxib (aRR, 1.0; 95% CI, 0.8-1.4), naproxen (aRR, 1.0; 95% CI, 0.6-1.7), or nonnaproxen nonselective NSAIDs (aRR, 1.2; 95% CI, 0.9-1.4). **CONCLUSIONS:** The findings of this observational study suggest no increase in the short-term risk of AMI among users of selective cyclooxygenase 2 inhibitors as commonly used in clinical practice. Furthermore, the findings do not support a short-term reduced risk of AMI with naproxen.

Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis.

Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R153 PMID: 16995929

The use of cyclo-oxygenase 2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with increased risk of acute myocardial infarction (AMI). The association between the risks of AMI with nonselective NSAIDs is less clear. We reviewed the published evidence and assessed the risk of AMI with nonselective NSAIDs. We performed a meta-analysis of all studies containing data from population databases that compared the risk of AMI in NSAID users with that in non-users or remote NSAID users. The primary outcome was objectively confirmed AMI. Fourteen studies met predefined criteria for inclusion in the meta-analysis. Nonselective NSAIDs as a class was associated with increased AMI risk (relative AMI risk 1.19, 95% confidence interval [CI] 1.08 to 1.31). Similar findings were found with diclofenac (relative AMI risk 1.38, 95% CI 1.22-1.57) and ibuprofen (relative AMI risk 1.11, 95% CI 1.06 to 1.17). However, this effect was not observed with naproxen (relative AMI risk 0.99, 95% CI 0.88-1.11). In conclusion, based on current evidence, there is a general direction of effect, which suggests that at least some nonselective NSAIDs increase AMI risk. Analysis based on the limited data available for individual NSAIDs, including diclofenac and ibuprofen, supported this finding; however, this was not the case for naproxen. Nonselective NSAIDs are frequently prescribed, and so further investigation into the risk of AMI is warranted because the potential for harm can be substantial.

Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH; *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1219-24 PMID: 18541831

BACKGROUND: In clinical trials, cyclooxygenase (COX)-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were associated with an increased risk of thromboembolic events. We studied the association between NSAID use and risk of stroke in the prospective, population-based Rotterdam Study. **METHODS:** We followed 7636 persons free of stroke at baseline (1991-1993) for incident stroke until September 2004. Data on all filled prescriptions came from pharmacy records. With Cox regression models, we calculated crude and adjusted hazard ratios (HRs) of stroke for time-dependent current use, compared with never use, of NSAIDs grouped according to COX selectivity (COX-1 selective, nonselective, and COX-2 selective) and individual NSAIDs. **RESULTS:** At baseline, the mean age of the study sample was 70.2 years, and 61.3% were female. During 70 063 person-years of follow-up (mean, 9.2 years), 807 persons developed a stroke (460 ischemic, 74 hemorrhagic, and 273 unspecified). Current users of nonselective (HR, 1.72; 95% confidence interval [CI], 1.22-2.44) and COX-2-selective (HR, 2.75; 95% CI, 1.28-5.95) NSAIDs had a greater risk of stroke, but not users of COX-1-selective NSAIDs (HR, 1.10; 95% CI, 0.41-2.97). Hazard ratios (95% CIs) for ischemic stroke were 1.68 (1.05-2.69) for nonselective and 4.54 (2.06-9.98) for COX-2-selective NSAIDs. For individual NSAIDs, current use of the nonselective naproxen (HR, 2.63; 95% CI, 1.47-4.72) and the COX-2-selective rofecoxib (HR, 3.38; 95% CI, 1.48-7.74) was associated with a greater risk of stroke. Hazard ratios (95% CIs) for diclofenac (1.60 [1.00-2.57]), ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]), and celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) were greater than 1.00 but were not statistically significant. **CONCLUSIONS:** In the general population, we found a greater risk of stroke with current use of nonselective and COX-2-selective NSAIDs. The risk of stroke was not limited to the use of COX-2-selective NSAIDs.

Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). ADAPT Research Group. *PLoS Clin Trials.* 2006 Nov 17;1(7):e33. PMID: 17111043

OBJECTIVES: The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT) was designed to evaluate the conventional NSAID naproxen sodium and the selective COX-2 inhibitor celecoxib for primary prevention of Alzheimer's dementia (AD). On 17 December 2004, after the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) trial reported increased cardiovascular risks with celecoxib, the ADAPT Steering Committee suspended treatment and enrollment. This paper reports on cardiovascular and cerebrovascular events in ADAPT. **DESIGN:** ADAPT is a randomized, placebo-controlled, parallel chemoprevention trial with 1-46 mo of follow-up. **SETTING:** The trial was conducted at six field sites in the United States: Baltimore, Maryland; Boston, Massachusetts; Rochester, New York; Seattle, Washington; Sun City, Arizona; and Tampa, Florida. **PARTICIPANTS:** The 2,528 participants were aged 70 y and older with a family history of AD. **INTERVENTIONS:** Study treatments were celecoxib (200 mg b.i.d.), naproxen sodium (220 mg b.i.d.), and placebo.

OUTCOME MEASURES: Outcome measures were deaths, along with nonfatal myocardial infarction (MI), stroke, congestive heart failure (CHF), transient ischemic attack (TIA), and antihypertensive treatment recorded from structured interviews at scheduled intervals. Cox proportional hazards regression was used to analyze these events individually and in several composites. RESULTS: Counts (with 3-y incidence) of participants who experienced cardiovascular or cerebrovascular death, MI, stroke, CHF, or TIA in the celecoxib-, naproxen-, and placebo-treated groups were 28/717 (5.54%), 40/713 (8.25%), and 37/1070 (5.68%), respectively. This yielded a hazard ratio (95% confidence interval [CI]) for celecoxib of 1.10 (0.67-1.79) and for naproxen of 1.63 (1.04-2.55). Antihypertensive treatment was initiated in 160/440 (47.43%), 147/427 (45.00%), and 164/644 (34.08%). This yielded hazard ratios (CIs) of 1.56 for celecoxib (1.26-1.94) and 1.40 for naproxen (1.12-1.75). CONCLUSIONS: For celecoxib, ADAPT data do not show the same level of risk as those of the APC trial. The data for naproxen, although not definitive, are suggestive of increased cardiovascular and cerebrovascular risk.

4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, wordt de kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met : ja, er is een interactie, en ja, er moet een actie volgen, beschouwen we de interactie als klinisch relevant.

In het geval van geneesmiddelinteracties is er bij NSAID's sprake van een groepseffect. De volgende interacties worden bij alle NSAID's gezien:

- vermindering van het effect van diuretica en antihypertensiva
- kans op stijging van de spiegel van lithium, digoxine, methotrexaat en aminoglycosiden
- verhoogde kans op bloedingen bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia³⁴ en SSRI's
- toename van nefrotoxiciteit van ciclosporine

Interactie met acetylsalicylzuur

In onderzoek is aangetoond dat ibuprofen de werking van acetylsalicylzuur tegengaat.^{35,36} Gengo onderzocht de klinische relevantie van dit gegeven voor ibuprofen.³⁷ In een groep van 28 stroke patiënten, die 27 maanden werden gevolgd, kregen ASA en ibuprofen. In het bloed werd geen plaatjesaggregatieremming gemeten, nadat de ibuprofen werd gestaakt werd wel plaatjes-aggregatieremming gemeten. 13 van de 18 patiënten (72%) bij wie metingen werden verricht had opnieuw een stroke gedurende de follow-up periode. Deze data suggereren dat er niet alleen sprake is van een in vitro effect, maar dat dit effect ook klinische relevantie heeft.

In een recent gepubliceerde studie wordt aangetoond dat niet alleen ibuprofen, maar ook indometacine en naproxen de plaatjes aggregatieremmende werking van acetylsalicylzuur remmen.³⁸ Sulindac en celecoxib deden dit niet.

In een case-control studie van Garcia-Rodriguez werd onder andere interactie met acetylsalicylzuur (ASA) bestudeerd, in dit onderzoek werden echter geen aanwijzingen voor interactie tussen veel gebruikte NSAID's en ASA gevonden.

Conclusie: Van ibuprofen, naproxen en indometacine is aangetoond dat ze de plaatjes aggregatieremmende werking van acetylsalicylzuur inhiberen.

The influence of NSAIDs on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. Beinema MJ, de Jong PH, Salden HJ, van Wijnen M, van der Meer J, Brouwers JR; Mol Diagn Ther. 2007;11(2):123-8. PMID: 17397249

OBJECTIVE: To determine the influence of NSAIDs on the international normalized ratio (INR) in patients with cytochrome P450 (CYP)-2C9 enzyme variants starting acenocoumarol (an oral coumarin) therapy during the first 7 days after total hip replacement surgery. METHODS: In this prospective study, an age-dependent protocol was used for the initiation of the acenocoumarol dose. Low-molecular-weight heparin was given for 5 days. The study included 100 patients undergoing total hip replacement surgery. After the inclusion of the last patient, polymerase chain reaction CYP2C9 mutation testing

was performed for all patients. Drug-use evaluation of NSAIDs and other potential coumarin-drug interactions was also performed. RESULTS: Eleven patients had an INR on 1 or more days >4.9. There were 52 patients who were using NSAIDs. Patients with a CYP2C9 mutation had a mean INR curve similar to patients without the mutation when NSAIDs were not coadministered. Within the group of patients heterozygous for a CYP2C9 mutation (n=30) only concomitant use of a NSAID resulted in an INR >4.9 (0% vs 38.9%, p<0.05). CONCLUSION: In the group of patients with a CYP2C9 variant (*2 or *3 alleles), only concomitant use of a NSAID resulted in INRs >4.9. The cost effectiveness of CYP2C9 screening before elective surgery has yet to be determined.

The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N; Am J Cardiol. 2008 Apr 1;101(7):1060-3. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18359332

Patients with cardiovascular disease taking aspirin and some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) appear to have increased vascular events. This study was conducted to compare the ex vivo antiplatelet effects of 6 commonly used NSAIDs and to determine whether these agents antagonize the effect of aspirin. Platelet function was assessed by Platelet Function Analyzer 100 closure time in normal subjects in a randomized, blinded, multiple-crossover study. Platelet function was measured 12 hours after the administration of each NSAID. The NSAID was then given 2 hours before aspirin 300 mg, and platelet function was reassessed 24 hours later. At 12 hours after the administration of naproxen and tiaprofenic acid, closure time was significantly prolonged, whereas the other NSAIDs did not cause significant prolongations. Compared with placebo plus aspirin, closure time was significantly reduced when ibuprofen, indomethacin, naproxen, or tiaprofenic acid was given before aspirin. In conclusion, ibuprofen, indomethacin, naproxen, and tiaprofenic acid all block the antiplatelet effect of aspirin. Sulindac and celecoxib did not demonstrate any significant antiplatelet effect or reduce the antiplatelet effect of aspirin and, therefore, of the NSAIDs evaluated may be the drugs of choice for patients requiring aspirin and NSAIDs.

Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. J Clin Pharmacol. 2008 Jan;48(1):117-22. PMID: 18094224

This study was designed to measure the magnitude and duration of inhibition of platelet aggregation following doses of aspirin or ibuprofen alone or taken in combination in a group of healthy volunteers. Ten normal volunteer subjects underwent 3 randomized treatment sessions: aspirin 325 mg alone, ibuprofen 400 mg alone, and ibuprofen 400 mg, followed by dosing with aspirin 325 mg 2 hours thereafter. In addition, a confirmatory study was performed in patients. Over 27 months, a cohort of patients treated with aspirin for secondary stroke prophylaxis while concomitantly taking a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was identified. A significant reduction was found in both the magnitude and duration of aspirin's inhibitory effect on platelet aggregation when ibuprofen was given prior to aspirin administration in normal volunteer subjects. During a 27-month period, a cohort of 28 patients took regular daily doses of ibuprofen or naproxen. Of these 28 patients, 18 returned for follow-up testing in the absence of this pharmacodynamic interaction. None of these 18 patients demonstrated inhibition of platelet aggregation while on both NSAID and aspirin; however, all showed inhibition of aggregation following discontinuation of the NSAID. Notably, 13 of these 18 patients (72%) had experienced a recurrent ischemic episode while taking aspirin and NSAIDs concomitantly. These data suggest that ibuprofen prevents the irreversible inhibition of platelet aggregation produced by aspirin needed for secondary stroke prophylaxis, and this interaction can have clinical consequences for patients taking aspirin.

Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. N Engl J Med. 2001 Dec 20;345(25):1809-17. PMID: 11752357

BACKGROUND: Patients with arthritis and vascular disease may receive both low-dose aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. We therefore investigated potential interactions between aspirin and commonly prescribed arthritis therapies METHODS: We administered the following combinations of drugs for six days: aspirin (81 mg every morning) two hours before ibuprofen (400 mg every morning) and the same medications in the reverse order; aspirin two hours before acetaminophen (1000 mg every morning) and the same medications in the reverse order; aspirin two hours before the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (25 mg every morning) and the same medications in the reverse order; enteric-coated aspirin two hours before ibuprofen (400 mg three times a day); and enteric-coated aspirin two hours before delayed-release diclofenac (75 mg twice daily) RESULTS: Serum thromboxane B(2) levels (an index of cyclooxygenase-1 activity in platelets) and platelet aggregation were maximally inhibited 24 hours after the administration of aspirin on day 6 in the subjects who took aspirin before a single daily dose of any other drug, as well as in those who took rofecoxib or acetaminophen before taking aspirin. In contrast, inhibition of serum thromboxane B(2) formation and platelet

aggregation by aspirin was blocked when a single daily dose of ibuprofen was given before aspirin, as well as when multiple daily doses of ibuprofen were given. The concomitant administration of rofecoxib, acetaminophen, or diclofenac did not affect the pharmacodynamics of aspirin. CONCLUSIONS: The concomitant administration of ibuprofen but not rofecoxib, acetaminophen, or diclofenac antagonizes the irreversible platelet inhibition induced by aspirin. Treatment with ibuprofen in patients with increased cardiovascular risk may limit the cardioprotective effects of aspirin.

Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1295-301. PMID: 15837265

OBJECTIVES: We investigated the occurrence of pharmacodynamic interaction between low-dose aspirin and naproxen. BACKGROUND: The uncertainty of cardioprotection by naproxen has encouraged its combination with aspirin in patients with arthritis and cardiovascular disease. METHODS: The incubation of washed platelets with naproxen for 5 min before the addition of aspirin reduced the irreversible inhibition of thromboxane (TX)B(2) production by aspirin. The pharmacodynamic interaction between the two drugs was then investigated in four healthy volunteers who received aspirin (100 mg daily) for 6 days and then the combination of aspirin and naproxen for further 6 days: aspirin 2 h before naproxen (500 mg, twice-daily dosing). After 14 days of washout, naproxen was given 2 h before aspirin for further 6 days. RESULTS: The inhibition of serum TXB(2) production (index of platelet cyclooxygenase [COX]-1 activity) and platelet aggregation ex vivo and urinary 11-dehydro-TXB(2) levels (index of TXB(2) biosynthesis in vivo) by aspirin alone (99 +/- 0.2%, 95 +/- 0.6%, and 81 +/- 4%, respectively) was not significantly altered by the co-administration of naproxen, given either 2 h after aspirin or in reverse order. In a second study, the concurrent administration of a single dose of aspirin and naproxen did not affect platelet TXB(2) production and aggregation at 1 h after dosing, when aspirin alone causes maximal inhibitory effect. Moreover, the rapid recovery of platelet COX-1 activity and function supports the occurrence of a pharmacodynamic interaction between naproxen and aspirin. CONCLUSIONS: Naproxen interfered with the inhibitory effect of aspirin on platelet COX-1 activity and function. This pharmacodynamic interaction might undermine the sustained inhibition of platelet COX-1 that is necessary for aspirin's cardioprotective effects.

Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? Strand V. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2138-51. PMID: 18156036

Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with increased risk of acute cardiovascular events. Only aspirin offers primary and secondary cardiovascular prophylaxis, but trials have not answered directly whether low-dose aspirin is cardioprotective with COX-2 inhibitors. A large inception cohort study showed that concomitant use of aspirin reduced risk of cardiovascular events when given with rofecoxib, celecoxib, sulindac, meloxicam, and indometacin but not when given with ibuprofen. In large trials assessing gastrointestinal safety, there were fewer gastrointestinal events in patients using both COX-2 inhibitors and aspirin than in those using non-selective NSAIDs and aspirin; significantly fewer uncomplicated upper gastrointestinal events took place in the MEDAL trial. Analysis of VIGOR and two capsule endoscopy studies showed significantly less distal gastrointestinal blood loss with COX-2 inhibitors than with non-selective NSAIDs. Endoscopy trials showed that low-dose aspirin does not diminish the gastrointestinal benefits of COX-2 inhibitors over non-selective NSAIDs. In an elderly epidemiological cohort receiving aspirin, both celecoxib and rofecoxib reduced risk of admission for gastrointestinal events. Comparison of the cardiovascular and gastrointestinal risks is difficult: likelihood and severity of cardiovascular events differ between individuals, agents, and exposure. Mortality associated with gastrointestinal events is less frequent than with cardiovascular events, but asymptomatic ulcers can result in severe complications. Data support the conclusion that COX-2 inhibitors are preferable to non-selective NSAIDs in patients with chronic pain and cardiovascular risk needing low-dose aspirin, but relative risks and benefits should be assessed individually for each patient.

4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

In de 1B-tekst worden voor de NSAID's de volgende contra-indicaties genoemd: actief ulcus pepticum en GI-bloeding. Bij de COX-2 selectieve NSAID's wordt daarnaast als contra-indicatie genoemd: congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV), aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel en/of cerebrovasculair lijden.

Het gebruik van NSAID's kan de nierperfusie verminderen. Renale prostaglandines kunnen namelijk een compenserend effect hebben bij de handhaving van de nierperfusie. Renale prostaglandine zorgen voor een dilatatie van afferente arteriolen, waardoor

de nierperfusie toeneemt. Daarom moet bij patiënten met risicofactoren voor een verminderde nierperfusie (ouderen, ondervulling, hartfalen, gebruik van ACE-remmers) de nierfunctie worden gecontroleerd na het starten van een NSAID.

4.2.4 Farmacokinetiek

- Er is een aanzienlijk verschil in plasmahalfwaardetijd tussen de verschillende NSAID's. Diclofenac en ibuprofen hebben een korte halfwaardetijd, terwijl piroxicam, etoricoxib, meloxicam en nabumeton een lange halfwaardetijd hebben.
- Celecoxib is een zwakke remmer van CYP2D6 en indometacine is een zwakke remmer van CYP2C19. Diclofenac, etoricoxib, meloxicam, ibuprofen naproxen, piroxicam en indometacine worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen. Van andere NSAID's wordt niet vermeld dat ze afhankelijk zijn van het CYP-systeem of dit systeem beïnvloeden (sulindac, nabumeton; <http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.htm>).
- Van nabumeton, naproxen, piroxicam en sulindac wordt de actieve metaboliet door de nieren uitgescheiden. De overige NSAID's worden in de lever omgezet tot inactieve metabolieten en daarna uitgescheiden als inactieve metabolieten. Mogelijk zal bij een verslechterende nierfunctie de plasmaspiegel van de actieve metaboliet van de vier genoemde geneesmiddelen stijgen, met mogelijke toename van toxiciteit.
- NSAID's (inclusief selectieve COX-2 remmers) verstoren het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese dat bij verminderde nierperfusie te sterke daling van de nierperfusie voorkomt. Alle NSAID's kunnen op deze manier een acute nierinsufficiëntie veroorzaken, met als gevolg water en zout retentie, dat zorgt voor toename van hypertensie en hartfalen. Voor alle NSAID's geldt het volgende advies (WINAp): bij creatinineklaring 10- 30 ml/min: NSAID maximaal 2 weken gebruiken, nierfunctie controleren voorafgaand aan start en 1 week na start van de NSAID. Bij creatinineklaring < 10 ml/min wordt geen advies voor NSAID's gegeven.

4.2.5 Farmacodynamiek

A. Receptorbindingsprofiel

Er zijn geen aanwijzingen dat NSAID's, naast COX-remming affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding kunnen geven tot sedatie, anticholinerge- of othostatische effecten.

B. Invloed op motoriek

In de 1B-tekst van indometacine wordt vermeld dat het de symptomen van parkinsonisme kan verergeren. Hiervan is echter geen literatuur bekend. Uit een studie blijkt dat indometacine de druk van de cerebrospinale vloeistof verlaagd, waardoor duizeligheid kan ontstaan.³⁹ In een meta-analyse naar het valrisico bij medicatiegebruik werd geen significant verhoogd risico gevonden voor NSAID's.⁴⁰

Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. Förderreuther S, Straube A. Neurology. 2000 Oct 10;55(7):1043-5. PMID: 11061268

The CSF-pressure-lowering effects of indomethacin in seven patients with idiopathic intracranial hypertension and one patient with symptomatic intracranial hypertension due to a non-space-occupying meningioma are reported. CSF opening pressure between 350 and 500 mm H₂O (mean 400 mm H₂O) was promptly reduced by 80 to 200 mm H₂O (mean reduction, 139 mm H₂O) for at least 10 minutes in all patients after IV administration of 50 mg indomethacin. Four patients had mild and transient side effects (dizziness). Indomethacin might be an alternative drug for treatment of intracranial hypertension.

Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs.

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME; J Am Geriatr Soc. 1999 Jan;47(1):40-50. PMID: 9920228

OBJECTIVES: To evaluate critically the evidence linking specific classes of cardiac and analgesic drugs to falls in older people. DESIGN: Fixed-effects meta-analysis. DATA SOURCES: English-language articles in MEDLINE (1966 - March 1996) indexed under accidents or accidental falls and aged or age factors; bibliographies of retrieved papers. STUDY SELECTION: Systematic evaluation of cardiac or analgesic drug use and any fall in people aged 60 years and older. DATA EXTRACTION: Study design, inclusion and exclusion criteria, setting, sample size, response rate, mean age, method of medication verification and fall assessment, fall definition, and the number of fallers and nonfallers taking specific classes of cardiac and analgesic drugs. RESULTS: Twenty nine studies met inclusion criteria. None were randomized controlled trials. For one or more falls, the pooled Odds Ratio (95% Confidence Interval) was 1.08 (1.02-1.16) for diuretic use, 1.06 (0.97-1.16) for thiazide diuretics, 0.90 (0.73-1.12) for loop diuretics, 0.93 (0.77-1.11) for beta-blockers, 1.16 (0.87-1.55) for centrally acting antihypertensives, 1.20 (0.92-1.58) for ACE inhibitors, 0.94 (0.77-1.14) for calcium channel blockers, 1.13 (0.95-1.36) for nitrates, 1.59 (1.02-2.48) for type Ia antiarrhythmics, and 1.22 (1.05-1.42) for digoxin use. For analgesic drugs, the pooled OR was 0.97 (0.78-1.20) for narcotic use, 1.09 (0.88-1.34) for nonnarcotic analgesic use, 1.16 (0.97-1.38) for NSAID use, and 1.12 (0.80-1.57) for aspirin use. There was no statistically significant heterogeneity of pooled odds ratios. There were no differences between the pooled odds ratios for studies with mean subject age <75 versus > or =75 years old or for studies in communities with <35% versus > or =35% fallers. In studies of the relationship between psychotropic, cardiac, or analgesic drugs and falls, subjects reporting the use of more than three or four medications of any type were at increased risk of recurrent falls. CONCLUSION: Digoxin, type IA antiarrhythmic, and diuretic use are associated weakly with falls in older adults. No association was found for the other classes of cardiac or analgesic drugs examined. The evidence to date, however, is based solely on observational data, with minimal adjustment for confounders, dosage, or duration of therapy. Older adults taking more than three or four medications were at increased risk of recurrent falls. As a result of the incidence of falls and their consequences in this population, programs designed to decrease medication use should be evaluated for their impact on fall rates.

C. *Invloed op cognitie*

De NSAID's hebben geen negatief effect op de cognitie op korte termijn. Er zijn aanwijzingen voor een positief effect op de ziekte van Alzheimer. Deze discussie wordt hier buiten beschouwing gelaten.

4.3 Ervaring

Niet-selectieve NSAID's zijn al sinds de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw op de markt. In 1985 en 1996 werden de preferentiële COX-2 remmers nabumeton en meloxicam op de markt gebracht. In 1998 en 2001 werden celecoxib en etoricoxib geregistreerd. Al deze geneesmiddelen zijn wereldwijd frequent voorgeschreven. Er is voldoende ervaring is met het gebruik van NSAID's bij kwetsbare oudere patiënten.

4.4 Gebruiksgemak

Er zijn geen relevante verschillen in het gebruiksgemak tussen de geselecteerde NSAID's.

5. Prescriptie-advies bij kwetsbare oudere patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van NSAID's door kwetsbare ouderen

NSAID's dienen bij ouderen met terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn erg gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, hartfalen en nierperfusiestoornissen met oedeem. Indien voor een NSAID moet worden gekozen zijn middelen met een korte halfwaardetijd te prefereren boven middelen met een langere halfwaardetijd. Als 1^e keus middelen zijn dan te noemen celecoxib en etoricoxib. Risicoreductie ter preventie van maagschade bij NSAID-gebruik is bij kwetsbare ouderen altijd nodig door toevoeging van een protonpompremmer.

‘NSAID'S EN KWETSBARE OUDERE PATIENTEN’: ADVIES PER GENEESMIDDEL

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/opmerking
Celecoxib	Groen	Cardiovasculair risico neemt toe bij hogere dosering en hoog-risico patiënten
Diclofenac	Wit	
Etoricoxib	Groen	
Ibuprofen	Wit	Interactie met acetosal bevattende preparaten
Indometacine	Oranje	Vanwege interactie met acetosal bevattende preparaten; frequent optreden van duizeligheid
Meloxicam	Wit	
Nabumeton	Oranje	Frequent optreden van misselijkheid
Naproxen	Oranje	Vanwege interactie met acetosal bevattende preparaten en lange halfwaardetijd
Piroxicam	Oranje	Hoog risico op gastro-intestinale complicaties
Sulindac	Wit	

6. Referenties

- (1) Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;325:619.
- (2) Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160:2093-2099.
- (3) Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2002;123:1006-1012.
- (4) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL 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*. 2000;284:1247-1255.
- (5) Singh G, Fort JG, Goldstein JL et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119:255-266.
- (6) Krueger K, Lino L, Dore R et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:315-322.
- (7) Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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*. 2007;369:465-473.
- (8) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2002;325:624.
- (9) Van der Linden MW, Van der BS, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RM. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 2008.
- (10) Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-1566.
- (11) Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991;114:257-263.
- (12) Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:1075-1078.
- (13) Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002296.
- (14) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162:169-175.
- (15) Bianchi PG, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig Liver Dis*. 2000;32:201-208.
- (16) Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104-2110.

- (17) Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum.* 2007;57:748-755.
- (18) Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998;158:1108-1112.
- (19) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-1644.
- (20) Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-1308.
- (21) Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1296-1304.
- (22) Roumie CL, Mitchel EF, Jr., Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke.* 2008;39:2037-2045.
- (23) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med.* 2003;163:481-486.
- (24) Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet.* 2004;363:1751-1756.
- (25) Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:481-489.
- (26) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation.* 2004;109:2068-2073.
- (27) Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-2113.
- (28) Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330:1366.
- (29) Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R153.
- (30) Rahme E, Pilote L, Leloir J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002;162:1111-1115.
- (31) Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002;162:1099-1104.
- (32) Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008;168:1219-1224.
- (33) Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006;1:e33.
- (34) Beinema MJ, de Jong PH, Salden HJ, van WM, van der MJ, Brouwers JR. The influence of NSAIDs on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. *Mol Diagn Ther.* 2007;11:123-128.

- (35) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817.
- (36) Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
- (37) Gengo FM, Rubin L, Robson 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*. 2008;48:117-122.
- (38) Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101:1060-1063.
- (39) Forderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. *Neurology*. 2000;55:1043-1045.
- (40) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:40-50.

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid / Effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymstelsel)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

Geneesmiddel	Celecoxib	Diclofenac	Etoricoxib	Ibuprofen	Indometacine	Meloxicam	Nabumeton	Naproxen	Piroxicam	Sulindac
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Evidence effectiviteit in algemene populatie	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Number needed to treat	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen Gastro-intestinaal*	+	0	+	0	0	0	0	0	-	0
Veiligheid, bijwerkingen Cardiovasculair*	-	-	-	-	NB	-	NB	0	NB	NB
Interactiepotentieel	Zwakke remmer CYP 2D6	Substraat van CYP 2D9	Substraat van CYP 3A4	Acetylsalicyl-zuur	=	Substraat van 3A4 en 2C9	=	=	=	=
Contra-indicaties	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Halfwaardetijd	8-12 uur	1-2 uur	22 uur	2 uur	4.5 uur	20 uur	20-30 uur (geen cumulatie)	11-15 uur	50 uur	8 uur, werkzame metaboliet 16 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Sedatieve effecte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Orthostatische effecten	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Bewegingsstoornissen	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Bloedingsrisico	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja, dosis-afhankelijk	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op cognitie	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee
Ervaring	1998	1974	2001	1969	1963	1996	1985	1974	1979	1976
Toedieningsvorm	C, openen mag	T (verpulveren mag), Z, injecties	T(verpulveren mag)	T, C, Z bruisgranulaat dragee	C (openen mag), Z, lichtgevoelig	C (openen mag), T, Z	T (verpuleren mag), disper	T, Z, niet deelbaar, niet pletbaar	C, T (verpulveren mag) Z, poeder	T, wel deelbaar, niet pletbaar
Doserings-frequentie	1-2 dd	2-3dd; geregleerde afgifte: 1dd	1 dd	3-4 dd; geregleerde afgifte: 1dd	2-3 dd	1-2 dd	1 dd	1-2 dd	1-2 dd	1-2 dd

=

: Geen verschil t.o.v. referentiegeneesmiddel

NB

: Niet beschreven

NVT

: Niet van toepassing

*

: Dosisafhankelijk

-

: Negatieve overweging binnen groep

0

: Neutraal binnen groep

+

: Positieve overweging binnen groep

C

: Capsule

T

: Tablet

Z

: Zetpil

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn twee studies verricht bij patiënten ouder dan 70 jaar, die de effectiviteit van celecoxib vergelijken met naproxen.^{1,2} Er wordt geen verschil gevonden. Ook in de algemene populatie wordt geen verschil gevonden tussen de effectiviteit van celecoxib in vergelijking met conventionele NSAID's.³⁻⁶

Conclusie: Effectiviteit van celecoxib is vergelijkbaar met niet-selectieve NSAID's.

Functional status and Health related Quality of Life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib, Lisse, J of Gerontology 2001: 3RCT's n=768, leeftijd > 70jr gem leeftijd 75jr. OA. 12 wkn. Celecoxib 1dd200mg, celecoxib 1dd400mg, naproxen 1000mg/dag, placebo. Eindpunten, functional status, HRQOL. Significante verbetering in functional status en HRQOL in celecoxib en naproxengroep, niet in placebogroep. Safety: celecoxib en placebo gelijk, naproxen hogere incidentie van GI-adverse events.

Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain, Clemett, Drugs, 2000: geen verschil in effectiviteit voor patiënten >70 jaar en jonger dan 70 jaar. (verwijzing naar abstract: Effect van celecoxib werd geëvalueerd dmv WOMAC. Resultaten van 3 studies werden gecombineerd n=956. leeftijd >70 jaar. Celecoxib 100mg en 200 mg 2 dd gaven een significante verbetering tov placebo en een vergelijkbaar resultaat met naproxen 500 mg.)

Celecoxib vs naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study; Singh, Am J Med 2006
Multicenter study n=13.274 gem leeftijd 62 jaar. Celecoxib is even effectief als diclofenac en naproxen, maar heeft minder GI bijwerkingen. Studie niet groot genoeg om uitspraak te doen over cardiovasculaire veiligheid.

Reduced incidence of gastro-duodenal ulcers with celecoxib, a novel COX2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis, Goldstein, Am J Gastro-enterology. 2001: RCT, n=537 gem leeftijd: 56,7 jr (range 23-86) OA en RA. 12 wkn. Celecoxib 2dd 200mg vs naproxen 2dd 500mg. Vergelijkbare effectiviteit, safety (endoscopisch eindpunt): celecoxib 9% ulcera vs naproxen 41% ulcera. Leeftijd geen risicofactor voor verhoogde kans op ulcus (<65jr vs >65 jr; p 0.260).

Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. P Emery Clin Ther. 2008 Jan;30(1):70-83. PMID: 18343244

N=249 leeftijd >45 jaar gemiddeld 63-65 jaar; Vergelijking diclofenac en celecoxib. Effectiviteit gelijk.

Background: The hip is the second most common large joint that is affected by osteoarthritis (OA), with prevalence ranging from 3% to 11% in patients aged ≥ 35 years. OA is often associated with significant pain, disability, and impaired quality of life. Treatment should be tailored according to the level of pain, disability, and handicap. Pharmacologic treatment options for hip OA include acetaminophen (recommended by the European League Against Rheumatism as a first-line treatment), NSAIDs such as diclofenac, and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs such as celecoxib. Objective: The purpose of this study was to determine whether celecoxib 200 mg QD is noninferior to diclofenac 50 mg TID in the treatment of OA of the hip. Methods: This was a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study conducted at 40 centers in the United Kingdom. Patients with OA flare at baseline (determined by visual analog scale [VAS] measurement of ≥ 40 to < 90 mm and patient's and physician's global assessments of arthritis ratings of "poor" or "very poor") and awaiting joint replacement surgery were randomized to receive celecoxib QD or diclofenac TID. Patients were excluded if surgery was anticipated within 8 weeks. The United Kingdom National Health Service initiatives on waiting-list times caused a reduction in the number of potential patients available for participation. Therefore, the study protocol was amended such that change from baseline to week 6 (as opposed to week 12) in the patient's assessment of arthritis pain on walking, measured by VAS (0-100 mm), was the primary outcome. Primary analysis was carried out on the evaluable population (subjects with baseline and week 6 arthritis pain on walking VAS scores and no major protocol deviations). Celecoxib was declared noninferior to diclofenac if the upper limit of the 2-sided 95% CI of the treatment difference (celecoxib vs diclofenac) in the mean change from baseline in VAS did not exceed 10 mm. Tolerability was assessed by the documentation of observed and volunteered adverse events

(AEs), physical examination findings, sitting blood pressure, and pulse at screening and at the end of the study (week 12 or early withdrawal). Results: A total of 249 patients aged ≥ 45 years were randomized to treatment. There were 126 patients in the celecoxib group and 123 patients in the diclofenac group. One patient in the celecoxib group did not receive any treatment and was excluded from analysis. Additionally, 54 patients in the celecoxib group and 45 patients in the diclofenac group discontinued treatment due to AEs and/or lack of treatment effectiveness. Therefore, 71 patients in the celecoxib group and 78 patients in the diclofenac group completed the study. No significant differences in demographic characteristics were observed between treatment groups. The mean (SD) age was 64.0 (9.0) years, 53.9% (76/141) of the patients were men and 46.1% (65/141) were women, and 99.3% (140/141) were white. At weeks 6 and 12, the patient's assessment of arthritis pain on walking (VAS) improved in both groups (-20.0 [23.6] mm in the celecoxib group and -35 [27.0] mm in the diclofenac group [mean treatment difference, 14.4 mm; 95% CI, 6.1 to 22.7]). However, treatment differences in change from baseline favored diclofenac at week 6 (14.4 mm; 95% CI, 6.1 to 22.7) and week 12 (12.2 mm; 95% CI, 2.2 to 22.1). A post hoc analysis, performed after unblinding due to an imbalance in the numbers of patients previously receiving NSAIDs, found a greater treatment difference at week 6 between celecoxib and diclofenac in arthritis pain, favoring diclofenac, in previous nonusers of NSAIDs ($n = 49$, 18.6 mm; 95% CI, 4.5 to 32.8) compared with previous NSAID users ($n = 92$, 9.5 mm; 95% CI, -0.4 to 19.3). Celecoxib and diclofenac were generally well tolerated. A similar proportion of patients in both treatment groups experienced AEs (all causality): 67/125 of celecoxib-treated patients (53.6%) compared with 66/123 of diclofenac-treated patients (53.7%). Conclusion: This study did not demonstrate noninferiority of celecoxib 200 mg QD to diclofenac 50 mg TID in treating arthritis pain in patients with OA of the hip requiring joint replacement.

Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison.

Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS; Lancet. 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11. PMID: 10609815

BACKGROUND: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit cyclo-oxygenase (COX), which leads to suppression of COX-1-mediated production of gastrointestinal-protective prostaglandins. Gastrointestinal injury is a common outcome. We compared the efficacy, safety, and tolerability of long-term therapy with celecoxib, a COX-1 sparing inhibitor of COX-2, with diclofenac, a non-specific COX inhibitor. METHODS: 655 patients with adult-onset rheumatoid arthritis of at least 6 months' duration were randomly assigned oral celecoxib 200 mg twice daily or diclofenac SR 75 mg twice daily for 24 weeks. Anti-inflammatory and analgesic activity and tolerability were assessed at baseline, every 4 weeks, and at week 24. We assessed gastrointestinal safety by upper-gastrointestinal endoscopy within 7 days of the last treatment dose at centres where the procedure was available. Analysis was by intention-to-treat. FINDINGS: 430 patients underwent endoscopy (celecoxib $n=212$, diclofenac $n=218$). The two drugs were similar in management of rheumatoid arthritis pain and inflammation. Gastrointestinal ulcers were detected endoscopically in 33 (15%) patients treated with diclofenac and in eight (4%) in the celecoxib group ($p<0.001$). The rate of withdrawal for any gastrointestinal-related adverse event, most commonly abdominal pain, diarrhoea, and dyspepsia, was nearly three times higher in the diclofenac-treated group than in the celecoxib group (16 vs 6%; $p<0.001$). INTERPRETATION: Celecoxib showed sustained anti-inflammatory and analgesic activity similar to diclofenac, with a lower frequency of upper gastrointestinal ulceration or gastrointestinal adverse events, and tolerability was better.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport. Er wordt voor celecoxib een vergelijkbare effectiviteit met naproxen en diclofenac beschreven. Minder gastro-intestinale complicaties (significant indien patiënten geen acetylsalicylzuur gebruiken) maar meer cutane bijwerkingen.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In een studie, die werd verricht bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar) wordt gekeken naar de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib.^{3,7} Er wordt vergeleken tussen celecoxib, rofecoxib, klassieke NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen), diclofenac plus misoprostol en placebo. Eindpunt in deze studie was het aantal ziekenhuisopnames voor gastro-intestinale problemen. Rate ratio voor niet-selectieve NSAID's versus celecoxib was 4.4 (2.3 - 8.5).

Andere studies die in de algemene populatie werden verricht, laten ook een significante afname van het aantal gastro-intestinale complicaties zien.^{4,6,8}

Conclusie: Celecoxib veroorzaakt minder gastro-intestinale bijwerkingen dan niet-selectieve NSAID's.

Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Mamdani, BMJ, 2002 PMID: 12242172

OBJECTIVE: To compare rates of upper gastrointestinal haemorrhage among elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 (COX 2) inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). DESIGN: Observational cohort study. SETTING: Administrative data from Ontario, Canada, used from 17 April 2000 to 31 March 2001 to identify population based, NSAID-naïve cohorts of patients. PATIENTS: Subjects aged > or =66 years who started taking non-selective NSAIDs (n=5391), diclofenac plus misoprostol (n=5087), rofecoxib (n=14 583), or celecoxib (n=18 908) and a randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n=100 000). MAIN OUTCOME MEASURES: Rate ratios of hospital admission for upper gastrointestinal haemorrhage in each drug cohort with adjustment for potential confounders. RESULTS: Relative to controls, the multivariate model revealed an increased short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for users of non-selective NSAIDs (adjusted rate ratio 4.0 (95% confidence intervals 2.3 to 6.9)), diclofenac plus misoprostol (3.0 (1.7 to 5.6)), and rofecoxib (1.9 (1.3 to 2.8)) but not celecoxib (1.0 (0.7 to 1.6)). Relative to celecoxib, significantly higher risks of upper gastrointestinal haemorrhage were observed for non-selective NSAIDs (4.4 (2.3 to 8.5)), diclofenac plus misoprostol (3.2 (1.6 to 6.5)), and rofecoxib (1.9 (1.2 to 2.8)). Relative to rofecoxib, non-selective NSAID users were at significantly higher risk of upper gastrointestinal haemorrhage (1.9 (1.0 to 3.5)). CONCLUSIONS: This population based observational study found a lower short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for selective COX-2 inhibitors compared with non-selective NSAIDs.

Celecoxib vs naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study; Singh, Am J Med 2006

Multicenter study n=13.274 gem leeftijd 62 jaar. Celecoxib is even effectief als diclofenac en naproxen, maar heeft minder GI bijwerkingen. Studie niet groot genoeg om uitspraak te doen over cardiovasculaire veiligheid.

Gastro-intestinal toxicity with celecoxib vs NSAID's for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study: a RCT Silverstein, JAMA, 2000:

RCT, n=8057 leeftijd >18 jr, gem 60,6 jr. OA en RA. 6mnd. Celecoxib 2dd400mg vs ibuprofen 3dd800mg vs diclofenac 2dd75mg. Resultaten: Incidentie ulcera in celecoxib groep 2.08% (terwijl 3.54% in NSAID-groep; p 0.02). Verschil is het meest duidelijk in patiënten die geen aspirine gebruiken. Aspirine verhoogt de incidentie van GI-complicaties. Geen vergelijking tussen leeftijdsgroepen.

Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Emery P, Lancet. 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11 PMID: 10609815

N=655; gem leeftijd 55 jaar; patiënten met RA; behandeling met celecoxib 2dd 200 mg of diclofenac 2dd SR 75 mg gedurende 24 weken. FINDINGS: 430 patients underwent endoscopy (binnen 7 dagen na eind therapie) (celecoxib n=212, diclofenac n=218). The two drugs were similar in management of rheumatoid arthritis pain and inflammation. Gastrointestinal ulcers were detected endoscopically in 33 (15%) patients treated with diclofenac and in eight (4%) in the celecoxib group (p<0.001). The rate of withdrawal for any gastrointestinal-related adverse event, most commonly abdominal pain, diarrhoea, and dyspepsia, was nearly three times higher in the diclofenac-treated group than in the celecoxib group (16 vs 6%; p<0.001).

INTERPRETATION: Celecoxib showed sustained anti-inflammatory and analgesic activity similar to diclofenac, with a lower frequency of upper gastrointestinal ulceration or gastrointestinal adverse events, and tolerability was better.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een systematic review van McGettigann in de JAMA werden 23 studies gebruikt om het cardiovasculaire risico van selectieve en niet-selectieve NSAID's te bepalen.⁹ Geconcludeerd werd dat er geen verhoogd risico van celecoxib was.

Er zijn enkele studies verricht bij ouderen, deze laten geen verhoogd cardiovasculair risico zien van celecoxib bij ouderen. Een cohortstudie van Mamdani bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar toonde aan dat het relatief risico op hartfalen van celecoxibgebruikers gelijk was aan placebo.¹⁰ Terwijl de niet-selectieve NSAID's een odds ratio van 1.4 hadden. In een vergelijkbaar cohort werd geen verschil in het aantal myocardinfarcten gevonden.¹¹ In een case-control studie van Solomon met patiënten met een gemiddelde leeftijd van 80 jaar werden 10.895 cases met een myocardinfarct geïdentificeerd.¹² Er werd een duidelijk verhoogd risico op acuut myocard infarct gezien van rofecoxib (tov celecoxib), dit verhoogde risico is niet aangetoond voor celecoxib.

In de algemene populatie werden twee studies verricht waar celecoxib werd gebruikt ter preventie van coloncarinomen (APS en PreSAP). Solomon beschreef de gecombineerde resultaten van deze studies.¹³ In deze studie heeft de celecoxib-groep een verhoogd cardiovasculair risico. In een andere studie in de algemene populatie wordt geen verhoogd cardiovasculair risico voor celecoxib aangetoond.¹⁴ Recent verscheen een overzicht van Solomon waarin werd gekeken naar de invloed van de dosering van celecoxib op het cardiovasculair risicoprofiel.¹⁵ De conclusie is gebaseerd op 16.070 patiëntjaren verdeeld over verschillende doseerschema's (gemiddelde leeftijd 64 jaar, oudere patiënten geïnccludeerd). Geconcludeerd werd dat het cardiovasculair risico toeneemt bij hogere dosering ($p=0.0005$) en bij hoog-risico patiënten ($p=0.034$). Het risico was het laagst voor patiënten met 1 maal per dag 400 mg celecoxib (hazard ratio, 1.1; 95% BI, 0.6 - 2.0), intermediair risico voor 2 maal per dag 200 mg (hazard ratio, 1.8; 95% BI, 1.1 - 3.1) en het hoogste risico voor 2 maal per dag 400 mg (hazard ratio, 3.1; 95% BI, 1.5 - 6.1).

Conclusie: Voor celecoxib in lage dosering is een verhoogd cardiovasculair risico bij ouderen niet aangetoond. Er is angetoond dat het cardiovasculair risico toeneemt bij hogere dosering.

Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase; a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of COX2 McGettigann. Jama 2006

Systematic review: 23 studies. Celecoxib in normale dosering verhoogd het CV-risico niet, geen protectief effect van naproxen gevonden, misschien toch verhoogd risico bij diclofenac. Geen informatie over leeftijd.

Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population based cohort study; Mamdani, 2004, Lancet

Cohort study: Gem. leeftijd 75 jaar; rofecoxib $n=14.583$, celecoxib $n=18.908$ non-selectieve NSAID's $n=5391$; controles $n=100.000$ Eindpunt: Aantal ziekenhuisopnames tgv hartfalen bij celecoxibgebruikers gelijk aan non-users (OR 1.0) Rofecoxib (OR 1.8) nonselective NSAID's (OR1.4). (onduidelijk welke nonselective NSAID's)

Effect of selective COX-2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly Mamdani, Arch Intern Med 2003

Retrospectief cohort studie: Leeftijd >66 jaar. celecoxib $n=15271$, rofecoxib $n=12156$, naproxen $n=5669$, nonnaproxen NSAID $n=33868$, controls $n=100.000$. Er wordt geen verschil in myocardinfarcten gevonden tussen de groepen. Ook geen beschermend effect van naproxen.

Relationship between selective COX-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults; Solomon;

Circulation 2004

Case-control studie. 10895 cases. Leeftijd 65 jaar en ouder, gemiddelde leeftijd 80 jaar. Duidelijk verhoogd risico op AMI van rofecoxib (tov celecoxib), niet aangetoond voor celecoxib.

Effects of Celecoxib on Cardiovascular Events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas, Solomon, Circulation 2006

BACKGROUND: Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors have been shown to reduce colorectal adenomas but have been associated with increased cardiovascular risk. METHODS AND RESULTS: The Adenoma Prevention With Celecoxib (APC) trial studied celecoxib 200 mg twice daily and 400 mg twice daily and the Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps (PreSAP) trial used 400 mg once daily to test the efficacy and safety of celecoxib against placebo in reducing colorectal adenoma recurrence after polypectomy. An independent safety committee for both studies adjudicated and categorized serious cardiovascular events and then combined individual patient data from these long-term trials to improve the estimate of the cardiovascular risk and blood pressure changes associated with celecoxib compared with placebo. For adjudicated cardiovascular events, 77% and 54% in APC and PreSAP, respectively, had 37 months of follow-up. For APC and PreSAP combined, 83 patients experienced cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or heart failure. The hazard ratio for this prespecified composite end point was 2.6 (95% confidence interval [CI], 1.1 to 6.1) in patients taking 200 mg twice daily, 3.4 (95% CI, 1.5 to 7.9) in patients taking 400 mg twice daily in APC, and 1.3 (95% CI, 0.6 to 2.6) in patients taking 400 mg once daily in PreSAP (P for heterogeneity = 0.13 comparing the combined doses in APC with the dose in PreSAP). The overall hazard ratio for this composite end point was 1.9 (95% CI, 1.1 to 3.1). Both dose groups in APC showed significant systolic blood pressure elevations at 1 and 3 years (200 mg twice daily: 1 year, 2.0 mm Hg; 3 years, 2.6 mm Hg; 400 mg twice daily: 1 year, 2.9 mm Hg; 3 years, 5.2 mm Hg); however, the 400 mg once daily group in PreSAP did not ($P=0.0001$ between studies). CONCLUSIONS: Celecoxib at 200 or 400 mg twice daily or 400 mg once daily showed a nearly 2-fold-increased cardiovascular risk. The trend for a dose-related increase in cardiovascular events and blood pressure raises the possibility that lower doses or other dose intervals may be associated with less cardiovascular risk.

Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Circulation. 2008 Apr 22;117(16):2104-13. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378608

BACKGROUND: Observational studies and randomized trials have reported increased cardiovascular risk associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Prior placebo-controlled randomized studies had limited ability to assess the relationship of either celecoxib dose or pretreatment cardiovascular status to risk associated with celecoxib. Our aim was to assess the cardiovascular risk associated with celecoxib in 3 dose regimens and to assess the relationship between baseline cardiovascular risk and effect of celecoxib on cardiovascular events. METHODS AND RESULTS: We performed a patient-level pooled analysis of adjudicated data from 7950 patients in 6 placebo-controlled trials comparing celecoxib with placebo for conditions other than arthritis with a planned follow-up of at least 3 years. Patients were administered celecoxib in 3 dose regimens: 400 mg QD, 200 mg BID, or 400 mg BID. From the pooled data, we calculated a hazard ratio for all dose regimens combined and individual hazard ratios for each dose regimen and examined whether celecoxib-related risk was associated with baseline cardiovascular risk. The primary end point was the combination of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, or thromboembolic event. With 16,070 patient-years of follow-up, the hazard ratio for the composite end point combining the tested doses was 1.6 (95% CI, 1.1 to 2.3). The risk, which increased with dose regimen ($P=0.0005$), was lowest for the 400-mg-QD dose (hazard ratio, 1.1; 95% CI, 0.6 to 2.0), intermediate for the 200-mg-BID dose (hazard ratio, 1.8; 95% CI, 1.1 to 3.1), and highest for the 400-mg-BID dose (hazard ratio, 3.1; 95% CI, 1.5 to 6.1). Patients at highest baseline risk demonstrated disproportionately greater risk of celecoxib-related adverse events (P for interaction=0.034). CONCLUSIONS: We observed evidence of differential cardiovascular risk as a function of celecoxib dose regimen and baseline cardiovascular risk. By further clarifying the extent of celecoxib-related cardiovascular risk, these findings may help guide treatment decisions for patients who derive clinical benefit from selective cyclooxygenase-2 inhibition.

Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. White WB, Faich G, Whelton A; Am J Cardiol. 2002 Feb 15;89(4):425-30 PMID: 11835924
Gem leeftijd: 60 jaar. $N = 3,987$ (celecoxib 2dd 400 mg; 2,320 person-years of exposure) en $n=3,981$ persons (ibuprofen 3dd 800 mg of diclofenac 2dd 75 mg; 2,203 person-years). Separate analyses were performed for all patients and those not taking ASA. The incidences of serious CV thromboembolic events (myocardial infarction, stroke, CV deaths, and peripheral events) were similar, and not significantly different, between celecoxib and NSAID comparators (combined or individually) for all patients as well as the subgroup of patients not taking ASA. This observation was true both for all serious CV thromboembolic events, as well as for individual events. No increase in myocardial infarction was apparent, even in patients not taking ASA who

were candidates for secondary prophylaxis for myocardial infarction. The relative risks for celecoxib versus NSAIDs for serious CV thromboembolic events were 1.1 for all patients and 1.1 for the subgroup of patients not taking ASA (95% confidence interval 0.7 to 1.6 and 0.6 to 1.9, respectively). In addition, the incidences of adverse CV events such as hypertension, edema, and congestive heart failure were similar to, or significantly lower than, NSAID comparators regardless of the use of ASA. Thus, these analyses demonstrate no increased risk of serious CV thromboembolic events associated with celecoxib compared with conventional NSAIDs and therefore do not support the hypothesis of a class adverse effect of cyclo-oxygenase 2 specific inhibitors on the CV system.

Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R; Cross Trial Safety Assessment Group. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2104-13. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378608

BACKGROUND: Observational studies and randomized trials have reported increased cardiovascular risk associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Prior placebo-controlled randomized studies had limited ability to assess the relationship of either celecoxib dose or pretreatment cardiovascular status to risk associated with celecoxib. Our aim was to assess the cardiovascular risk associated with celecoxib in 3 dose regimens and to assess the relationship between baseline cardiovascular risk and effect of celecoxib on cardiovascular events. **METHODS AND RESULTS:** We performed a patient-level pooled analysis of adjudicated data from 7950 patients in 6 placebo-controlled trials comparing celecoxib with placebo for conditions other than arthritis with a planned follow-up of at least 3 years. Patients were administered celecoxib in 3 dose regimens: 400 mg QD, 200 mg BID, or 400 mg BID. From the pooled data, we calculated a hazard ratio for all dose regimens combined and individual hazard ratios for each dose regimen and examined whether celecoxib-related risk was associated with baseline cardiovascular risk. The primary end point was the combination of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, or thromboembolic event. With 16,070 patient-years of follow-up, the hazard ratio for the composite end point combining the tested doses was 1.6 (95% CI, 1.1 to 2.3). The risk, which increased with dose regimen ($P=0.0005$), was lowest for the 400-mg-QD dose (hazard ratio, 1.1; 95% CI, 0.6 to 2.0), intermediate for the 200-mg-BID dose (hazard ratio, 1.8; 95% CI, 1.1 to 3.1), and highest for the 400-mg-BID dose (hazard ratio, 3.1; 95% CI, 1.5 to 6.1). Patients at highest baseline risk demonstrated disproportionately greater risk of celecoxib-related adverse events (P for interaction=0.034). **CONCLUSIONS:** We observed evidence of differential cardiovascular risk as a function of celecoxib dose regimen and baseline cardiovascular risk. By further clarifying the extent of celecoxib-related cardiovascular risk, these findings may help guide treatment decisions for patients who derive clinical benefit from selective cyclooxygenase-2 inhibition.

Renale bijwerkingen

Van de studies die zijn verricht bij ouderen naar het effect van COX-2 selectieve NSAID's en niet-selectieve NSAID's op de nierfunctie vinden er drie geen effect op de nierfunctie.¹⁶⁻¹⁸ Echter in de studie van Schwartz ($n=29$, leeftijd 65-80 jaar) wordt gesuggereerd dat door specifieke COX-2 inhibitie de renale hemodynamische functies behouden blijven bij gezonde ouderen.¹⁹

Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly Whelton A.; *Archives of internal medicine* 2000;160 (10): 1465-70; PMID 10826459

$N=76$ (60-81 jr). Geen significant verschil op de nierfunctie. COX-2 inhibitors verschillen weinig-niet van niet selectieve NSAID's in het effect op belangrijke parameters van de nierfunctie.

COX-2 inhibitors spelen waarschijnlijk een belangrijke rol als modulators van de renale functie in de klinische situatie (afname effectief circulerend bloedvolume; hartfalen). Eerdere speculaties dat COX-2 inhibitors mogelijk meer nierfunctie-sparend zijn dan niet-selectieve NSAID's komt niet overeen met de klinische bevindingen.

Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Swan SK, *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):1-9. PMID:10877734

$N=75$ leeftijd 60-80 jaar. De effecten van COX-2 inhibitie op de renale functie zijn gelijk aan de niet selectieve NSAID's.

Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Murray MD, *Am J Med Sci*. 1995 Nov;310(5):188-97. PMID: 7485222

$N=29$; leeftijd: >65 jaar. NSAIDs hebben geen invloed op eGFR, behalve wanneer er andere risicofactoren aanwezig zijn, bijv. bestaande nierinsufficiëntie.

Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects, Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Journal of clinical pharmacology YR: 2002 VL: 42 NO: 9 PG: 985-94 PUBMED 12211224 XR: EMBASE 2002303072

Gem lft=68 jaar, celecoxib (200) vs diclofenac (50) elke groep N=12. geen verschil in bloeddruk. Geen significant verschil van drug effect op RAAS, inuline klaring en renale marker eiwitten.

Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet

Schwartz JJ, Clinical pharmacology and therapeutics 2002;72(1): 50-61; PMID 12152004.

N=29, celecoxib vs naproxen op renale functie. Mogelijk renale hemodynamische functie besparing mbv COX2 itt naproxen significant verschil (P=0,004).

COX-2 specifieke inhibitie in gezonde ouderen (65-80 jaar) behouden de renale hemodynamische functie, echter het effect op natrium excretie als prostaglandine E₂ en 6-keto-prostaglandine F_{1x} excretie blijkt hetzelfde te zijn als bij de niet-specifieke cyclooxygenase inhibitors zoals naproxen.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Celecoxib is een zwakke remmer van CYP2D6 (mogelijk verhoogde spiegels van TCA's en SSRI's, neuroleptica en anti-aritmica); Zwakke CYP2C9-metaboliseerders dienen voorzichtig behandeld te worden. De klinische relevantie van deze *in vitro* bevinding is onbekend.; mogelijk remming 2C19 (citalopram, diazepam, imipramine); verhoging spiegel van lithium.
- Bij gelijktijdig gebruik met coumarinederivaten kan de protrombinetijd verlengd zijn; aangezien ernstige - soms fatale - bloedingen zijn opgetreden (m.n. bij ouderen) dient de protrombinetijd (INR) te worden gecontroleerd.
- Prostaglandinesynthetaseremmers kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen verminderen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. ouderen of gedehydrateerde patiënten) neemt het risico op - meestal reversibele - nierinsufficiënte toe bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer of type 1 angiotensine II-antagonist (AT₁-antagonist). Voorzichtigheid geboden bij de combinatie met diuretica of bij wie risico op hypovolemie bestaat.
- Het risico op gastro-intestinale complicaties, zoals ulcera, is verhoogd bij gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses voor cardiovasculaire profylaxe).
- Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine of tacrolimus de nierfunctie controleren.
- Het gelijktijdig gebruiken van CYP2C9-inductoren als rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaspiegel van celecoxib verlagen. Fluconazol is remmer CYP2C9 → dosering celecoxib met helft verlagen.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - DIURETICA + NSAID'S
 - LITHIUM + NSAID'S
 - METHOTREXAAT + NSAID'S
 - BETABLOKKERS + NSAID'S
 - RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding. Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rhinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers. Inflammatoire darmaandoeningen. Ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh-score ≥ 10). Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.). Congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV). Aangeetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel en/of cerebrovasculair lijden. Overgevoeligheid voor sulfonamiden.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-12 uur, eliminatie voornamelijk door metabolisme in de lever (hydroxylering, oxidatie en enige mate glucuronidering). Minder dan 1% van de dosering wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Tot de leeftijd van 75 jaar wordt geen verandering in de farmacokinetiek waargenomen.²⁰

In de 1B-tekst staat vermeld dat bij vrouwelijke patiënten ouder dan 65 jaar de plasmaconcentratie van celecoxib ongeveer 100% verhoogd is.

Influence of age and CYP2C9 genotype on the steady state disposition of diclofenac and celecoxib, Brenner, 2003.

Geen invloed van leeftijd op farmacokinetiek (dit geldt voor patiënten tot 75 jaar. Daarboven mogelijk wel verandering.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ervaring van celecoxib bij patiënten met gestoorde nierfunctie is beperkt. Door het gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers kan de nierfunctie verslechteren (in onderzoek zijn renale effecten van celecoxib gelijk aan niet-selectieve NSAID's). Celecoxib is gecontraïndiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

In de 1B-tekst staat dat celecoxib slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken; theoretisch zou dit een verhoogd valrisico veroorzaken. Er zijn echter geen studies die dit bevestigen en ervaring in de klinische praktijk laat geen sedatieve effecten van celecoxib zien.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Bij met name oudere patiënten die tegelijkertijd celecoxib en warfarine gebruikten, zijn bloedingen in combinatie met een verlengde protrombinetijd gerapporteerd, waarvan sommige een fatale afloop. INR nauwlettend in de gaten houden. In een studie met 361 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 80 jaar werd geconcludeerd dat patiënten die celecoxib gebruiken in combinatie met warfarine een verhoogd bloedingsrisico hebben, deze verhoging van het risico is echter vergelijkbaar met andere NSAID's.²¹ Geen effect op bloedplaatjesaggregatie.

Risk of upper GI hemorrhage in warfarin users treated with non-selective NSAID or COX-2 inhibitors. Battistella, Archives of Internal Medicine, 2005
nested case-control studie, n= 361. ptn >66 jr. gem lft 80 jr. Vraagstelling: hebben ptn met warfarine gebruik verhoogde kans op GI-bloedingen bij gebruik celecoxib? → ja, maar gelijk aan gebruik van andere NSAID's.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee (de hypothese dat celecoxib het risico op de ziekte van Alzheimer zou reduceren is niet bewezen).

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Celecoxib geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen en zelden smaakverandering, waardoor voedselinname kan afnemen.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja (indicaties: artrose, reumatoïde arthritis en spondylitis ankylopoetica)

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Celecoxib is sinds 1998 internationaal op de markt gebracht.

7400 patiënten zijn in onderzoeksverband behandeld (2300 > 1 jaar); postmarketing surveillance: >70 miljoen patiënten.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

De gebruikelijke aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags of in twee doses verdeeld over de dag.

Indien nodig kan de dosering daarna worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ouderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg.

Bloedspiegelmonitoring niet noodzakelijk.

Toedieningsvorm

Capsule (hard); Deelbaar: nee; pletbaar: ja; innemen met voeding (volgens 1B-tekst hoeft dit niet).

Referenties

- (1) Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs*. 2000;59:957-980.
- (2) Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M167-M175.
- (3) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1019-1027.
- (4) Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*. 1999;354:2106-2111.
- (5) Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin Ther*. 2008;30:70-83.
- (6) Singh G, Fort JG, Goldstein JL et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119:255-266.
- (7) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2002;325:624.
- (8) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL 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*. 2000;284:1247-1255.
- (9) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296:1633-1644.
- (10) Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363:1751-1756.
- (11) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-486.

- (12) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-2073.
- (13) Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006;114:1028-1035.
- (14) White WB, Faich G, Whelton A et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol*. 2002;89:425-430.
- (15) Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008;117:2104-2113.
- (16) Murray MD, Black PK, Kuzmik DD et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci*. 1995;310:188-197.
- (17) Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:1-9.
- (18) Whelton A, Schulman G, Wallemark C et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160:1465-1470.
- (19) Schwartz JJ, Vandormael K, Malice MP et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:50-61.
- (20) Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:283-292.
- (21) Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005;165:189-192.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Bij kwetsbare ouderen kan er geen onderscheid gemaakt worden tussen de effectiviteit van de verschillende NSAID's. (CFH-rapport prostaglandinesynthetase-remmers). Twee onderzoeken vergelijken de effectiviteit van diclofenac en naproxen in de algemene populatie. Er werd geen significant verschil gevonden.^{1, 2} Ook in een onderzoek bij patiënten ouder dan 65 jaar werd geen verschil in effectiviteit van verschillende NSAID's, waaronder diclofenac gevonden.³

Efficacy of diclofenac in osteoarthritis, experience in the United States. JR Ward, The American Journal of Medicine. PMID: 3518434

The role of diclofenac sodium in patients with symptomatic osteoarthritis of the hip or knee has been evaluated in five prospective, randomized, double-blind, controlled trials with placebo, aspirin, and naproxen conducted in the United States. The objectives were to evaluate efficacy, tolerability, and safety. In these trials, diclofenac, 100 or 150 mg daily, was more effective than aspirin, 2.4 or 3.6 g daily, and as effective as naproxen, 500 mg daily. In individual trials, there were no statistically significant differences in the incidence of adverse effects between treatment groups. For all trials combined, the dropout rate due to adverse effects was similar for each treatment group. The dropout rate because of an unsatisfactory response was lowest for patients treated with diclofenac.

Celecoxib vs naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study; Singh, Am J Med 2006

Multicenter study n=13.274 gem leeftijd 62 jaar. Celecoxib is even effectief als diclofenac en naproxen, maar heeft minder GI bijwerkingen. Studie niet groot genoeg om uitspraak te doen over cardiovasculaire veiligheid. Geeft in discussie een overzicht van discussie rondom CV risico, benoemt hierbij verschillen tussen VIGOR, SUCCESS, TARGET en CLASS-trials

Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen ibuprofen and piroxicam in the elderly, J. Morgan. The American Journal of Medicine, 1993. PMID: 8356998

In a randomized, open-label, controlled, multicenter, 12-week study, the efficacy and safety of nabumetone (1,000-2,000 mg/day) versus diclofenac (100-200 mg/day), naproxen (500-1,500 mg/day), ibuprofen (1,200-3,200 mg/day), or piroxicam (10-20 mg/day) were evaluated in patients with osteoarthritis (OA) or rheumatoid arthritis (RA). The results in elderly patients (> or = 65 years of age) are presented. Nabumetone was as effective as the comparator nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of elderly OA and RA patients. Ibuprofen and diclofenac caused significantly ($p < 0.05$) more abdominal pain than nabumetone (8.5%, 13.1%, and 4.1%, respectively). The frequency of abdominal pain was dose related for all NSAIDs except nabumetone. Diarrhea was reported by significantly ($p < 0.02$) more nabumetone-treated (6.6%) than ibuprofen-treated (0.9%) elderly patients, but the incidence of diarrhea was not dose related. There were no clinically significant changes in renal function with nabumetone or the comparator NSAIDs. A significant change in hepatic enzymes occurred in elderly patients treated with diclofenac (3.3%), which was different than for patients treated with nabumetone ($p < 0.04$), naproxen ($p < 0.06$), or ibuprofen ($p < 0.06$). With regard to withdrawals for adverse events, more ($p < 0.04$) piroxicam-treated patients (4.9%) withdrew than nabumetone-treated patients (1%). In addition, doubling the dose of nabumetone from 1,000 mg/day to 2,000 mg/day did not result in a proportional increase in adverse events. However, with the comparator NSAIDs, proportional increases in adverse events occurred with increased dose. Finally, the efficacy and safety of nabumetone in elderly patients were similar to the efficacy and safety observed in nonelderly patients.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Bij ouderen is extra voorzichtigheid bij het gebruik van NSAID's op zijn plaats, niet alleen omdat bij hen gastro-intestinale bijwerkingen vaak voorkomen, maar ook omdat zij als gevolg van renale bijwerkingen een grotere kans op hartfalen hebben. Langdurig gebruik van deze middelen moet daarom bij oudere patiënten worden ontraden.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er is weinig gerandomiseerd onderzoek verricht in oudere populatie, wel is er een grote observationele cohortstudie onder ouderen verricht door Mamdani et al.⁴ Alle patiënten waren minimaal 66 jaar oud en de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 75 jaar. Gebruikers van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen), diclofenac/misoprostol, celecoxib en rofecoxib werden vergeleken met controles die geen NSAID gebruikten, met een follow-up van drie tot zes maanden. Het aantal opnamen door gastro-intestinale problemen per 1.000 persoonsjaren bedroeg 2.2 voor controles, 3.6 voor celecoxib, 7.3 voor rofecoxib, 9.6 voor diclofenac/misoprostol en 12.6 voor niet-selectieve NSAID's. Een recent verschenen case control studie (n = 485.059) van van der Linden et al naar de gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's van zowel niet-selectieve als COX-2 selectieve NSAID's concluderen dat in beide groepen het cardiovasculaire risico vergelijkbaar is.⁵ Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen is echter wel groter voor naproxen en diclofenac.

Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. BMJ. 2002 Sep 21;325(7365):624. PMID: 12242172

OBJECTIVE: To compare rates of upper gastrointestinal haemorrhage among elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 (COX 2) inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). DESIGN: Observational cohort study. SETTING: Administrative data from Ontario, Canada, used from 17 April 2000 to 31 March 2001 to identify population based, NSAID-naïve cohorts of patients. PATIENTS: Subjects aged > or =66 years who started taking non-selective NSAIDs (n=5391), diclofenac plus misoprostol (n=5087), rofecoxib (n=14 583), or celecoxib (n=18 908) and a randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n=100 000). MAIN OUTCOME MEASURES: Rate ratios of hospital admission for upper gastrointestinal haemorrhage in each drug cohort with adjustment for potential confounders. RESULTS: Relative to controls, the multivariate model revealed an increased short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for users of non-selective NSAIDs (adjusted rate ratio 4.0 (95% confidence intervals 2.3 to 6.9)), diclofenac plus misoprostol (3.0 (1.7 to 5.6)), and rofecoxib (1.9 (1.3 to 2.8)) but not celecoxib (1.0 (0.7 to 1.6)). Relative to celecoxib, significantly higher risks of upper gastrointestinal haemorrhage were observed for non-selective NSAIDs (4.4 (2.3 to 8.5)), diclofenac plus misoprostol (3.2 (1.6 to 6.5)), and rofecoxib (1.9 (1.2 to 2.8)). Relative to rofecoxib, non-selective NSAID users were at significantly higher risk of upper gastrointestinal haemorrhage (1.9 (1.0 to 3.5)). CONCLUSIONS: This population based observational study found a lower short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for selective COX-2 inhibitors compared with non-selective NSAIDs.

The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs. Van der Linden MW, Van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RM; Ann Rheum Dis. 2008 May 21. PMID: 18495734

OBJECTIVE: To simultaneously assess cardiovascular (CV) and gastrointestinal (GI) risk with tNSAIDs and coxibs.

METHODS: Using the PHARMO Record Linkage System, including drug-dispensing and hospitalization data of >2 million residents of the Netherlands, subjects with first hospitalization for Acute Myocardial Infarction (AMI), CV and GI events were identified. Use of COX-2-inhibitors (coxibs) and traditional non-selective NSAIDs (tNSAIDs) was classified into remote, recent and current. Cases were matched to controls in a 1 to 4 ratio on age and event date. Multivariate analyses adjusted for gender, history of hospitalizations and medications. **RESULTS:** Compared to remote use, AMI risk was increased among current users of coxibs combined (adjusted OR 1.73, 95% confidence interval 1.37-2.19) and tNSAIDs combined (1.41, 1.23-1.61). AMI risk with celecoxib (2.53, 1.53-4.18), rofecoxib (1.60, 1.22-2.10), ibuprofen (1.21, 1.19-2.05) and diclofenac (1.51, 1.22-1.87) was significantly increased. CV Risk with current use of individual coxibs and tNSAIDs was significantly increased (OR from 1.17 to 1.64), as was GI risk with current use of rofecoxib (1.99, 1.51-2.63), naproxen (4.44, 3.36-5.86), ibuprofen (1.90, 1.40-2.58), diclofenac (4.77, 3.94-5.76), other tNSAIDs (2.59, 2.08-3.21), but not celecoxib (1.36, 0.70-2.66). Compared to current use of celecoxib, AMI and CV risk was significantly decreased with current use of naproxen (0.48, 0.26-0.87) only. GI risk was increased with current naproxen (3.26, 1.59-6.70) and diclofenac (3.50, 1.76-6.98). **CONCLUSIONS:** AMI and CV risk was similarly increased with individual coxibs and tNSAIDs whereas GI risk was found greater with naproxen and diclofenac. Residual confounding and "channelling" can not be excluded.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een grote case-control studie van Hippiusley-Cox worden aanwijzingen gevonden dat niet alleen COX-2 selectieve NSAID's, maar ook niet-selectieve NSAID's een verhoogd risico op myocardinfarct geven.⁶ Deze studie beschrijft een significant verhoogd risico op een myocardinfarct bij gebruik van rofecoxib (adjusted OR 1.32) (inmiddels niet meer op de markt), diclofenac (adjusted OR 1.55), ibuprofen (adjusted OR 1.24). In 2006 verscheen een meta-analyse waarin het risico op myocardinfarct specifiek bij het gebruik van niet-selectieve NSAID's wordt onderzocht.⁷ Uit deze studie komt naar voren dat niet-selectieve NSAID's als groep zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een acuut myocardinfarct (RR 1.19, 95% BI 1.08 - 1.31). Het relatieve risico voor diclofenac in deze studie was 1.38, 95% BI 1.22-1.57 en voor ibuprofen 1.11, 95% BI 1.06 - 1.17.

Een Nederlands onderzoek wijst uit dat de kans op een niet-bloedig CVA voor rofecoxib en naproxen groter is dan voor diclofenac en ibuprofen.⁸

Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. Hippiusley-Cox J, Coupland C. BMJ. 2005 Jun 11;330(7504):1366. PMID: 15947398

AIMS: To determine the comparative risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in primary care between 2000 and 2004; to determine these risks in patients with and without pre-existing coronary heart disease and in those taking and not taking aspirin. **DESIGN:** Nested case-control study. **SETTING:** 367 general practices contributing to the UK QRESEARCH database and spread throughout every strategic health authority and health board in England, Wales, and Scotland. **SUBJECTS:** 9218 cases with a first ever diagnosis of myocardial infarction during the four year study period; 86 349 controls matched for age, calendar year, sex, and practice. **OUTCOME MEASURES:** Unadjusted and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for myocardial infarction associated with rofecoxib, celecoxib, naproxen, ibuprofen, diclofenac, and other selective and non-selective NSAIDs. Odds ratios were adjusted for smoking status, comorbidity, deprivation, and use of statins, aspirin, and antidepressants. **RESULTS:** A significantly increased risk of myocardial infarction was associated with current use of rofecoxib (adjusted odds ratio 1.32, 95% confidence interval 1.09 to 1.61) compared with no use within the previous three years; with current use of diclofenac (1.55, 1.39 to 1.72); and with current use of ibuprofen (1.24, 1.11 to 1.39). Increased risks were associated with the other selective NSAIDs, with naproxen, and with non-selective NSAIDs; these risks were significant at < 0.05 rather than < 0.01 for current use but significant at < 0.01 in the tests for trend. No significant interactions occurred between any of the NSAIDs and either aspirin or coronary heart

disease. CONCLUSION: These results suggest an increased risk of myocardial infarction associated with current use of rofecoxib, diclofenac, and ibuprofen despite adjustment for many potential confounders. No evidence was found to support a reduction in risk of myocardial infarction associated with current use of naproxen. This is an observational study and may be subject to residual confounding that cannot be fully corrected for. However, enough concerns may exist to warrant a reconsideration of the cardiovascular safety of all NSAIDs.

Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Arthritis Res Ther. 2006;8(5):R153 PMID: 16995929

The use of cyclo-oxygenase 2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with increased risk of acute myocardial infarction (AMI). The association between the risks of AMI with nonselective NSAIDs is less clear. We reviewed the published evidence and assessed the risk of AMI with nonselective NSAIDs. We performed a meta-analysis of all studies containing data from population databases that compared the risk of AMI in NSAID users with that in non-users or remote NSAID users. The primary outcome was objectively confirmed AMI. Fourteen studies met predefined criteria for inclusion in the meta-analysis. Nonselective NSAIDs as a class was associated with increased AMI risk (relative AMI risk 1.19, 95% confidence interval [CI] 1.08 to 1.31). Similar findings were found with diclofenac (relative AMI risk 1.38, 95% CI 1.22-1.57) and ibuprofen (relative AMI risk 1.11, 95% CI 1.06 to 1.17). However, this effect was not observed with naproxen (relative AMI risk 0.99, 95% CI 0.88-1.11). In conclusion, based on current evidence, there is a general direction of effect, which suggests that at least some nonselective NSAIDs increase AMI risk. Analysis based on the limited data available for individual NSAIDs, including diclofenac and ibuprofen, supported this finding; however, this was not the case for naproxen. Nonselective NSAIDs are frequently prescribed, and so further investigation into the risk of AMI is warranted because the potential for harm can be substantial.

Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH; Arch Intern Med. 2008 Jun 9;168(11):1219-24 PMID: 18541831

BACKGROUND: In clinical trials, cyclooxygenase (COX)-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were associated with an increased risk of thromboembolic events. We studied the association between NSAID use and risk of stroke in the prospective, population-based Rotterdam Study. METHODS: We followed 7636 persons free of stroke at baseline (1991-1993) for incident stroke until September 2004. Data on all filled prescriptions came from pharmacy records. With Cox regression models, we calculated crude and adjusted hazard ratios (HRs) of stroke for time-dependent current use, compared with never use, of NSAIDs grouped according to COX selectivity (COX-1 selective, nonselective, and COX-2 selective) and individual NSAIDs. RESULTS: At baseline, the mean age of the study sample was 70.2 years, and 61.3% were female. During 70 063 person-years of follow-up (mean, 9.2 years), 807 persons developed a stroke (460 ischemic, 74 hemorrhagic, and 273 unspecified). Current users of nonselective (HR, 1.72; 95% confidence interval [CI], 1.22-2.44) and COX-2-selective (HR, 2.75; 95% CI, 1.28-5.95) NSAIDs had a greater risk of stroke, but not users of COX-1-selective NSAIDs (HR, 1.10; 95% CI, 0.41-2.97). Hazard ratios (95% CIs) for ischemic stroke were 1.68 (1.05-2.69) for nonselective and 4.54 (2.06-9.98) for COX-2-selective NSAIDs. For individual NSAIDs, current use of the nonselective naproxen (HR, 2.63; 95% CI, 1.47-4.72) and the COX-2-selective rofecoxib (HR, 3.38; 95% CI, 1.48-7.74) was associated with a greater risk of stroke. Hazard ratios (95% CIs) for diclofenac (1.60 [1.00-2.57]), ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]), and celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) were greater than 1.00 but were not statistically significant. CONCLUSIONS: In the general population, we found a greater risk of stroke with current use of nonselective and COX-2-selective NSAIDs. The risk of stroke was not limited to the use of COX-2-selective NSAIDs.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Diclofenac wordt gemetaboliseerd door polymorfisme CYP2D9.
- Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.
- Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroiden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren (*m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig*).
- Diclofenac kan de plasmaspiegel van lithium en methotrexaat (verhoogde toxiciteit) verhogen.
- Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan leiden tot een verhoogd plasmakaliumgehalte.

- Prostaglandinesynthetaseremmers kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen (diuretica, β -blokkers, RAAS-remmers) verminderen, vooral bij nierfunctiestoornissen en langer durend gebruik.
- Diclofenac kan de nefrotoxiciteit van ciclosporine doen toenemen.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Ulcus pepticum en maag-darmbloedingen, zowel actief als in de anamnese.
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers.
- Cerebrovasculaire bloedingen.
- Bloeddyscrasieën, zowel actief als in de anamnese; beenmergdepressie.
- Ernstige hartfalen.
- Ernstige levercirrose of nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min).
- Colitis ulcerosa.
- Overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese.
- Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rhinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers.

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

De halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1-2 uur

Er ontstaat geen cumulatie mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht worden genomen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn geen aanwijzingen verkregen dat er na een enkelvoudige dosis cumulatie optreedt van het onveranderde werkzame bestanddeel wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt toegepast.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nee

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Gastro-intestinale bloedingen of ulceraties/perforaties hebben in het algemeen bij oudere patiënten ernstiger gevolgen dan bij jonge patiënten. Bij het optreden van bloeding, moet de medicatie gestaakt worden. Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nee

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sinds 1974 op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Begindosering 100–150 mg per dag in 2–3 doses; onderhoudsdosering 75–100 mg per dag in 2–3 doses. Bij gebruik van tablet met gereguleerde afgifte; begindosering 100–150 mg eenmaal per dag, onderhoudsdosering 75–100 mg eenmaal per dag.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van bejaarde patiënten. Het wordt vooral aanbevolen om bij gebrekkige ouderen patiënten en bij hen die een laag lichaamsgewicht hebben de kleinste dosis toe te passen die nog werkzaam is.

Toedieningsvorm

Maagsapresistente tabletten, injecties, zetpillen

Referenties

- (1) Ward JR. Efficacy of diclofenac in osteoarthritis. Experience in the United States. *Am J Med* 1986 April 28;80(4B):53-7.
- (2) Singh G, Fort JG, Goldstein JL et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006 March;119(3):255-66.
- (3) Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993 August 9;95(2A):19S-27S.
- (4) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 September 21;325(7365):624.
- (5) Van der Linden MW, Van der BS, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RM. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2008 May 21.
- (6) Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005 June 11;330(7504):1366.
- (7) Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R153.
- (8) Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008 June 9;168(11):1219-24.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

In vier gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken werd etoricoxib vergeleken met diclofenac voor de indicatie osteoartrose.¹⁻⁴ In totaal werden 8.861 patiënten geïncludeerd in deze vier studies. Er werd geen verschil gevonden in effectiviteit. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in deze trials was 61-64 jaar. Studies in de kwetsbare oudere populatie werden niet gevonden.

Conclusie: Effectiviteit van etoricoxib is vergelijkbaar met niet-selectieve NSAID's.

A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. Zacher J; Curr Med Res Opin. 2003;19(8):725-36 PMID: 14687444

6-week double-blind, active comparator controlled, parallel-group study eligible osteoarthritis patients were randomised to receive either etoricoxib 60 mg once daily (n = 256) or diclofenac 50 mg three times daily (n = 260). Primair eindpunt: WOMAC pain/stiffness subscale, rescue medicatie. Etoricoxib (60 mg once daily) was comparable in efficacy to diclofenac (150 mg daily) on all the above parameters. The onset of clinical benefit with etoricoxib on day one is more rapid than that of diclofenac. Both drugs were generally well tolerated.

Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489] Curtis, BMC Musculoskelet Disord. 2005 Dec 1;6:58. PMID: 16321158

A double-blind, randomized, multicenter study was conducted in 617 patients with OA of the knee. Gem leeftijd 60 jaar. Compared with placebo, the etoricoxib groups displayed significant ($p < 0.05$), dose-dependent efficacy for all primary endpoints; efficacy was maintained throughout the 52 weeks of the study. During the 46-week active-comparator controlled period, the etoricoxib groups demonstrated clinical efficacy (WOMAC) that was similar to that of diclofenac 150 mg and was generally well tolerated, with a lower incidence of gastrointestinal (GI) nuisance symptoms compared with diclofenac (13.1, 14.7, and 13.5% for etoricoxib 30, 60, and 90 mg, respectively compared with 22.5% for diclofenac).

GI side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the EDGE trial, Baraf, J Rheumatol 2007 34(2):408-420

N=7111, gem leeftijd 64 jaar, patiënten met osteoartrose; gem behandelduur 9 maanden; Etoricoxib 4dd 90mg vs diclofenac 3dd 50mg: RCT. Resultaten: Effectiviteit gelijk, (gemeten met PGADS). Cumulatieve aantal ptn die de trial voortijdig beëindigde vanwege GI-AE was significant lager met etoricoxib (9,4 vs 19,2 events per 100 patientjaren (HR 0,50; $p < 0,001$)). Optreden van cardiovasculaire events waren niet significant verschillend in etoricoxib en diclofenac groep. Hypertensie gerelateerd stoppen met de trial trad significant vaker op bij ptn die etoricoxib gebruikten: 2,3% en 0,7% C/ Etoricoxib geeft een significant lager risico op het GI-AE, maar een verhoogd risico op hypertensie.

Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. Gottesdiener K Rheumatology (Oxford). 2002 Sep;41(9):1052-61. PMID: 12209041

n=617; Gem leeftijd 61 jaar. (deze studie wordt ook in CFH-rapport gebruikt)

Dose-finding studie (deel 1; 6 weken); daarna vergelijking met diclofenac (deel 2; 8 weken) RESULTATEN: At 6 weeks, etoricoxib 5, 10, 30, 60 and 90 mg each demonstrated clinical efficacy superior to placebo. Maximal efficacy was seen with 60 mg. In Part 2, etoricoxib 30, 60 and 90 mg were generally similar to diclofenac (WOMAC). Patients receiving etoricoxib 30, 60 or 90 mg in Parts I and II had sustained effects over 14 weeks. All treatments were well tolerated.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport - conclusie werkzaamheid: etoricoxib is even werkzaam gebleken als de comparator prostaglandinesynthetaseremmer bij artrose, reumatoide artritis en jicht. Alhoewel direct vergelijking ontbreekt is etoricoxib wat werkzaamheid betreft waarschijnlijk vergelijkbaar met celecoxib en rofecoxib.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

In het Farmacotherapeutisch rapport van etoricoxib wordt vermeld dat de fabrikant aanvullende analyses heeft verricht bij hoog-risico patiënten. In de groep patiënten ouder dan 60 jaar wordt etoricoxib vergeleken met een groep die wordt omschreven als 'comparator', er wordt niet uitgelegd welke geneesmiddelen hiermee worden bedoeld. Het aantal GI-complicaties (niet omschreven) per 100 patiëntjaren wordt vermeld. Bij patiënten ouder dan 60 jaar is dat voor etoricoxib 2.17/100 patiëntjaren en voor de 'comparator' 4.06. Dit verschil is niet statistisch significant ($p = 0,097$). Er wordt een number needed to treat berekend van 53. Hierbij wordt opgemerkt dat de gegevens beperkt zijn. Door de CFH kan deze subgroepanalyse uitsluitend als "een aanwijzing voor" en niet als "een duidelijk bewijs van" worden geaccepteerd.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Als relevante bijwerkingen voor kwetsbare oudere patiënten worden geïdentificeerd: gastro-intestinale bijwerkingen, cardiovasculaire schade, bloedingen en nierfalen. Op basis van gevonden literatuur wordt het voorkomen van deze bijwerkingen bij etoricoxib beschreven in relatie tot andere prostaglandinesynthetaseremmers.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In 2 RCT's waarin respectievelijk 7.111 en 34.701 patiënten werden geïnccludeerd wordt een significante afname van het aantal gecompliceerde en ongecompliceerde gastro-intestinale bijwerkingen bij het gebruik van etoricoxib in vergelijking met diclofenac.^{1,5} Baraf beschrijft het aantal patiënten dat voortijdig de trial verlaat vanwege gastro-intestinale complicaties, bij etoricoxib is dit 9.4 per 100 patiëntjaren en 19.2 voor diclofenac (HR 0.50; $p < 0.001$).¹ Laine vindt een afname van gecompliceerde gastro-intestinale events met hazard ratio 0.69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.57 – 0.83; $p = 0.0001$).⁵ Er wordt met name een sterke reductie van het aantal ongecompliceerde gastro-intestinale bijwerkingen beschreven, maar geen significante afname in ernstige GI-events. Gemiddelde leeftijd van de patiënten in deze trials was 64 jaar.

In een meta-analyse van Ramey wordt deze getallen bevestigd.⁶ De resultaten van 10 studies werden geanalyseerd, waarin een vergelijking wordt beschreven tussen etoricoxib ($n = 3.226$) in verschillende doseringen en niet-selectieve NSAID's ($n = 2.215$; ibuprofen, diclofenac en naproxen). De incidentie van gastro-intestinale complicaties na 44.3 maanden was significant lager in de patiënten met etoricoxib dan in NSAID gebruikers (cumulatieve incidentie 1.24% vs. 2.48%, $p < 0.001$; rate/100 patiëntjaren 1.00 vs. 2.47; relatief risico 0.48, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.32 – 0.73).

Conclusie: Afname van incidentie niet ernstige gastro-intestinale complicaties bij gebruik etoricoxib ten opzichte van niet-selectieve NSAID's aangetoond.

GI side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the EDGE trial, Baraf, J Rheumatol 2007 34(2):408-420

N=7.111, gem leeftijd 64 jaar, patiënten met osteoartrose; gem behandelduur 9 maanden; Etoricoxib 4dd 90mg vs diclofenac 3dd 50mg: RCT. Resultaten: Effectiviteit gelijk, (gemeten met PGADS). Cumulatieve aantal ptn die de trial voortijdig beëindigde vanwege GI-AE was significant lager met etoricoxib (9,4 vs 19,2 events per 100 patientjaren (HR 0,50; $p < 0,001$)). Optreden van cardiovasculaire events waren niet significant verschillend in etoricoxib en diclofenac groep. Hypertensie gerelateerd stoppen met de trial trad significant vaker op bij ptn die etoricoxib gebruikten: 2,3% en 0,7% C/ Etoricoxib geeft een significant lager risico op het GI-AE, maar een verhoogd risico op hypertensie.

Assessment of upper GI safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and RA in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. L Laine, Lancet 2007

Etoricoxib 60 en 90 mg, diclofenac 1dd 150 mg n=34.701. Leeftijd 40% is ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar). Minder GI events met etoricoxib tov diclofenac HR 0,69 (CI 0,57-0,83; $p=0,0001$) Met name sterke reductie in ongecompliceerde GI-events. Geen significante afname in ernstige GI-events. Event rate etoricoxib 0,67 per 100 patientjaren; diclofenac 0,97 per 100 ptnjr. Niet beïnvloed door PPI of ascal.

The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS; Curr Med Res Opin. 2005 May;21(5):715-22. PMID: 15974563

N=5.441; The incidence of confirmed PUBs among patients treated with etoricoxib 60 mg, 90 mg, or 120 mg (combined N=3.226) was compared to that among patients treated with ibuprofen, diclofenac, or naproxen (combined N=2.215). RESULTS: The incidence of PUBs over 44.3 months was significantly lower with etoricoxib vs. NSAIDs [cumulative incidence 1.24% vs. 2.48%, $p < 0.001$; rate/100 patient-years 1.00 vs. 2.47; relative risk 0.48, 95% Confidence Interval (CI) 0.32, 0.73]. Results of analysis of events occurring during the first year of treatment and subgroup analyses were consistent with the primary result.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een kleine RCT met 85 patiënten in de leeftijd van 60-81 wordt het effect van etoricoxib, celecoxib, naproxen en placebo op de bloeddruk onderzocht.⁷ Etoricoxib toonde de grootste gemiddelde toename van systolische bloeddruk. Bloeddruk is echter een surrogaateindpunt.

In 2006 werd een RCT naar het effect van etoricoxib op harde eindpunten gepubliceerd.⁸ Etoricoxib werd vergeleken met diclofenac, 34.701 patiënten werden gerandomiseerd en gedurende 18 maanden behandeld. Er werd geen significant verschil gevonden in het optreden van cardiovasculaire events (hazard ratio 0.95 (95% BI 0.81-1.11) voor etoricoxib ten opzichte van diclofenac).

Een 'pooled analysis' van Curtis et al. beschrijft ongeveer 6.500 patiëntjaren van patiënten behandeld met etoricoxib (n=1.266), naproxen (n=1.497), placebo (n=1.767), ibuprofen of diclofenac (n=2.818).⁹ Er werd geen verschil gevonden in de incidentie van trombotische events in patiënten behandeld met etoricoxib versus non-naproxen NSAID's (RR 0.83 (95% BI 0.26-2.64)), en een trend naar meer trombotische incidenten in de etoricoxibgroep in vergelijking met naproxen (RR 1.70 (95% BI 0.91-3.18)).

In 2007 verscheen een meta-analyse van Chen, waarin 55 trials (n=99.087) werden geïnccludeerd met als doel het onderzoeken van het risico op een myocardinfarct geassocieerd met vijf verschillende COX-2 selectieve remmers.¹⁰ Er werd een significant verhoogd risico voor de totale groep COX-2 selectieve remmers gevonden in vergelijking met placebo (OR 1.46 (95%BI 1.02-2.09)) en in vergelijking met andere NSAID's (OR 1.45 (95%BI 1.09-1.93)). Opvallend is dat dit verschil alleen significant is in vergelijking tot naproxen, en niet ten opzichte van non-naproxen NSAID's. Voor etoricoxib wordt geen significant verschil gezien in het optreden van myocardinfarct in vergelijking met placebo of NSAID's.

Conclusie: een verhoogd cardiovasculair risico is niet aangetoond.

Effects of etoricoxib and comparator NSAID on urinary sodium excretion, blood pressure and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. Schwartz, J Clin Pharm 2007

RCT n=85 leeftijd 60-81, 15 dgn. Eindpunt bloeddruk, vergelijking tussen etoricoxib, celecoxib, naproxen en placebo.

Conclusie: etoricoxib relatief de grootste gemiddelde toename van syst bloeddruk tov placebo, naproxen en celecoxib.

Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the MEDAL programme: a randomized comparison, Cannon, Lancet 2006 368:9549 (1771-1781)

N=34.701; gem behandelduur: 18 maanden; HR 0.95 (95% BI 0.81-1.11) voor etoricoxib tov diclofenac voor het optreden van cardiovasculaire events; HR 0.69 [0.57-0.83] voor GI events etoricoxib tov diclofenac, maar vergelijkbare frequentie van gecompliceerde GI-events.

Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib; Curtis S.P. Current Medical Research and Opinion 2006 22:12 (2365-2374).

The pooled data set includes clinical information from $\approx$ 6500 patient-years (PYs) of drug exposure in patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), ankylosing spondylitis (AS), or chronic low back pain (CLBP). Patients were treated with either etoricoxib ($\geq$ 60 mg/day), the traditional NSAIDs naproxen (1000 mg/day), ibuprofen (2400 mg/day), diclofenac (150 mg/day), or placebo.

The RRs for thrombotic events were 1.11 (95% CI: 0.32, 3.81) for etoricoxib (N = 2818) versus placebo (N = 1767); 0.83 (95% CI: 0.26, 2.64) for etoricoxib (N = 1266) versus the combined non-naproxen traditional NSAID group (ibuprofen and diclofenac; N = 718); and 1.70 (95% CI: 0.91, 3.18) for etoricoxib (N = 1960) versus naproxen (N = 1497).

Conclusions: There was no discernible difference in the incidence of thrombotic events in patients treated with etoricoxib versus nonnaproxen traditional NSAIDs in this limited dataset. A trend toward more events with etoricoxib versus naproxen was observed. Despite the limited dataset available for this pooled analysis, these results are consistent with findings for other coxibs.

Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. Chen LC, Ashcroft DM. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Jul;16(7):762-72. PMID: 17457957

Fifty-five trials (99 087 patients) were included in the meta-analysis. The overall pooled OR for MI risk for any coxib compared against placebo was 1.46 (95%CI: 1.02, 2.09). We found celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib were associated with higher MI risks compared against placebo. The pooled OR for any coxib compared against other NSAIDs was 1.45 (95%CI: 1.09, 1.93). Rofecoxib had a significantly higher risk of MI than naproxen (OR: 5.39; 95%: 2.08, 14.02) and valdecoxib had lower MI risk than diclofenac (OR: 0.14, 95%CI: 0.03, 0.73). There were no significant differences identified in the risk of MI from the available head-to-head comparisons of coxibs. CONCLUSIONS: Coxibs were associated with increased risks of MI when compared against placebo or non-selective NSAIDs. Differences in MI risk were also apparent between comparisons of individual NSAIDs.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming of inductie van het CYP-enzymstelsel (1B-tekst). Etoricoxib wordt wel gemetaboliseerd door CYP3A4, maar gelijktijdig toediening met ketoconazol (remmer CYP3A4) had geen effect.
- Verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en coumarines door verhoging INR.¹¹
- Voorzichtigheid in combinatie met ACE-remmer en dehydratie ivm optreden nierinsufficiëntie (adequate hydratatie en controle nierfunctie).
- Verlaging renale eliminatie van lithium.
- Kan digoxinespiegel (33%) verhogen.
- Verhoogd estradiolspiegels in tegenstelling tot andere NSAID's, waardoor mogelijk een verhoogd risico op trombo-embolische events, met name in dosering >120mg/dag.
- Rifampicine verlaagt plasmaspiegel van etoricoxib met 65% (stockley).

- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - o DIURETICA + NSAID'S
 - o LITHIUM + NSAID'S
 - o METHOTREXAAT + NSAID'S
 - o BETABLOKKERS + NSAID'S
 - o RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - o CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
 - o CUMARINES + NSAID'S

The effect of etoricoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin; Schwartz, J Clin Pharmacol 2007; 47:5 (620-627)

Onderzocht in gezonde mannen en vrouwen. Etoricoxib verhoogt de INR met 13%. Kleine verhoging van AUC.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Overgevoeligheid; actief ulcus pepticum of GI-bloeding; ernstige leverdysfunctie, creatinineklaring <30ml/min; inflammatoire darmziekte; congestief hartfalen (NYHA II-IV); onvoldoende gereguleerde hypertensie; ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of CVA;

I Farmacokinetische beoordeling

Geen aanwijzingen voor veranderde farmacokinetiek bij ouderen. Geen onderzoeken naar farmacokinetiek specifiek bij ouderen verricht.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Eliminatie van etoricoxib vindt plaats door metabolisatie in de lever (CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2C19) tot inactieve metabolieten, voor 70% met de urine uitgescheiden; hemodialyse draagt niet bij aan klaring (door hoge eiwitbinding); halfwaardetijd 22 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

In de 1B tekst staat vermeld dat etoricoxib is gecontraïndiceerd bij creatinineklaring < 30 ml/min en bij interstitiële nefritis; WINAp gaat uit van contraïndicatie bij creatinineklaring < 10 ml/min. In een farmacokinetiekstudie bij patiënten met nierinsufficiëntie werd geen effect gevonden op farmacokinetiek van etoricoxib.¹² Dosisaanpassing lijkt niet noodzakelijk. Omdat er weinig ervaring is met etoricoxib bij terminale nieruinsufficiëntie wordt geadviseerd etoricoxib in dat geval niet te gebruiken.

Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with renal impairment. Agrawal NG; J Clin Pharmacol. 2004

Jan;44(1):48-58. PMID: 14681341

N=23; 6 hemodialyse, 6 ernstige nierinsuff (creatkl<30 ml/min), 12 matige nierinsuff (creatkl 30-50 ml/min). Geen effect gevonden op farmacokinetiek van etoricoxib. Dosis aanpassing niet noodzakelijk. Omdat er weinig ervaring is met etoricoxib en terminale nieruinsuff → advies om het niet te gebruiken.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling *(in vergelijking met de gouden standaard)***Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nee

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Risicofactoren voor het optreden van bloedingscomplicaties zijn: hogere leeftijd, gastro-intestinale ulcera in voorgeschiedenis en combinatie met geneesmiddelen (anticoagulantia, SSRI's, prostaglandinesynthetaseremmers).

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Etoricoxib kan gastr-intestinale bijwerkingen geven, dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Etoricoxib is sinds 2001 internationaal op de markt.

Gebbruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 dd 60mg; bloedspiegelmonitoring is niet noodzakelijk. Dosisaanpassing is niet nodig voor de oudere patiënt (1B-tekst).

Toedieningsvorm

Tablet; Deelbaar: nee; Pletbaar: nee; het effect treedt sneller op wanneer ingenomen zonder voedsel

Referenties

- (1) Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol.* 2007;34:408-420.
- (2) Curtis SP, Bockow B, Fisher C et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:58.
- (3) Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1052-1061.
- (4) Zacher J, Feldman D, Gerli R et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:725-736.
- (5) Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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.* 2007;369:465-473.
- (6) Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:715-722.
- (7) Schwartz JJ, Thach C, Lasseter KC et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1521-1531.
- (8) Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA 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.* 2006;368:1771-1781.
- (9) Curtis SP, Ko AT, Bolognese JA, Cavanaugh PF, Reicin AS. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2365-2374.
- (10) Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:762-772.
- (11) Schwartz JJ, Agrawal NG, Hartford AH et al. The effect of etoricoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:620-627.
- (12) Agrawal NG, Matthews CZ, Mazenko RS et al. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:48-58.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er is geen verschil in effectiviteit tussen verschillende NSAID's. (CFH-rapport prostaglandinesynthetase-remmers). Een aantal studies richten zich op de effectiviteit van ibuprofen bij oudere patiënten. Hierin komt naar voren dat ibuprofen in een lage dosering minstens zo effectief is als aspirine en effectiever in vergelijking met paracetamol.¹ Baumgarten et al ziet eenzelfde resultaat wat betreft de effectiviteit en tolerantieprofiel, met een lichte voorkeur voor ibuprofen.²

Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and**Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee**, Schiff M, J Rheumatol 2004 jul;31(7):1373-83

Vergelijking van analgetisch effect en veiligheid van non-prescription dosis van naproxen, ibuprofen, en placebo in patiënten met osteoartrose. 2 identieke multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multidose, parallel-design studie. Incl. patiënten > 65 jaar, n=183. conclusie: over de toonbank dosering van naproxen en ibuprofen (1200 mg) geven effectief reductie van pijn bij patienten met OA. Goede veiligheid en tolerantie.

Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations, Baumgartner H, Curr Med Res Opin. 1996;13(8):435-44. parallel-groep, multicenter studie. Vergelijking van effect en tolerantie van eenmaal daags, gereguleerde afgifte ibuprofen (n=30) vs diclofenac (n=31). Patiënten met osteoartrose. Gem leeftijd 59.8. Conclusie: Beide NSAID's effectief bij indicatie met kleine voorkeur voor ibuprofen. Ibuprofen geeft een beter tolerantieprofiel.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Er is een meta-analyses uitgevoerd naar de veiligheid van ibuprofen in OTC-doses (over the counter).³ Ze onderzochten de incidentie van negatieve gevolgen bij het gebruik van ibuprofen in vergelijking met placebo. De bevinding werden gebaseerd op acht RCT's. Er blijkt dat kortgebruik van ibuprofen een gunstig bijwerkingsprofiel heeft in oudere patiënten met artrose.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er is een grote observationele cohortstudie onder ouderen verricht door Mamdani et al.⁴ Alle patiënten waren minimaal 66 jaar oud en de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 75 jaar. Gebruikers van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen), diclofenac/misoprostol, celecoxib en rofecoxib werden vergeleken

met controles die geen NSAID gebruikten, met een follow-up van drie tot zes maanden. Het aantal opnamen door gastro-intestinale problemen per 1.000 persoonsjaren bedroeg 2.2 voor controles, 3.6 voor celecoxib, 7.3 voor rofecoxib, 9.6 voor diclofenac/misoprostol en 12.6 voor niet-selectieve NSAID's. Een andere studie bevestigde deze resultaten. In 407 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar werd geen statistisch significant verschil in bijwerkingen gevonden tussen ibuprofen en placebo.⁵

Ibuprofen en diclofenac blijken alleen in lagere doseringen een voordeel te hebben boven de andere NSAID's. (CFH-rapport prostaglandinesynthetase-remmers).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Geen opvallende verschillen gevonden ten opzichte van de andere NSAID's bij de kwetsbare ouderen. Furey toont dit in een meta-analyse aan waarin ibuprofen wordt vergeleken met.³ Moore vergelijkt ibuprofen met traditionele NSAID's.⁶ Er blijkt een dosis gerelateerde risico te zijn voor het ontwikkelen van renale bijwerkingen. Serieuze gastro-intestinale bijwerkingen treden nauwelijks op wanneer ibuprofen wordt gebruikt in de OTC dosering en op korte termijn.⁷

Roumie et al. vond in een retrospectieve cohort studie bij 336.906 patiënten (50-84 jaar) dat alleen rofecoxib en valdecoxib (niet meer op de markt in Nederland) een significant verhoogd risico hebben op het ontstaan van een beroerte.⁸ Voor de andere NSAID's (celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen en indometacine) werd geen verhoogd risico op een beroerte gevonden. In 2006 verscheen een meta-analyse waarin het risico op myocardinfarct specifiek bij het gebruik van niet-selectieve NSAID's wordt onderzocht.⁹ Uit deze studie komt naar voren dat niet-selectieve NSAID's als groep zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een acuut myocardinfarct (RR 1.19, 95% BI 1.08 tot 1.31). Het relatieve risico voor diclofenac in deze studie was 1.38, 95% BI 1.22-1.57 en voor ibuprofen 1.11, 95% BI 1.06-1.17. Deze verhoogde kans op een myocardinfarct werd echter niet gevonden bij naproxen (RR 0.99, 95% BI 0.88-1.11).

Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment.

Furey SA, Pharmacotherapy. 1993 Mar-Apr;13(2):143-8. To determine the renovascular effects of nonprescription ibuprofen in the maximum labeled over-the-counter (OTC) dosage for 7 days, and to compare these effects with those of two other available OTC analgesics, aspirin and acetaminophen, we evaluated 25 elderly patients with mild thiazide-treated hypertension and mild renal insufficiency. Under double-blind conditions, patients were randomly allocated to one of three treatment groups: ibuprofen 400 mg 3 times/day, aspirin 650 mg 3 times/day, or acetaminophen 650 mg 3 times/day. Blood pressure and indexes of renal function (blood urea nitrogen, creatinine clearance, serum electrolytes) were measured over 7 days in a clinical research center. None of the treatments had a clinically significant effect on blood pressure. Renal function indexes also remained unchanged during all three treatments. We conclude that elderly patients with mild thiazide-treated hypertension and mild renal insufficiency seem not to be at risk of developing additional renal compromise or of having their hypertension control diminished by treatment with these OTC analgesics for 7 days.

Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. BMJ. 2002 Sep 21;325(7365):624. PMID: 12242172

OBJECTIVE: To compare rates of upper gastrointestinal haemorrhage among elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 (COX 2) inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
DESIGN: Observational cohort study. SETTING: Administrative data from Ontario, Canada, used from 17 April 2000 to 31 March 2001 to identify population based, NSAID-naïve cohorts of patients. PATIENTS: Subjects aged > or =66 years who started taking non-selective NSAIDs (n=5391), diclofenac plus misoprostol (n=5087), rofecoxib (n=14 583), or celecoxib (n=18 908) and a randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n=100 000). MAIN OUTCOME MEASURES: Rate ratios of hospital admission for upper gastrointestinal haemorrhage in each drug cohort with adjustment for potential confounders. RESULTS: Relative to controls, the

multivariate model revealed an increased short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for users of non-selective NSAIDs (adjusted rate ratio 4.0 (95% confidence intervals 2.3 to 6.9)), diclofenac plus misoprostol (3.0 (1.7 to 5.6)), and rofecoxib (1.9 (1.3 to 2.8)) but not celecoxib (1.0 (0.7 to 1.6)). Relative to celecoxib, significantly higher risks of upper gastrointestinal haemorrhage were observed for non-selective NSAIDs (4.4 (2.3 to 8.5)), diclofenac plus misoprostol (3.2 (1.6 to 6.5)), and rofecoxib (1.9 (1.2 to 2.8)). Relative to rofecoxib, non-selective NSAID users were at significantly higher risk of upper gastrointestinal haemorrhage (1.9 (1.0 to 3.5)). CONCLUSIONS: This population based observational study found a lower short term risk of upper gastrointestinal haemorrhage for selective COX-2 inhibitors compared with non-selective NSAIDs.

Safety profile of nonprescription ibuprofen in the elderly osteoarthritis patient: a meta-analysis, Ashraf E, Inflammopharmacology. 2001;9(1-2):35-41.

Studie in patiënten met osteoarthritis, leeftijd 65-97 (gem. 72) jaar en ouder. Een RCT, dubbelblind en parallelgroep design. N=407 Geen statistisch-significant verschil in de overall incidentie van adverse events tussen ibuprofen en placebo (p=0.943) Conclusie, multiple dose non-prescription ibuprofen heeft een excellent bijwerkingsprofiel voor de korte termijn gebruik in oudere patiënten met osteoarthritis.

Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use, Nicolas Moore, Journal of the royal society of medicine suppl. No 48 volume 100, 2007

Nephrotoxicity associated with ibuprofen is also dose and duration-related, and generally reversible. Renal failure is more likely in elderly patients on diuretics, although studies have shown the lack of effect on renal function of OTC doses of ibuprofen. A case-control study by Griffin et al. in elderly patients showed a clear dose response for the risk of renal failure with ibuprofen. At doses 1200 mg/day (the recommended OTC dose), there was no increased risk of renal failure (OR 0.94; 95% CI 0.58-1.51) — though in the elderly there is an increasing risk of renal failure with increasing daily doses of ibuprofen, even if the risk seems less than other NSAIDs.

The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, Binstok G, Cooper SA. J Clin Pharmacol. 1999 May;39(5):520-32. PMID: 10234601

A meta-analysis was performed to compare the incidence of adverse experiences (AEs) during the multiple-dose use of nonprescription ibuprofen to a placebo. Eight studies, with doses ranging from 800 to 1200 mg/day and durations of 1 to 10 days, met the criteria for inclusion. AEs were classified according to COSTART, except that "abdominal pain" was conservatively reassigned to the digestive system. In each study, the overall AE frequency among ibuprofen-treated subjects (n = 1094) was numerically less than or equal to the placebo (n = 1093). Pooled across all studies, placebo subjects reported AEs significantly (p = 0.018) more often (31.7%) than ibuprofen subjects (27.4%). The frequency of digestive system AEs was comparable (p = 0.420) for the placebo (11.0%) and ibuprofen (12.1%); there was no significant difference for any specific digestive system AE. AE frequency in the "body-as-a-whole" category was significantly higher (p < 0.001) in the placebo (20.4%) than in ibuprofen (14.8%). The number of severe AEs in all of these categories was lower for ibuprofen than for the placebo. These data indicate that nonprescription ibuprofen has an excellent side effect profile in multiple-dose use, with a frequency of gastrointestinal AEs comparable to a placebo.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Ibuprofen heeft geen invloed op het CYP-enzymstelsel, ook is het geen substraat.
- Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.
- Bij gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden vergroot het risico van gastro-intestinale complicaties, m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig.
- De plasmaspiegel van digoxine, fenytoïne, lithium en methotrexaat (verhoogde toxiciteit) kan worden verhoogd.
- Ibuprofen kan het effect van bloeddrukverlagende middelen verminderen en de nefrotoxiciteit van ciclosporine versterken.

In onderzoek is aangetoond dat ibuprofen de werking van acetylsalicylzuur tegengaat.¹⁰ Gengo onderzocht de klinische relevantie van dit gegeven voor ibuprofen.¹¹ In een groep van 28 stroke patiënten, die 27 maanden werden gevolgd, kregen ASA en ibuprofen. In het bloed werd geen plaatjesaggregatieremming gemeten, nadat de ibuprofen werd gestaakt werd wel plaatjes-aggregatieremming gemeten. 13 van de 18 patiënten (72%) bij wie metingen werden verricht had opnieuw een stroke gedurende de follow-up periode. Deze data suggereren dat er niet alleen sprake is van een in vitro effect, maar dat dit effect ook klinische relevantie heeft.

Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. Catella-lawson, N Engl J Med. 2001 Dec 20;345(25):1809-17. PMID: 11752357

BACKGROUND: Patients with arthritis and vascular disease may receive both low-dose aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. We therefore investigated potential interactions between aspirin and commonly prescribed arthritis therapies **METHODS:** We administered the following combinations of drugs for six days: aspirin (81 mg every morning) two hours before ibuprofen (400 mg every morning) and the same medications in the reverse order; aspirin two hours before acetaminophen (1000 mg every morning) and the same medications in the reverse order; aspirin two hours before the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (25 mg every morning) and the same medications in the reverse order; enteric-coated aspirin two hours before ibuprofen (400 mg three times a day); and enteric-coated aspirin two hours before delayed-release diclofenac (75 mg twice daily) **RESULTS:** Serum thromboxane B(2) levels (an index of cyclooxygenase-1 activity in platelets) and platelet aggregation were maximally inhibited 24 hours after the administration of aspirin on day 6 in the subjects who took aspirin before a single daily dose of any other drug, as well as in those who took rofecoxib or acetaminophen before taking aspirin. In contrast, inhibition of serum thromboxane B(2) formation and platelet aggregation by aspirin was blocked when a single daily dose of ibuprofen was given before aspirin, as well as when multiple daily doses of ibuprofen were given. The concomitant administration of rofecoxib, acetaminophen, or diclofenac did not affect the pharmacodynamics of aspirin **CONCLUSIONS:** The concomitant administration of ibuprofen but not rofecoxib, acetaminophen, or diclofenac antagonizes the irreversible platelet inhibition induced by aspirin. Treatment with ibuprofen in patients with increased cardiovascular risk may limit the cardioprotective effects of aspirin.

The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijter N; Am J Cardiol. 2008 Apr 1;101(7):1060-3. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18359332

Patients with cardiovascular disease taking aspirin and some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) appear to have increased vascular events. This study was conducted to compare the ex vivo antiplatelet effects of 6 commonly used NSAIDs and to determine whether these agents antagonize the effect of aspirin. Platelet function was assessed by Platelet Function Analyzer 100 closure time in normal subjects in a randomized, blinded, multiple-crossover study. Platelet function was measured 12 hours after the administration of each NSAID. The NSAID was then given 2 hours before aspirin 300 mg, and platelet function was reassessed 24 hours later. At 12 hours after the administration of naproxen and tiaprofenic acid, closure time was significantly prolonged, whereas the other NSAIDs did not cause significant prolongations. Compared with placebo plus aspirin, closure time was significantly reduced when ibuprofen, indomethacin, naproxen, or tiaprofenic acid was given before aspirin. In conclusion, ibuprofen, indomethacin, naproxen, and tiaprofenic acid all block the antiplatelet effect of aspirin. Sulindac and celecoxib did not demonstrate any significant antiplatelet effect or reduce the antiplatelet of aspirin and, therefore, of the NSAIDs evaluated may be the drugs of choice for patients requiring aspirin and NSAIDs.

Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1295-301. PMID: 15837265

OBJECTIVES: We investigated the occurrence of pharmacodynamic interaction between low-dose aspirin and naproxen. **BACKGROUND:** The uncertainty of cardioprotection by naproxen has encouraged its combination with aspirin in patients with arthritis and cardiovascular disease. **METHODS:** The incubation of washed platelets with naproxen for 5 min before the addition of aspirin reduced the irreversible inhibition of thromboxane (TX)B(2) production by aspirin. The pharmacodynamic interaction between the two drugs was then investigated in four healthy volunteers who received aspirin (100 mg daily) for 6 days and then the combination of aspirin and naproxen for further 6 days: aspirin 2 h before naproxen (500 mg, twice-daily dosing). After 14 days of washout, naproxen was given 2 h before aspirin for further 6

days. RESULTS: The inhibition of serum TXB(2) production (index of platelet cyclooxygenase [COX]-1 activity) and platelet aggregation ex vivo and urinary 11-dehydro-TXB(2) levels (index of TXB(2) biosynthesis in vivo) by aspirin alone (99 +/- 0.2%, 95 +/- 0.6%, and 81 +/- 4%, respectively) was not significantly altered by the co-administration of naproxen, given either 2 h after aspirin or in reverse order. In a second study, the concurrent administration of a single dose of aspirin and naproxen did not affect platelet TXB(2) production and aggregation at 1 h after dosing, when aspirin alone causes maximal inhibitory effect. Moreover, the rapid recovery of platelet COX-1 activity and function supports the occurrence of a pharmacodynamic interaction between naproxen and aspirin. CONCLUSIONS: Naproxen interfered with the inhibitory effect of aspirin on platelet COX-1 activity and function. This pharmacodynamic interaction might undermine the sustained inhibition of platelet COX-1 that is necessary for aspirin's cardioprotective effects.

Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. J Clin Pharmacol. 2008 Jan;48(1):117-22. PMID: 18094224

This study was designed to measure the magnitude and duration of inhibition of platelet aggregation following doses of aspirin or ibuprofen alone or taken in combination in a group of healthy volunteers. Ten normal volunteer subjects underwent 3 randomized treatment sessions: aspirin 325 mg alone, ibuprofen 400 mg alone, and ibuprofen 400 mg, followed by dosing with aspirin 325 mg 2 hours thereafter. In addition, a confirmatory study was performed in patients. Over 27 months, a cohort of patients treated with aspirin for secondary stroke prophylaxis while concomitantly taking a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was identified. A significant reduction was found in both the magnitude and duration of aspirin's inhibitory effect on platelet aggregation when ibuprofen was given prior to aspirin administration in normal volunteer subjects. During a 27-month period, a cohort of 28 patients took regular daily doses of ibuprofen or naproxen. Of these 28 patients, 18 returned for follow-up testing in the absence of this pharmacodynamic interaction. None of these 18 patients demonstrated inhibition of platelet aggregation while on both NSAID and aspirin; however, all showed inhibition of aggregation following discontinuation of the NSAID. Notably, 13 of these 18 patients (72%) had experienced a recurrent ischemic episode while taking aspirin and NSAIDs concomitantly. These data suggest that ibuprofen prevents the irreversible inhibition of platelet aggregation produced by aspirin needed for secondary stroke prophylaxis, and this interaction can have clinical consequences for patients taking aspirin.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Ulcus pepticum en maag-darmbloedingen, zowel actief als in de anamnese. Gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers.
- Colitis ulcerosa.
- Cerebrovasculaire bloedingen.
- Hemorragische diathese.
- Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers.
- Ernstige nier- en/of leverfunctiestoornissen.
- Ernstig hartfalen.
- Zetpillen zijn gecontraïndiceerd bij proctitis of recente rectale bloeding in de anamnese.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

$T_{1/2}$ = ca. 2 uur

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Plasma-eiwitbinding: 90–99%. Metabolisering: in de lever tot inactieve metabolieten. Eliminatie: vrijwel volledig met de urine, vnl. als metabolieten.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Centrale effecten zoals hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen en slapeloosheid kunnen een verhoogd valrisico geven (geen bevestigende studies).

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ibuprofen geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen, waardoor voedselinname kan afnemen.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

OTC-geneesmiddel, sinds 1969 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie**

Volwassenen: Oraal: afhankelijk van de ernst van de aandoening en van de klachten 1200–1600 mg per dag in 3–4 doses; bij ernstige gevallen tijdelijk (3–4 weken) verhogen, max. 2400 mg per dag in 4 doses tot de acute fase onder controle is. Tabletten met gereguleerde afgifte: 600 mg twee- à driemaal per dag óf 1600 mg in 1 dosis bij voorkeur in de vroege avond; zo nodig tijdelijk verhogen met 800 mg 's ochtends tot 2400 mg per dag (óf 600 mg viermaal per dag) tot de acute fase weer onder controle is. Rectaal: 1500–2000 mg per dag, bij ernstige gevallen tijdelijk (3–4 weken) verhogen; max. 3000 mg per dag tot de acute fase onder controle is.

Toedieningsvorm

Tablet, dragee, bruisgranulaat, capsule

Referenties

- (1) Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:1373-1383.
- (2) Baumgartner H, Schwarz HA, Blum W et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations. *Curr Med Res Opin*. 1996;13:435-444.
- (3) Furey SA, Vargas R, McMahon FG. Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy*. 1993;13:143-148.
- (4) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2002;325:624.
- (5) Ashraf E. Safety profile of nonprescription ibuprofen in the elderly osteoarthritis patient: A meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2001;9(1-2):35-41.
- (6) Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;100 Suppl 48:2-6.
- (7) Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, Binstok G, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:520-532.
- (8) Roumie CL, Mitchel EF, Jr., Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke*. 2008;39:2037-2045.
- (9) Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R153.
- (10) Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
- (11) Gengo FM, Rubin L, Robson 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*. 2008;48:117-122.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er is geen verschil in effectiviteit aangetoond tussen de verschillende NSAID's in de algemene populatie. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen indometacine en diclofenac (referentiegeneesmiddel) in de oudere populatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport prostaglandinesynthetaseremmers: geen verschil in effectiviteit aangetoond.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In diverse studies worden relatief risico op gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van indometacine beschreven. Deze variëren van 2.4 tot 11.3.¹⁻⁴ Wanneer je indometacine vergelijkt met andere niet-selectieve NSAID's heeft het een gemiddeld gastro-intestinaal risicoprofiel.

Cardiovasculaire bijwerkingen / Renale bijwerkingen / Bloedingen / Overig

Weinig frequent: Oedeem, hypertensie, tachycardie, decompensatio cordis.

In de literatuur zijn hier geen grote onderzoeken naar gedaan.

NB: Bij indometacine wordt wel frequent hoofdpijn gerapporteerd.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming/inductie van het CYP-enzymstelsel
- Ranitidine verlaagt de serumspiegel van indometacine, maar anti-inflammatoir effect wordt niet significant veranderd.
- Verhoging van de digoxinespiegel.
- Afname van werking van antihypertensiva.
- Verhoging van de lithiumspiegel.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - o DIURETICA + NSAID'S
 - o LITHIUM + NSAID'S
 - o METHOTREXAAT + NSAID'S
 - o NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + CORTICOSTEROIDEN

- BETABLOKKERS + NSAID'S
- RAAS-REMMERS + NSAID'S
- NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON
- CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
- CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen. Acute astma-aanvallen, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers in de anamnese. Actieve of recidiverende maag-darmlaesies in de anamnese. Maag-darm bloedingen of andere bloedingen zoals hemorrhagisch CVA. Voor zetpillen: proctitis of recente rectale bloedingen in de anamnese.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd wordt geschat op 4,5 uur. Indometacine wordt geëlimineerd door renale excretie en biliaire excretie. Indometacine ondergaat een belangrijke enterohepatische kringloop.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bij verminderde renale doorbloeding kan toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer aanleiding geven tot manifeste nierinsufficiëntie. Ouderen hebben hierop een verhoogde kans.

Indometacine wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Bij een verminderde nierfunctie moet rekening worden gehouden met accumulatie en dient patiënt regelmatig gecontroleerd te worden en dient een lagere dosering te worden gebruikt (1B tekst).

Onderzoek naar de farmacokinetiek van indometacine (25 mg 3dd1) bij 12 ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar) en 12 jongeren (gemiddelde leeftijd 23 jaar) liet geen verschil in farmacokinetisch profiel zien.⁵ Terwijl in een ander onderzoek is gebleken dat de klaring van indometacine bij ouderen langzamer verloopt, zij adviseren een begin dosering 25% lager dan de normale dosering.⁶

Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers, JC mc Elnay.

Eur J Clin Pharmacol 1992 43:77-80 PMID: 1505614

The steady-state pharmacokinetic profile of indomethacin was examined in twelve healthy volunteers (4 m, 8 f; 20-34 y) and in 12 elderly subjects (7 m, 5 f; 70-88 y). Two formulations of indomethacin were examined, providing duplicate data for each subject group. The subjects received each formulation of indomethacin (25 mg tid) for 6 days in a single blind crossover fashion. On day 7, after an overnight fast, a final 25 mg dose of indomethacin was given and plasma concentrations measured over the following 12 h. Kinetic parameters C_{pmin} , T_{max} and AUC (0-12 h) were determined. There were no differences in the pharmacokinetic parameters between young and elderly subjects or between data for the two formulations of indomethacin. AUC values (micrograms.ml-1.h), for example, for the two formulations in the young subjects were 5.85 and 6.85 while the values for the elderly subjects were 6.55 and 6.50 respectively. When each treatment period was considered independently there was a significant difference between young and elderly subjects with regard to compliance. The rates of non compliance (over and under compliance) using a capsule count technique were, however, low with a mean maximum value of 5.8% being recorded for the elderly subjects.

Pharmacokinetics of indometacin in the elderly, Oberbauer, Clin Pharmacokinet. 1993 PMID: 8504626

In a cross-sectional study the pharmacokinetics of indomethacin were studied in old and young adults without manifest organ failure. Total clearance of indomethacin after a single oral dose of 50mg was 0.8 ml/min/kg in elderly individuals (mean 79.5 +/- 1.3 years) compared with 1.4 ml/min/kg in younger individuals (mean 36.9 +/- 3.0 years). The apparent elimination rate constant averaged 0.23 h⁻¹ in the aged and 0.32 h⁻¹ in the young people. Oral bioavailability was close to 1 in the young but 0.77 in the elderly. The apparent volume of distribution was similar in each group. Based on these results it is suggested that the maintenance dose of indomethacin be reduced by 25% in the elderly.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

In de 1B-tekst van indometacine wordt vermeld dat het de symptomen van parkinsonisme kan verergeren. Hiervan is echter geen literatuur bekend. Uit een studie blijkt dat indometacine de druk van de cerebrospinale vloeistof verlaagd, waardoor duizeligheid kan ontstaan.⁷

Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. Förderreuther S, Straube A. Neurology. 2000 Oct 10;55(7):1043-5. PMID: 11061268

The CSF-pressure-lowering effects of indomethacin in seven patients with idiopathic intracranial hypertension and one patient with symptomatic intracranial hypertension due to a non-space-occupying meningioma are reported. CSF opening pressure between 350 and 500 mm H₂O (mean 400 mm H₂O) was promptly reduced by 80 to 200 mm H₂O (mean reduction, 139 mm H₂O) for at least 10 minutes in all patients after IV administration of 50 mg indomethacin. Four patients had mild and transient side effects (dizziness). Indomethacin might be an alternative drug for treatment of intracranial hypertension.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Bij gecombineerd gebruik van anticoagulantia en indometacine bestaat er een verhoogd risico op bloedingen. De PTT dient nauwlettend te worden gecontroleerd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Indometacine zou bij ouderen vaker CZS bijwerkingen geven, met name verwardheid (geen literatuur gevonden).

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, anorexie, braken, dyspepsie, diarree, obstipatie. Daarnaast kunnen ulceraties van het maag-darmkanaal optreden. Dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja (arthrosis deformans).

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup-en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Indometacine is sinds 1963 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

50 tot 200 mg per dag, verdeeld over verschillende doses. Geen oplaaddosis noodzakelijk.

Bloedspiegelmonitoring: niet noodzakelijk

Toedieningsvorm

Capsule 25 en 50 mg, zetpillen 50 en 100mg

Deelbaar: Nee; pletbaar: capsule te openen, inhoud pletbaar; lichtgevoelig, direct innemen met voeding

Referenties

- (1) Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:769-772.
- (2) Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991;114:257-263.
- (3) Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-1566.
- (4) Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:1075-1078.
- (5) McElnay JC, Passmore AP, Crawford VL, McConnell JG, Taylor IC, Walker FS. Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43:77-80.
- (6) Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:428-434.
- (7) Forderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. *Neurology*. 2000;55:1043-1045.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

We vonden vier studies die de effectiviteit van meloxicam vergeleken met diclofenac.¹⁻⁴ In één studie was de gemiddelde leeftijd 71 jaar.¹ In deze studie met 258 patiënten, werd wat betreft effectiviteit een trend gezien in het voordeel van meloxicam, maar dit verschil was niet statistisch significant. In een grotere studie waarin 9.323 patiënten met artrose, gemiddelde leeftijd 61 jaar (waarvan 40% ouder dan 65 jaar), werden behandeld met diclofenac of meloxicam werd een tegenovergesteld effect gevonden, namelijk een significant hogere effectiviteit voor diclofenac ten opzichte van meloxicam.² De verschillen waren echter niet groot en de auteurs geven aan dat het verschil waarschijnlijk niet klinisch relevant is. De twee andere studies uitgevoerd in de algemene populatie (ouderen wel geïnccludeerd) vonden geen verschil in effectiviteit tussen meloxicam en diclofenac.^{3,4}

Conclusie: Geen duidelijk verschil in effectiviteit aangetoond tussen meloxicam en andere NSAID's.

A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee, De Goei, Osteoarthritis Cartilage. 1997 Jul;5(4):283-8

N= 258; gemiddelde leeftijd 71 jaar. RCT; 15 mg meloxicam (N = 128) vs 100 mg diclofenac (N = 130); behandelduur: 6 weken. RESULTS: with respect to efficacy showed a trend in favor of meloxicam regarding pain on movement, global efficacy and paracetamol consumption, although these differences did not reach statistical significance. The most frequently-occurring adverse events in both groups were of a gastrointestinal (GI) nature. However, there was a higher incidence (26 vs 16%) of GI adverse events in the diclofenac group compared with the meloxicam group.

Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. C Hawkey, Br J Rheumatol. 1998 Sep;37(9):937-45.

N=9323 OA; Gem leeftijd 61 jaar; 40% ouder dan 65 jaar. RCT: meloxicam 7.5 mg vs diclofenac 100 mg. Behandelduur 28 dagen. RESULTS: Significantly fewer adverse events were reported by patients receiving meloxicam. This was attributable to fewer GI adverse events (13%) compared to diclofenac (19%; $P < 0.001$). Of the most common GI adverse events, there was significantly less dyspepsia ($P < 0.001$), nausea and vomiting ($P < 0.05$), abdominal pain ($P < 0.001$) and diarrhoea ($P < 0.001$) with meloxicam compared to diclofenac. Complicated events: no significant difference between meloxicam and diclofenac. There were five patient days of hospitalization in patients on meloxicam compared to 121 with diclofenac. Adverse events caused withdrawal from the study in 254 patients receiving meloxicam (5.48%) compared to 373 (7.96%) on diclofenac ($P < 0.001$). These differences were attributable to differences in reported GI adverse events (3.02% on meloxicam vs 6.14% on diclofenac; $P < 0.001$). Differences in efficacy, as assessed by visual analogue scales, consistently favoured diclofenac. In all instances, 95% confidence intervals did not cross zero, suggesting a statistically significant effect. However, differences were small (4.5-9.01% difference) and did not reach pre-determined levels of clinical significance. Nevertheless, significantly more patients discontinued meloxicam because of lack of efficacy (80 out of 4635 vs 49 out of 4688; $P < 0.01$).

A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. Valat JP, Inflamm Res. 2001 Mar;50 Suppl 1:S30-4

N=229; ptn met osteoartrose van de lumbale wervelkolom. Gem Leeftijd is ongeveer 58 jaar; RCT: meloxicam 1dd 7,5 mg vs diclofenac 1dd100 mg SR. Behandelingsduur 14 dagen. Gelijke effectiviteit; De meest frequent optredende bijwerking was gastro-intestinaal in beide groepen. Meloxicam 12.8% en diclofenac 17.8%. Verschil is niet significant. Meeste GI event waren mild. In meloxicamgroep minder patiënten gestopt met medicatie vanwege AE. Globale tolerantie voor meloxicam werd door patiënten significant beter beoordeeld dan diclofenac.

Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Yocum D et al. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2947-54

N=774 OA patiënten; Gem leeftijd:62 jaar; ongeveer 25% van de patiënten is ouder dan 70 jaar. Behandelduur 12 weken. RCT: meloxicam (3.75; 7.5; 15 mg) vs diclofenac 100 mg vs placebo. Efficacy gemeten op WOMAC: Gelijke effectiviteit meloxicam (7.5 en 15 mg) en diclofenac (statistisch significant beter dan placebo; hoe hoger de dosering Meloxicam, hoe beter de effectiviteit). Aantal GI-bijwerkingen in meloxicamgroep statistisch niet significant verschillend van placebo groep. Statistisch significant beter dan diclofenac (P 0.02). Andere bijwerkingen waren niet verschillend in de drie groepen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Geen CFH-rapport aanwezig. Klinische studies geven aanleiding tot het vermoeden van lagere klinische effectiviteit bij doseringen van 7,5 mg per dag.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In een meta-analyse over de gastro-intestinale veiligheid van meloxicam wordt geconcludeerd dat meloxicam veiliger is dan niet-selectieve NSAID's.⁵ In deze meta-analyse over 12 RCT's werden significant minder gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd voor meloxicam dan voor niet-selectieve NSAID's: odds ratio 0.73; 95% BI 0.64–0.84. Ook in de studie van De Goei waarin 258 oudere artrose patiënten werden geïncludeerd werden minder gastro-intestinale bijwerkingen van meloxicam ten opzichte van diclofenac (16% vs 26%) gezien.¹ Dit werd bevestigd in de grote MELISSA-studie (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment). In deze studie werden minder bijwerkingen gerapporteerd in de meloxicamgroep dan in patiënten die diclofenac kregen toegediend.² Dit werd met name veroorzaakt door een significante afname van gastro-intestinale bijwerkingen (13%) vergeleken met diclofenac (19%; $p < 0.001$). Bij nadere analyse blijkt dat het met name gaat om een significante afname van niet ernstige bijwerkingen ((dyspepsie ($p < 0.001$), misselijkheid en braken ($p < 0.05$), buikpijn ($p < 0.001$) en diarree ($p < 0.001$)). Er was geen significant verschil in het optreden van gecompliceerde gastro-intestinale bijwerkingen.

In twee kleinere studies werd bevestigd dat gastro-intestinale bijwerkingen significant minder frequent optraden bij het gebruik van meloxicam in vergelijking met diclofenac.^{3,4}

Conclusie: Meloxicam geeft minder gastro-intestinale bijwerkingen, met name minder niet ernstige bijwerkingen.

Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Schoenfeld, Am J Med. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S

12 RCT's. Patients using meloxicam had fewer GI adverse events compared with non-COX-2-selective NSAIDs (odds ratio = 0.64; 95% confidence interval [CI], 0.59-0.69). Patients using meloxicam experienced less dyspepsia (odds ratio = 0.73; 95% CI, 0.64-0.84), fewer PUBs (odds ratio = 0.52; 95% CI, 0.28-0.96), and less frequent discontinuation of NSAID because of adverse GI events (odds ratio = 0.59; 95% CI, 0.52-0.67) compared with non-COX-2 selective NSAIDs.

A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee, De Goei, Osteoarthritis Cartilage. 1997 Jul;5(4):283-8

N= 258; Gemiddelde leeftijd 71 jaar. RCT; 15 mg meloxicam (N = 128) vs 100 mg diclofenac (N = 130); behandelduur: 6 weken. RESULTS: with respect to efficacy showed a trend in favor of meloxicam regarding pain on movement, global efficacy and paracetamol consumption, although these differences did not reach statistical significance. The most frequently-occurring adverse events in both groups were of a gastrointestinal (GI) nature. However, there was a higher incidence (26 vs 16%) of GI adverse events in the diclofenac group compared with the meloxicam group.

Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. C Hawkey, Br J

Rheumatol. 1998 Sep;37(9):937-45.

N=9323 OA; Gem leeftijd 61 jaar; 40% ouder dan 65 jaar. RCT: meloxicam 7.5 mg vs diclofenac 100 mg. Behandelduur 28 dagen. RESULTS: Significantly fewer adverse events were reported by patients receiving meloxicam. This was attributable to fewer GI adverse events (13%) compared to diclofenac (19%; $P < 0.001$). Of the most common GI adverse events, there was significantly less dyspepsia ($P < 0.001$), nausea and vomiting ($P < 0.05$), abdominal pain ($P < 0.001$) and diarrhoea ($P < 0.001$) with meloxicam compared to diclofenac. Complicated events: no significant difference between meloxicam and diclofenac. There were five patient days of hospitalization in patients on meloxicam compared to 121 with diclofenac. Adverse events caused withdrawal from the study in 254 patients receiving meloxicam (5.48%) compared to 373 (7.96%) on diclofenac ($P < 0.001$). These differences were attributable to differences in reported GI adverse events (3.02% on meloxicam vs 6.14% on diclofenac; $P < 0.001$). Differences in efficacy, as assessed by visual analogue scales, consistently favoured diclofenac. In all instances, 95% confidence intervals did not cross zero, suggesting a statistically significant effect. However, differences were small (4.5-9.01% difference) and did not reach pre-determined levels of clinical significance. Nevertheless, significantly more patients discontinued meloxicam because of lack of efficacy (80 out of 4635 vs 49 out of 4688; $P < 0.01$).

A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. Valat JP, Inflamm Res. 2001 Mar;50 Suppl 1:S30-4

N=229; patiënten met osteoartrose van de lumbale wervelkolom. Gem leeftijd is ongeveer 58 jaar; RCT: meloxicam 1dd 7,5 mg vs diclofenac 1dd100 mg SR. Behandelduur 14 dagen. Gelijke effectiviteit; De meest frequent optredende bijwerking was gastro-intestinaal in beide groepen. Meloxicam 12.8% en diclofenac 17.8%. Verschil is niet significant. Meeste gastro-intestinale events waren mild. In meloxicamgroep minder patiënten gestopt met medicatie vanwege AE. Globale tolerantie voor meloxicam werd door patiënten significant beter beoordeeld dan diclofenac.

Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Yocum D et al. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2947-54

N=774 OA patiënten; Gem leeftijd:62 jaar; ongeveer 25% van de patiënten is ouder dan 70 jaar. Behandelduur 12 weken. RCT: meloxicam (3.75; 7.5; 15 mg) vs diclofenac 100 mg vs placebo. Efficacy gemeten op WOMAC: Gelijke effectiviteit meloxicam (7.5 en 15 mg) en diclofenac (statistisch significant beter dan placebo; hoe hoger de dosering meloxicam, hoe beter de effectiviteit). Aantal GI-bijwerkingen in meloxicamgroep statistisch niet significant verschillend van placebo groep. Statistisch significant beter dan diclofenac ($P 0.02$). Andere bijwerkingen waren niet verschillend in de drie groepen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Er zijn weinig onderzoeken naar het cardiovasculaire risico van meloxicam. In een Engelse studie werd gekeken naar de incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen bij patiënten die celecoxib (n=17.458) en meloxicam (n=19.087) gebruikten.⁶ Bij de patiënten die celecoxib gebruikten trad significant vaker een cerebrovasculair accident op; RR 1.66 (95% BI 1.10-2.51). Er was geen verschil in het optreden van myocardiinfarcten in beide groepen; RR 1.72 (95% BI 0.87-3.40). De auteurs geven aan dat de frequentie van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen zo laag was (<0,5%), dat de resultaten van de studie voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden.

Conclusie: De cardiovasculaire bijwerkingen van meloxicam zijn onvoldoende onderzocht.

Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data, Layton Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42(11):1354-64.

Meloxicam: N=19.087; celecoxib: n= 17.458 (in eerste 9 maanden na starten behandeling werden tromboembolische events geregistreerd (huisartsendatabase).

RESULTS: Adjusting for the two identified risk factors of age and sex, the cerebrovascular TE event group rate was higher for celecoxib than for meloxicam, RR 1.66 (95% CI 1.10-2.51), over the study period and no different for the cardiovascular TE event group, RR 1.72 (95% CI 0.87-3.40) or peripheral venous thrombotic group, RR 1.06 (95% CI 0.51-2.19).

CONCLUSION: a relative increase in the rate of cerebrovascular TE events in users of celecoxib compared to meloxicam. There was no difference in the rate of cardiovascular TE events or peripheral venous thrombotic events between users of these two drugs.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- CYP2C9 speelt belangrijke rol in biotransformatie (CYP3A4 speelt kleine rol). Meloxicam veroorzaakt geen inductie of remming van het CYP-enzymstelsel.
- Aspirine verhoogt de plasmaspiegel met 25% (lijkt niet klinisch relevant).
- Colestyramine vermindert de absorptie, waardoor de werkzaamheid minder wordt.
- Gelijktijdig gebruik met orale anti-coagulantia of andere NSAID's wordt niet aanbevolen.
- NSAID's kunnen het effect van diuretica verminderen.
- NSAID's kunnen de lithiumspiegel verhogen.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - o DIURETICA + NSAID'S
 - o LITHIUM + NSAID'S
 - o METHOTREXAAT + NSAID'S
 - o NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + CORTICOSTEROIDEN
 - o BETABLOKKERS + NSAID'S
 - o RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - o NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON
 - o SALICYLATEN ANTITROMBOTISCH + IBUPROFEN
 - o CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
 - o CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Overgevoeligheid; Actief ulcus pepticum of recidiverende maagulcera; ernstig verminderde leverfunctie; ernstige nierinsufficiëntie indien niet gedialyseerd wordt; gastro-intestinale bloeding, cerebrale bloeding of andere bloedingsstoornissen; ernstig congestief hartfalen.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd ongeveer 20 uur. Hepatische biotransformatie (CYP2C9, 3A4) tot vier inactieve metabolieten. Plasmaklaring is bij ouderen iets verlengd.⁷

Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients, Meineke Br J Clin Pharmacol. 2003 Jan;55(1):32-8
N=586; gemiddelde leeftijd 55 jaar: Range 18-80. RESULTS: Analysis of covariates showed that age and gender both significantly ($P < 0.005$) affected clearance. The effect of age was relatively small and a dose adjustment of $<10\%$ was deemed unnecessary. No clinically relevant drug-drug interactions were found, although sulphasalazine and glucocorticoids both significantly ($P < 0.005$) affected meloxicam clearance ($+19\%$ and -12% , respectively).

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bij ernstige nierinsufficiëntie mag de maximale dagdosis van 7,5 mg niet overschreden worden (1B-tekst). In een studie werden geen aanwijzingen gevonden voor het aanpassen van de dosis van meloxicam bij een matige nierinsufficiëntie (kreatinine-klaring 20-40 ml/min).⁸

Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment, Boulton-Jones Br J Clin Pharmacol. 1997 Jan;43(1):35-40
N= 38; gemiddelde leeftijd per groep: 43; 51 en 58 jaar; Patiënten kregen meloxicam 1dd15 mg, gedurende 9 dagen. Meloxicam was administered to subjects with mild (creatinine clearance 41-60 ml min⁻¹) to moderate (20-40 ml min⁻¹) renal impairment compared with normal renal function (> 60 ml min⁻¹).
RESULTS: Subjects with no or mild renal impairment showed similar pharmacokinetic profiles (geometric mean AUCSS (%gCV) 55 (33%) vs 55 (38%) micrograms ml⁻¹ h). Subjects with moderate renal impairment demonstrated lower total plasma meloxicam concentrations (AUCSS 35 (50%) micrograms ml⁻¹ h, with corresponding higher plasma clearance ($P = 0.013$) compared with subjects with no renal impairment. However, this was combined with higher meloxicam free fractions in moderately impaired subjects such that free meloxicam concentrations were similar in all three groups. Meloxicam was well tolerated with few adverse events occurring and no difference in incidence observable between groups. CONCLUSIONS: On the basis of these results there is no necessity for a dosage adjustment when administering meloxicam to patients with mild to moderate renal impairment.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nee

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Ja, toename van het bloedingsrisico.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Meloxicam kan gastro-intestinale bijwerkingen geven, dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Geregistreerd voor symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrose.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Meloxicam is sinds 1996 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1dd 7,5 mg, max 15 mg per dag (hoe hoger de dosis des te groter het risico op bijwerkingen, bij ouderen is 7,5 mg max dagdosis bij chronisch gebruik).

Toedieningsvorm

Meloxicam is verkrijgbaar als capsule, tablet of zetpil. De tablet is deelbaar. Inname met voedsel verandert de absorptie niet.

Referenties

- (1) Goei The HS, Lund B, Distel MR, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:283-288.
- (2) Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37:937-945.
- (3) Valat JP, Accardo S, Reginster JY, Wouters M, Hettich M, Lieu PL. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:S30-S34.
- (4) Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med*. 2000;160:2947-2954.
- (5) Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999;107:48S-54S.
- (6) Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1354-1364.
- (7) Meineke I, Turck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:32-38.
- (8) Boulton-Jones JM, Geddes CG, Heinzel G, Turck D, Nehmiz G, Bevis PJ. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:35-40.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er is geen verschil in effectiviteit van verschillende NSAID's. (CFH-rapport prostaglandinesynthetaseremmers). In 1979 is er een onderzoek gepubliceerd die de effectiviteit van naproxen vergelijkt met diclofenac in 186 patiënten.¹ Er werd geen significant verschil gevonden. Enkele studies wordt de effectiviteit van celecoxib en naproxen vergeleken. Goldstein vond bij 537 patiënten geen verschil in effectiviteit tussen naproxen en celecoxib.² Lisse et al onderzochten het effect van celecoxib en naproxen op de kwaliteit van leven bij 768 patiënten ouder dan 70 jaar (gemiddelde leeftijd 75 jaar).³ Dit was niet significant verschillend.

Conclusie: Effectiviteit van naproxen is vergelijkbaar met andere NSAID's.

Efficacy of diclofenac in osteoarthritis, experience in the United States. JR Ward, The American Journal of Medicine. PMID: 3518434

The role of diclofenac sodium in patients with symptomatic osteoarthritis of the hip or knee has been evaluated in five prospective, randomized, double-blind, controlled trials with placebo, aspirin, and naproxen conducted in the United States. The objectives were to evaluate efficacy, tolerability, and safety. In these trials, diclofenac, 100 or 150 mg daily, was more effective than aspirin, 2.4 or 3.6 g daily, and as effective as naproxen, 500 mg daily. In individual trials, there were no statistically significant differences in the incidence of adverse effects between treatment groups. For all trials combined, the dropout rate due to adverse effects was similar for each treatment group. The dropout rate because of an unsatisfactory response was lowest for patients treated with diclofenac.

Reduced Incidence of gastro-duodenal ulcers with celecoxib, a novel COX2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis, Goldstein, Am J Gastro-enterology. 2001

RCT, n=537 gem leeftijd: 56,7 jr (range 23-86) OA en RA. 12 wkn. Celecoxib 2dd 200mg vs naproxen 2dd 500mg. Vergelijkbare effectiviteit, safety (endoscopisch eindpunt): celecoxib 9% ulcera vs naproxen 41% ulcera. Leeftijd geen risicofactor voor verhoogde kans op ulcus (<65jr vs >65 jr; p 0.260)

Functional status and Health related Quality of Life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib, Lisse, J of Gerontology 2001

3 RCT's n=768, leeftijd > 70jr gem leeftijd 75jr. OA. 12 wkn. Celecoxib 1dd200mg, celecoxib 1dd400mg, naproxen 1000mg/dag, placebo. Eindpunten, functional status, HRQOL. Significante verbetering in functional status en HRQOL in celecoxib en naproxengroep, niet in placebogroep. Safety: celecoxib en placebo gelijk, naproxen hogere incidentie van GI-adverse events.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport: naproxen is effectief in de behandeling van osteoartrose.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In diverse studies worden relatieve risico's op gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van naproxen beschreven. Deze variëren van 2.12 tot 9.1.⁴⁻⁸ Wanneer je naproxen vergelijkt met andere niet-selectieve NSAID's heeft het een gemiddeld GI risico.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Over het effect van naproxen op het cardiovasculaire risico zijn diverse studies verschenen, met conflicterende resultaten. In 2006 verscheen een meta-analyse waarin het risico op myocardinfarct specifiek bij het gebruik van niet-selectieve NSAID's wordt onderzocht.⁹ Uit deze studie komt naar voren dat niet-selectieve NSAID's als groep zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een acuut myocardinfarct (RR 1.19, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.08 - 1.31). Deze resultaten werden gevonden voor diclofenac (RR 1.38, 95% BI 1.22–1.57) en ibuprofen (RR 1.11, 95% BI 1.06 - 1.17). Dit verhoogd risico op myocard infarct werd echter niet gevonden bij naproxen (RR 0.99, 95% BI 0.88–1.11). Rahme et al. vinden in een case-control studie van patiënten van 65 jaar en ouder een cardioprotectief effect van naproxen.¹⁰ Ook Solomon et al. vindt significant minder myocardinfarcten bij patiënten die naproxen gebruiken.¹¹ Ook in deze studie werden oudere patiënten bestudeerd (gemiddelde leeftijd 80 jaar). In een case-control studie van Mamdani et al. verricht bij ouderen werd echter geen significante afname van het aantal myocardinfarcten gezien bij oudere gebruikers van naproxen.¹² Ook een nested case-control study van Graham laat geen duidelijk beschermend effect zien van naproxen.¹³

Conclusie: Er is onduidelijkheid over het effect van naproxen op cardiovasculaire eindpunten. Het lijkt dat naproxen het effect op cardiovasculaire events niet verhoogd (in tegenstelling tot de overige selectieve en niet-selectieve NSAID's) en er zijn aanwijzingen dat er mogelijk sprake is van een beschermend effect.

Risk of acute myocardial infarction with non-selective NSAID: a meta-analysis. Singh, Arthritis Research & Ther 2006
Meta-analyse naar het cardiovasculaire-risico van conventionele NSAID's: dit wordt gevonden voor diclofenac en ibuprofen, niet voor naproxen.

Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAID's: does their cardiovascular risk exceed their GI benefit? A retrospective cohort study Rahme Rheumatology 2007

Cohortstudie; leeftijd >65 jaar; groot aantal patiëntjaren (NS-NSAID's 37.495) Risico op hospitalisatie door AMI/GI bepaald in groep aspirine en non-aspirine → veel confounders (zie *editorial*, hoog CV risicopatiënten krijgen aspirine, hoog GI risico krijgen COX-2 inhibitor). Opvallend: naproxen hoogste risico's. Bij toevoegen aspirine aan ibuprofen → geen toename van risico op AMI/GI.

Relationship between selective COX-2 inhibitors and Acute myocardial infarction in older adults; Solomon; Circulation 2004

Case-control studie. 10895 cases. Leeftijd 65 jaar en ouder, gemiddelde leeftijd 80 jaar. Duidelijk verhoogd risico op AMI van rofecoxib (tov celecoxib), niet aangetoond voor celecoxib.

Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population based cohort study; Mamdani, 2004, Lancet

Cohort study: Gem. leeftijd 75 jaar rofecoxib n=14.583, celecoxib n=18.908 non-selectieve NSAID's n=5391; controles n=100.000 Eindpunt: Aantal ziekenhuisopnames tgv hartfalen bij celecoxibgebruikers gelijk aan non-users (OR 1.0) rofecoxib (OR 1.8) nonselective NSAID's (OR1.4) (onduidelijk welke nonselective NSAID's).

Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Graham, Campen, lancet 2005

Nested case-control study leeftijd 18-84 jr, gem 66 jr duur: 2.302.029 patiëntjaren follow-up. Eindpunt CHD: OR rofecoxib vs celecoxib 1.59. Naproxen vs geen NSAID: 1,14. (geen bewijs voor protectief effect van naproxen)

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming of inductie van het CYP-enzymstelsel.
- In combinatie met heparine of coumarinderivaten geeft naproxen een verhoogd risico op bloedingen.
- Versterking van het effect van sulfonylureumderivaten kan optreden, door verdringing van het plasma-eiwit.
- Antacida kunnen absorptie van naproxen verhogen of verlagen (niet klinisch relevant); colestyramine vertraagt de absorptie van naproxen;
- In combinatie met ACE-remmer is er een verhoogde kans op nierfunctiestoornissen.
- Afname renale lithiëmie, mogelijk afname effect van furosemide en betablokkers.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - DIURETICA + NSAID'S
 - LITHIUM + NSAID'S
 - METHOTREXAAT + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + CORTICOSTEROÏDEN
 - BETABLOKKERS + NSAID'S
 - RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON
 - SALICYLATEN ANTITROMBOTISCH + IBUPROFEN
 - CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
 - CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding. Gastritis congestiva of gastritis atrophica. Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers. Inflammatoire darmaandoeningen. Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Cerebrovasculaire bloeding. Oedeem.

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Halfwaardetijd 11-15 uur. Risico op cumulatie bij nier- en leverfunctiestoornissen. In een studie waarin de farmacokinetiek bij 23 jongeren en 25 ouderen werd vergeleken, werd bij ouderen een iets verlengde plasmahalfwaardetijd aangetoond.¹⁴ Dit verschil is waarschijnlijk niet klinisch relevant, omdat de AUC gelijk was. In vier andere studies waarin de farmacokinetiek bij jongeren en ouderen wordt vergeleken, valt met name op dat de ongebonden fractie van naproxen bij ouderen duidelijk hoger ligt.¹⁵⁻¹⁸ Aangezien deze is gerelateerd aan het farmacologische en toxische effect, wordt geadviseerd bij ouderen te starten met de laagste dosering.

Steady state pharmacokinetics of naproxen in young and elderly healthy volunteers, Cohen (1988)

N=23 jongeren en 25 ouderen (65-74 jaar) Bij ouderen iets verlengde plasmahalfwaardetijd. Verschil waarschijnlijk niet klinisch relevant, omdat de AUC gelijk was.

Pharmacokinetics of high-dose naproxen in elderly patients, vd Ouweland, In J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1988

Steady state pharmacokinetics of naproxen in elderly rheumatics compared with young volunteers, Gotzsche, Scand J Rheumatol 1988

Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients, McVerry Eur J Clin Pharmacol, 1986**Naproxen pharmacokinetics in the elderly**, Upton, Br J Clin Pharmacol, 1984**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

95% wordt met de urine uitgescheiden. 30% van naproxen wordt in de lever omgezet in 6-O-demethyl-naproxen.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Naproxen kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken, waardoor in theorie een verhoogd valrisico kan ontstaan, er zijn echter geen studies gevonden die dit bevestigen. In een meta-analyse (patiënten > 60 jaar) werd geen verhoogd valrisico gevonden bij patiënten die NSAID's gebruiken.¹⁹

Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs.

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME; J Am Geriatr Soc. 1999 Jan;47(1):40-50. PMID: 9920228

STUDY SELECTION: Systematic evaluation of cardiac or analgesic drug use and any fall in people aged 60 years and older.

RESULTS: Twenty nine studies met inclusion criteria. None were randomized controlled trials. For analgesic drugs, the pooled OR was 0.97 (0.78-1.20) for narcotic use, 1.09 (0.88-1.34) for nonnarcotic analgesic use, 1.16 (0.97-1.38) for NSAID use, and 1.12 (0.80-1.57) for aspirin use. There was no statistically significant heterogeneity of pooled odds ratios. There were no differences between the pooled odds ratios for studies with mean subject age <75 versus > or =75 years old or for studies in communities with <35% versus > or =35% fallers. The evidence to date, however, is based solely on observational data, with minimal adjustment for confounders, dosage, or duration of therapy. Older adults taking more than three or four medications were at increased risk of recurrent falls

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie belangrijkste relevante bijwerkingen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Naproxen geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen, waardoor het de voedselinname negatief kan beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Naproxen is sinds 1974 in Nederland op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

500 mg-1000 mg per dag in 1 tot 2 giften; bloedspiegelmonitoring: niet noodzakelijk. Inname tijdens of direct na de maaltijd met ruime hoeveelheid water of melk.

Toedieningsvorm

Tablet, zetpil; Deelbaar: nee; Pletbaar: nee

Referenties

- (1) Ward JR. Efficacy of diclofenac in osteoarthritis. Experience in the United States. *Am J Med.* 1986;80:53-57.
- (2) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1019-1027.

- (3) Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M167-M175.
- (4) Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:769-772.
- (5) Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991;114:257-263.
- (6) Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-1566.
- (7) Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:1075-1078.
- (8) Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160:2093-2099.
- (9) Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R153.
- (10) Rahme E, Pilote L, Leloir J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2002;162:1111-1115.
- (11) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-2073.
- (12) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-486.
- (13) Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-481.
- (14) Cohen A, Basch C. Steady state pharmacokinetics of naproxen in young and elderly healthy volunteers. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17:7-11.
- (15) Van den Ouweland FA, Jansen PA, Tan Y, Van de Putte LB, Van Ginneken CA, Gribnau FW. Pharmacokinetics of high-dosage naproxen in elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26:143-147.
- (16) Gotzsche PC, Andreasen F, Egsmose C, Lund B. Steady state pharmacokinetics of naproxen in elderly rheumatics compared with young volunteers. *Scand J Rheumatol*. 1988;17:11-16.
- (17) McVerry RM, Lethbridge J, Martin N et al. Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31:463-468.
- (18) Upton RA, Williams RL, Kelly J, Jones RM. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:207-214.
- (19) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:40-50.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er is geen verschil in effectiviteit (bij osteoartrose) vergeleken met de andere NSAID's.¹ Morgan laat in een studie zien dat de onderzochte NSAID's, waaronder piroxicam geen verschil in effectiviteit hebben wanneer de algemene populatie wordt vergeleken met de oudere populatie.²

Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. Melo Gomes JA; Ann Rheum Dis. 1993 Dec;52(12):881-5

Diclofenac/misoprostol at twice daily dosing is associated with significantly fewer gastroduodenal ulcers than either piroxicam or naproxen. The efficacy of diclofenac/misoprostol in treating the signs and symptoms of osteoarthritis is at least comparable to that of piroxicam and naproxen.

Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly, GJ Morgan, Am J Med. 1993 Aug 9;95(2A):19S-27S PMID: 8356998

In a randomized, open-label, controlled, multicenter, 12-week study, the efficacy and safety of nabumetone (1,000-2,000 mg/day) versus diclofenac (100-200 mg/day), naproxen (500-1,500 mg/day), ibuprofen (1,200-3,200 mg/day), or piroxicam (10-20 mg/day) were evaluated in patients with osteoarthritis (OA) or rheumatoid arthritis (RA). The results in elderly patients (> or = 65 years of age) are presented. Nabumetone was as effective as the comparator nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of elderly OA and RA patients. Ibuprofen and diclofenac caused significantly ($p < 0.05$) more abdominal pain than nabumetone (8.5%, 13.1%, and 4.1%, respectively). The frequency of abdominal pain was dose related for all NSAIDs except nabumetone. Diarrhea was reported by significantly ($p < 0.02$) more nabumetone-treated (6.6%) than ibuprofen-treated (0.9%) elderly patients, but the incidence of diarrhea was not dose related. There were no clinically significant changes in renal function with nabumetone or the comparator NSAIDs. A significant change in hepatic enzymes occurred in elderly patients treated with diclofenac (3.3%), which was different than for patients treated with nabumetone ($p < 0.04$), naproxen ($p < 0.06$), or ibuprofen ($p < 0.06$). With regard to withdrawals for adverse events, more ($p < 0.04$) piroxicam-treated patients (4.9%) withdrew than nabumetone-treated patients (1%). In addition, doubling the dose of nabumetone from 1,000 mg/day to 2,000 mg/day did not result in a proportional increase in adverse events. However, with the comparator NSAIDs, proportional increases in adverse events occurred with increased dose. Finally, the efficacy and safety of nabumetone in elderly patients were similar to the efficacy and safety observed in nonelderly patients.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Het gebruik van piroxicam wordt ontraden door de verhoogde kans op risico op gastro-intestinale toxiciteit ten opzichte van andere NSAID's.^{3,4,5}

Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: relation to age, sex, efficacy and adverse events. Rugstad HE, Hundal O, Holme I, Herland OB, Husby G, Giercksky KE. Clin Rheumatol. 1986 Sep;5(3):389-98. veiligheid en effectiviteit, vergelijking van piroxicam met naproxen. Toename van plasmaconcentratie (> 25% tov normale populatie) met de leeftijd. Geen associatie tussen plasmaconcentratie en veiligheid en effectiviteit van piroxicam en naproxen.

A double-blind multicentre trial of piroxicam and naproxen in osteoarthritis. Husby G, Holme I, Rugstad HE, Herland OB, Giercksky KE. Clin Rheumatol. 1986 Jan;5(1):84-91. Statistisch significante afname in adverse events, met leeftijd in zowel mannen als vrouwen

Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. McLeod PJ CMAJ. 1997 Feb 1;156(3):385-91 Het gebruik van piroxicam wordt ontraden door de verhoogde kans op risico op gastro-intestinale toxiciteit ten opzichte van andere NSAID's.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In 2006 verscheen een systematisch literatuuroverzicht van McGettigann waarin het cardiovasculair risico van selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's wordt vergeleken.⁶ In deze studie uitgevoerd bij ouderen (>65 jaar) werd geen significant verhoogd risico gevonden voor piroxicam.

Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase McGettigan P, JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12 PMID: 16968831

CONTEXT: Evidence that rofecoxib increases the risk of myocardial infarction has led to scrutiny of other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Regulatory agencies have provided variable advice regarding the cardiovascular risks with older nonselective NSAIDs. OBJECTIVE: To undertake a systematic review and meta-analysis of controlled observational studies to compare the risks of serious cardiovascular events with individual NSAIDs and cyclooxygenase 2 inhibitors. DATA SOURCES: Searches were conducted of electronic databases (1985-2006), scientific meeting proceedings, epidemiological research Web sites, and bibliographies of eligible studies. STUDY SELECTION: Eligible studies were of case-control or cohort design, reported on cardiovascular events (predominantly myocardial infarction) with cyclooxygenase 2 inhibitor, NSAID use, or both with nonuse/remote use of the drugs as the reference exposure. Of 7086 potentially eligible titles, 17 case-control and 6 cohort studies were included. Thirteen studies reported on cyclooxygenase 2 inhibitors, 23 on NSAIDs, and 13 on both groups of drugs. DATA EXTRACTION: Two people independently extracted data and assessed study quality with disagreements resolved by consensus. DATA SYNTHESIS: Data were combined using a random-effects model. A dose-related risk was evident with rofecoxib, summary relative risk with 25 mg/d or less, 1.33 (95% confidence interval [CI], 1.00-1.79) and 2.19 (95% CI, 1.64-2.91) with more than 25 mg/d. The risk was elevated during the first month of treatment. Celecoxib was not associated with an elevated risk of vascular occlusion, summary relative risk 1.06 (95% CI, 0.91-1.23). Among older nonselective drugs, diclofenac had the highest risk with a summary relative risk of 1.40 (95% CI, 1.16-1.70). The other drugs had summary relative risks close to 1: naproxen, 0.97 (95% CI, 0.87-1.07); piroxicam, 1.06 (95% CI, 0.70-1.59); and ibuprofen, 1.07 (95% CI, 0.97-1.18). CONCLUSIONS: This review confirms the findings from randomized trials regarding the risk of cardiovascular events with rofecoxib and suggests that celecoxib in commonly used doses may not increase the risk, contradicts claims of a protective effect of naproxen, and raises serious questions about the safety of diclofenac, an older drug.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming of inductie van het CYP-enzymstelsel. Ook is piroxicam geen substraat van het CYP -enzymstelsel.
- Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.
- Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig).
- Acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaspiegel van piroxicam tot circa 80%.
- Cimetidine vermindert de uitscheiding.
- Piroxicam kan de plasmaspiegels van lithium en van methotrexaat verhogen (verhoogde toxiciteit).
- Het natriuretisch effect van diuretica kan geheel of gedeeltelijk worden geantagoneerd.

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Ulcus pepticum en maag-darmbloedingen of -perforaties, zowel actief als in de anamnese of als gevolg van gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers. Gastritis en gastro-intestinale aandoeningen, in het bijzonder bij een verhoogde kans op bloedingen in de anamnese (colitis ulcerosa, M. Crohn, maagkanker, diverticulitis). Huidreacties als gevolg van prostaglandinesynthetaseremmers; ernstige allergische huidreacties op een geneesmiddel in de anamnese. Cerebrovasculaire bloedingen. Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers. Gecombineerde ernstige lever- en nierinsufficiëntie. Ernstig hartfalen. Gelijktijdig gebruik van een andere prostaglandinesynthetaseremmer (incl. een COX-2-remmer of acetylsalicylzuur in lage dosering) en van anticoagulantia.

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

De halfwaardetijd is ongeveer 50 (35-75) uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Piroxicam en zijn biotransformatie producten worden grotendeels via de nier uit gescheiden (minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd uitgescheiden). Men dient patiënten met een nierfunctiebeperking en patiënten met levercirrose op een lagere dosis piroxicam te stellen.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Slaperigheid, slapeloosheid (vermeld in 1B-tekst, niet bevestigd in studies)

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Er wordt duizeligheid gerapporteerd

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Zie veiligheid

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Depressie, zenuwachtigheid, hallucinaties, stemmingsveranderingen, abnormale dromen, mentale verwarring zijn gemeld.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Maag-darmstoornissen: anorexie, indigestie, epigastrische pijn, buikpijn, misselijkheid, braken, indigestie, diarree, obstipatie, winderigheid, ulcus pepticum. Dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Piroxicam is geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis op spondylitis ankylopoetica. De beslissing om piroxicam voor te schrijven dient genomen te worden op basis van een evaluatie van de algemene risico's van de individuele patiënt. Piroxicam is geen eerstelijns optie mocht een NSAID geïndiceerd zijn. Indien noodzakelijk dan moeten veelvuldige controles/observaties plaatsvinden.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Een leeftijd ouder dan 70 jaar wordt in verband gebracht met een hoog risico op complicaties. Toediening aan patienten ouder dan 80 jaar dient te worden vermeden.

Het gebruik van sommige NSAID's zijn geassocieerd met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (myocardinfarct, beroerte).

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Piroxicam is sinds 1979 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Begindosering 10 mg, zo nodig tot maximaal 20 mg verhogen

Bij oudere patiënten verdient het aanbeveling zorgvuldig, kritisch en zo laag mogelijk te doseren, te meer omdat in deze categorie vaak nierfunctieverlies optreedt. Bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met levercirrose wordt aanbevolen om behandeling aan te vangen met 10 mg piroxicam per dag, waarna de dosering zonodig verhoogd kan worden tot 20 mg per dag.

Toedieningsvorm

Capsules, kunnen bij kwetsbare ouderen voor slikproblemen zorgen.

Referenties

- (1) Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeshan J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:881-885.
- (2) Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993;95:19S-27S.
- (3) Rugstad HE, Hundal O, Holme I, Herland OB, Husby G, Giercksky KE. Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: relation to age, sex, efficacy and adverse events. *Clin Rheumatol.* 1986;5:389-398.
- (4) Husby G, Holme I, Rugstad HE, Herland OB, Giercksky KE. A double-blind multicentre trial of piroxicam and naproxen in osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1986;5:84-91.
- (5) McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ.* 1997;156:385-391.
- (6) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-1644.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

We vonden vier kleine studies verricht bij ouderen, die het effect van sulindac vergeleken met naproxen of ibuprofen. In vergelijking met naproxen werd geen significant verschil in effect gevonden, wel een patiëntenvoorkeur voor sulindac.^{1,2} In de vergelijkende studies met ibuprofen bij ouderen wordt geconcludeerd dat sulindac significant meer pijnreductie geeft dan ibuprofen.^{3,4} Ook in een andere kleine trial waarbij de leeftijd niet vermeld wordt, wordt dit bevestigd.⁵

Conclusie: In een aantal kleine, open of single-blind trials zijn aanwijzingen gevonden dat sulindac mogelijk effectiever is dan ibuprofen en naproxen.

A multi-centre study of sulindac versus naproxen in the treatment of elderly osteoarthritic patients. Janke PG; Pharmatherapeutica: 1984 3(10): 663-7 PMID: 6379679

Ninety-five geriatric patients with osteoarthritis of the hip and/or knee were entered into an open parallel group study of sulindac (400 mg/day) and naproxen (500 mg/day), both given in twice-daily regimens. Patients received the drugs for 12 weeks. Both drugs produced improvements in the patients' overall condition. There were no statistically significant differences between the effects of the two drugs. Overall, both drugs proved beneficial and well tolerated.

A study of sulindac versus ibuprofen in elderly patients with osteoarthritis. Admani AK Current medical research and opinion 1983; 8(5): 315-20 PMID: 6839797

A study was carried out in 30 elderly patients, aged between 65 and 89 years, with osteoarthritis of the hip and/or knee joints to assess the efficacy and tolerance of sulindac compared with ibuprofen. Patients were allocated at random to receive either 200 mg sulindac twice daily or 400 mg ibuprofen 3-times daily for 12 weeks. The results showed that whilst both drugs produced improvement in the patient symptoms assessed, the only improvements reaching a statistically significant level were those for weight-bearing pain, pain on passive movement of the left lower limb joints and disease activity in the sulindac group. Both drugs were well tolerated and few side-effects were reported. However, 1 patient in the sulindac group had haematemesis and melaena (Week 1) and 1 in the ibuprofen group developed a rash (Week 9) and had to be withdrawn.

Drugs of the elderly: comparison of sulindac with naproxen Khan AU European Journal of Rheumatology & Inflammation: 1980; 3(3): 205-209 EMBASE 1981073246

Forty in- and out-patients, all with osteoarthritis of the hip or knee, were entered into the single-blind section of the study (eight weeks) and were then continued on an open basis until 52 weeks. Twenty received sulindac and 20 received naproxen, all complying to the exclusion criteria of drug sensitivity. None were receiving anti-coagulants and none had severe renal impairment. A large number of the patients were taking various drugs for concomitant therapy as is normal for this age group. The dosage for all sulindac patients throughout the study was 200 mg/day and for the naproxen group 500 mg/day during the single blind period. This was changed to 750 mg/day for five patients in order to maintain control. Both groups improved significantly. Patients showed a preference for sulindac at all time points.

A randomized comparison between sulindac and ibuprofen in osteoarthritis of the aged. Ghosh AK; Curr Med Res Opin. 1981;7(7):482-7 PMID: 7261665

Thirty-two elderly patients with symptomatic osteoarthritis predominantly of the hip and/or knee joints were randomly treated on an open basis for 12 weeks with either 400 mg sulindac or 1200 mg ibuprofen per day. Clinical assessments were made before and after 1, 3, 6, 9 and 12 weeks of treatment, of disease activity, weight bearing pain, and pain on active and passive movement. Objective measurements were also made of duration of inactivity stiffness, knee flexion and hip abduction. The results showed that there was significant symptomatic improvement after treatment in the patients in both groups and that, apart from night pain, the differences between the groups in the subjective parameters at Week 12 were significant in favour of sulindac. Overall assessment of response to treatment also showed a significant preference for sulindac by patients and physician. Sulindac and ibuprofen were well-tolerated during the trial period, although 1 patient on sulindac had to be withdrawn because of a skin rash.

Sulindac in osteoarthritis of the hip. Dieppe PA Rheumatol Rehabil. 1976 May;15(2):112-5 PMID: 778987
Sulindac (400 mg/day) has been compared with ibuprofen (1200 mg/day) in 40 patients with osteoarthritis of the hip, over an eight-week period, in a double-blind controlled clinical trial. The two drugs were comparable in terms of patient preference, effects on hip movements, and toxicity. Sulindac showed superior analgesic properties to ibuprofen, resulting in a significantly greater reduction in pain on weight-bearing and with passive movements (P less than 0.01)

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Er zijn geen aanwijzingen voor verschil in effectiviteit tussen verschillende NSAID's (CFH-rapport prostaglandinesynthetaseremmers).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In diverse studies worden relatieve risico's op gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van sulindac beschreven. Deze variëren van 2.1 tot 4.2.⁶⁻⁸ Wanneer je sulindac vergelijkt met andere niet-selectieve NSAID's heeft het een gemiddeld risico op gastro-intestinale bijwerkingen. In de kleine studies die zijn verricht bij ouderen werd geen verschil in veiligheid gevonden.¹⁻⁴

Cardiovasculaire bijwerkingen

Geen relevante gegevens gevonden.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming of inductie van CYP-enzymssystemen.
- DMSO (dimethylsulfoxide) zorgt voor verlaging plasmaspiegel van sulindac.
- Perifere neuropathie is eenmaal gemeld.
- Colestyramine verlaagt spiegel van sulindac met 78%.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - DIURETICA + NSAID'S
 - LITHIUM + NSAID'S
 - METHOTREXAAT + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + CORTICOSTEROIDEN
 - BETABLOKKERS + NSAID'S
 - RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON
 - CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
 - CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Overgevoeligheid; actief ulcus pepticum en GI-bloeding; optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rhinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers; verder is voorzichtigheid is geboden bij ouderen, stollingsstoornissen, vochtretentie, hypertensie, hartfalen, lever- en nierfunctiestoornissen en andere condities die tot vochtretentie predisponeren.

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Halfwaardetijd van sulindac is 8 uur, maar halfwaardetijd van actieve metaboliet is 16 uur; er is sprake van een enterohepatische kringloop.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Controle van nierfunctie bij patiënten met bekende nierfunctiestoornissen wordt geadviseerd.⁹ Sulindac kan interstitiële nefritis en nefrotisch syndroom veroorzaken. In end-stage renal failure wordt verhoging van plasmaspiegels van sulindac waargenomen. Mignot en Sitar vinden in hun farmacokinetiek studies geen redenen om de dosis bij ouderen aan te passen.^{10,11}

Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Murray MD, The American journal of the medical sciences 1995; 310(5): 188-97: PMID 7485222

To assess the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on glomerular filtration rate (GFR) in elderly patients with and without renal insufficiency, we conducted an open-label, randomized, prospective three-period cross-over study. Twenty-nine patients at least 65 years old were assigned to groups with preserved GFR (> 1.16 mL/s [70 mL/min]) or with renal insufficiency (GFR 0.50-1.16 mL/s [30-70 mL/min]). Patients received 800 mg ibuprofen three times daily, 20 mg piroxicam daily, or 200 mg sulindac twice daily for 1 month. Three-hour inulin and two-day creatinine clearances were measured before and after the first and last doses of NSAIDs. Ibuprofen, piroxicam, and sulindac decreased inulin clearance after single-doses in both groups of patients. In patients with renal insufficiency, creatinine clearance did not change after administration of ibuprofen for 1 month (0 ± 0.06 mL/s, mean $\pm$ standard error), but was decreased similarly with administration of either piroxicam or sulindac (-0.12 ± 0.06 mL/s [-7.2 ± 3.6 mL/min], $P < 0.02$). One patient with preserved GFR, but with other risk factors for NSAID-associated renal impairment, met our criteria for withdrawal by experiencing at least a 40 μ mol/L (0.5 mg/dL) increase in serum creatinine above their baseline value. Our data indicate that NSAIDs do not adversely affect GFR in patients with preserved renal function unless they have another risk factor for NSAID-associated renal impairment. In contrast, patients with renal insufficiency may have significant chronic decrements in GFR with long-acting NSAIDs such as piroxicam and sulindac, but not with short-acting ibuprofen. Such patients should have renal function monitored while being treated with long-acting NSAIDs.

Pharmacokinetics of sulindac in aged patients presenting with inflammatory joint disease Mignot A, Therapie. 1989 Jul-Aug;44(4):253-6. PMID: 2595642

The kinetic of sulindac and its two metabolites (sulfide and sulfone) was investigated in twelve elderly patients, following multiple oral dose administration of 400 mg/d. Data were compared to those obtained previously in ten healthy volunteers who received the same dosage regimen. Following multiple dose administration, accumulation ratios indicate that sulindac do not accumulate either in elderly patients ($R = 1.35$; $R = AUC_{0-24} J8/AUC_{0-24} J1$) or in healthy young subjects ($R = 1.38$; $R = U_{0-24} J1$). No significant modification of sulindac and sulfide kinetic parameters was observed. The apparent bioavailability of the inactive metabolite, sulfone, was found to be doubled in elderly patients (p less than 0.05). We conclude that there is no need to modify the dosage regimen of Arthrocline (400 mg once a day) in elderly patients.

Effects of age and disease on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulindac. Sitar DS Clin Pharmacol Ther. 1985 Aug;38(2):228-34. PMID: 4017423

The disposition and effect on hemostasis of a single 150 mg dose of sulindac was studied in young healthy subjects and in older patients with arthritis. Older patients were restudied after 2 weeks of sulindac, 150 mg b.i.d. The only difference in disposition of the first dose was a reduced plasma sulfone metabolite concentration in the elderly patients with arthritis.

Chronic sulindac dosing resulted in accumulation of the drug and its sulfone and sulfide metabolites in plasma to a greater extent than previously reported for young subjects. No differences in renal clearance of sulindac and its sulfone metabolite related to age or chronic drug dosing were observed. No renal excretion of the active sulfide metabolite was detected. Our data provide no justification for lowering the recommended dose of sulindac for patients older than 65 years of age.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee, symptomen bij overdosering: stupor, coma, oligurie, hypotensie. Tot 900 mg/dag beschreven zonder nadelige verschijnselen.

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)**

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nee

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie belangrijkste relevante bijwerkingen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Verhoogd bloedingsrisico, vooral in combinatie met orale anticoagulantia.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Sulindac geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen, waardoor het de voedselinname negatief kan beïnvloeden.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sulindac is sinds 1976 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie**

Eén tot twee maal per dag.

Toedieningsvorm

Tablet; tijdens of direct na de maaltijd innemen

Referenties

- (1) Kahn AU. Drugs of the elderly: comparison of sulindac with naproxen. *European Journal of Rheumatology & Inflammation*. 1980;3:205-209.
- (2) Janke PG, Diggins JB, Currie WJ et al. A multi-centre study of sulindac versus naproxen in the treatment of elderly osteoarthritic patients. *Pharmatherapeutica*. 1984;3:663-667.
- (3) Admani AK, Verma S. A study of sulindac versus ibuprofen in elderly patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1983;8:315-320.
- (4) Ghosh AK, Rastogi AK. A randomized comparison between sulindac and ibuprofen in osteoarthritis of the aged. *Curr Med Res Opin*. 1981;7:482-487.
- (5) Dieppe PA, Burry HC, Grahame R, Perera T. Sulindac in osteoarthrosis of the hip. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15:112-115.
- (6) Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991;114:257-263.
- (7) Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-1566.
- (8) Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160:2093-2099.
- (9) Murray MD, Black PK, Kuzmik DD et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci*. 1995;310:188-197.
- (10) Mignot A, Lefebvre MA, Couet W, Dourthe C, Marechaud R, Fourtillan JB. [Pharmacokinetics of sulindac in aged patients presenting with inflammatory joint disease]. *Therapie*. 1989;44:253-256.
- (11) Sitar DS, Owen JA, MacDougall B, Hunter T, Mitenko PA. Effects of age and disease on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulindac. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38:228-234.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

In de drie studies waarin nabumeton werd vergeleken met diclofenac bij ouderen werd geen verschil in effectiviteit aangetoond.¹⁻⁴ Ook in de algemene populatie zijn diverse studies waarin geen verschil in effectiviteit is aangetoond tussen nabumeton en diclofenac of naproxen.^{5,6}

Conclusie: Geen verschil in effectiviteit ten opzichte van andere NSAID's.

A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen/misoprostol on the upper

GI-tract mucosa Roth, Archives of Internal Medicine 1993:

n=171 Ift >60jr, endoscopisch eindpunt; nabumeton veroorzaakt significant minder ulceraties dan ibuprofen maar is vergelijkbaar met ibuprofen/misoprostol. Gelijke effectiviteit

Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastro-intestinal safety profile. GJ Morgan; J Clin

Gastroenterol 2001 Apr 32(4):310-4

N=335, leeftijd >65 jaar, gemiddelde leeftijd 72 jaar; behandelduur: 12 weken, gerandomiseerd: nabumeton 1000-2000 mg/dag vs diclofenac 100-150 mg/dag. Geen verschil in effectiviteit. Minder GI-events, en leverenzymstoornissen in groep Nabumeton.

Efficacy and safety of Nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in the elderly GJ

Morgan, Am J Med 1993 95(2A):19S-27S

N= 1.855, leeftijd: >65 jaar, (het percentage ouderen dat in de studie werd behandeld was 42%; in dit artikel worden de resultaten van ouderen weergegeven en vergeleken met jongeren) behandelduur: 12 weken.

Significant vaker diarree in nabumeton groep. Geen verschil in effectiviteit en veiligheid van nabumeton in oudere vs jongere patiënten.

Efficacy and safety of nabumetone in 4,541 elderly patients from a drug monitoring study; Munzel, Drugs

1990;40 Suppl 5:62-4

Geen verschil in effectiviteit of veiligheid tussen jongeren en ouderen.

A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis Bellamy J Rheumatol 1995

RCT, N=382 Gelijke effectiviteit, minder GI-bijwerkingen. (algemene populatie)

Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety Scott, Aliment

Pharmacol Ther. 2000 (algemene populatie)

RCT, n= 348, behandelduur 6 maanden. Gelijke effectiviteit, in nabumeton groep significant minder GI-bijwerkingen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Er zijn geen aanwijzingen voor verschil in effectiviteit tussen verschillende NSAID's (CFH-rapport prostaglandinesynthetaseremmers).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er zijn twee studies waarin de veiligheid van nabumeton wordt vergeleken met diclofenac of ibuprofen bij ouderen.^{1,2} Hierin komt naar voren dat er bij patiënten die nabumeton gebruiken significant minder gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd worden. In een meta-analyse werd hetzelfde resultaat gevonden voor de algemene populatie.⁷ Nabumeton wordt hierin vergeleken met verschillende andere niet-selectieve NSAID's. Significant meer patiënten die met andere niet-selectieve NSAID werden behandeld kregen gastro-intestinale bijwerkingen dan nabumeton patiënten ($p=0.007$). Bij de vergelijkende NSAID's werden 10-36 maal meer perforatie, ulcera en GI-bloedingen gezien. Dit werd zowel in endoscopische als niet-endoscopische studies bevestigd. Enkele studies bevestigen dat er geen verschil in effectiviteit en veiligheid van nabumeton is tussen jongeren en oudere patiënten.^{3,4,8}

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat nabumeton minder gastro-intestinale bijwerkingen heeft dan andere niet-selectieve NSAID's.

Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastro-intestinal safety profile. GJ Morgan; J Clin Gastroenterol 2001 Apr 32(4):310-4

N=335, leeftijd >65 jaar, gemiddelde leeftijd 72 jaar; behandelduur: 12 weken, gerandomiseerd: nabumeton 1000-2000 mg/dag vs diclofenac 100-150 mg/dag. Geen verschil in effectiviteit. Minder GI-events en leverenzymstoornissen in groep nabumeton.

A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen/misoprostol on the upper GI-tract mucosa Roth, Archives of Internal Medicine 1993:

n=171 Ift >60jr, endoscopisch eindpunt; nabumeton veroorzaakt significant minder ulceraties dan ibuprofen maar is vergelijkbaar met ibuprofen/misoprostol. Gelijke effectiviteit

Gastro-intestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis Jia-Qing Huang; Am J Med 1999;107: 55S-64S
13 studies; 49.501 patiënten. Significante meer patiënten die met een ander NSAID werden behandeld kregen GI adverse events dan nabumeton patiënten ($p=0.007$). PUB's werden 10-36 maal vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met een ander NSAID. Dit werd zowel in endoscopische als non-endoscopische studies bevestigd.

Efficacy and safety of nabumetone in 4,541 elderly patients from a drug monitoring study; Munzel, Drugs 1990;40 Suppl 5:62-4

Geen verschil in effectiviteit of veiligheid tussen jongeren en ouderen.

Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in the elderly GJ Morgan, Am J Med 1993 95(2A):19S-27S

N= 1855, leeftijd:>65 jaar, (het [percentage ouderen dat in de studie werd behandeld was 42%; in dit artikel worden de resultaten van ouderen weergegeven en vergeleken met jongeren) behandelduur: 12 weken. Significant vaker diarree in nabumeton groep. Geen verschil in effectiviteit en veiligheid van nabumeton in oudere vs jongere patiënten.

Safety evaluation of nabumetone in United States clinical trials Jackson Am J med 1987:

geen aanwijzingen dat bij ouderen de incidentie van GI-events hoger ligt (patiënten >65 jaar n=224).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Geen relevante studies gevonden.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Er is geen sprake van remming of inductie van het CYP-enzymstelsel.
- Sterk eiwitgebonden, daarom patiënten op anti-coagulantia, anticonvulsiva en SU-preparaten regelmatig controleren.
- Op basis van groepseffect wordt gedacht dat plasmaspiegel van lithium, hartglycosiden en MTX verhoogd kunnen worden en werking van diuretica en antihypertensiva verminderd kunnen worden en hyperkaliëmie kunnen veroorzaken.
- KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - DIURETICA + NSAID'S
 - LITHIUM + NSAID'S
 - METHOTREXAAT + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + CORTICOSTEROIDEN
 - BETABLOKKERS + NSAID'S
 - RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON
 - SALICYLATEN ANTITROMBOTISCH + IBUPROFEN
 - CICLOSPORINE + NEFROTOXISCHE STOFFEN
 - CUMARINES + NSAID'S

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Actief ulcus pepticum; gastro-intestinale bloedingen; overgevoeligheid voor nabumeton of andere prostaglandinesynthetaseremmers; ernstige nierfunctiestoornissen; ernstige leverfunctiestoornissen.

I Farmacokinetische beoordeling

Nabumeton is een preferentiële COX-2 prostaglandinesynthetaseremmer.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Halfwaardetijd iets verlengd bij ouderen (29 ipv 24 uur), dit is niet klinisch relevant.^{9,10}

A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients Kendall, Eur J Clin Pharmacol, 1989; 36(3):299-305

Ouderen hadden hoger piekplasmalevels van 6-MNA en tragere eliminatie, maar er was geen tendens tot cumulatie in oudere patiënten.

Nabumetone kinetics in the young and elderly McMahon, Am J Med; 1987; 83(4B):92-5

17 jongere mannen en 17 patiënten van 60-75 jaar. Accumulatie ratio is 1.6 in jongeren en 1.8 in ouderen. Conclusie: geen accumulatie wanneer nabumeton 1x per 24 uur wordt gegeven. Door tragere eliminatie moeten ouderen een lagere dosering krijgen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Farmacokinetiek verandert niet significant bij nierinsufficiëntie; wel is er een tendens tot verlenging van de halfwaardetijd van de actieve metaboliet naarmate de nierinsufficiëntie ernstiger is.

Nabumeton is een prodrug. Metabolisering vindt plaats in de lever, voornamelijk tot actief 6-methoxy-2-naftylazijnzuur (6-MNA). Eliminatie: vnl. via de nieren. $T_{1/2}$ = 20-30 uur (6-MNA), bij nierfunctiestoornissen 25-39 uur.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Duizeligheid, waardoor mogelijk verhoogd valrisico. Er zijn echter geen studies die dit bevestigen.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zie belangrijkste relevante bijwerkingen

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Gebruik van nabumeton geeft significante vermindering van de plaatjesaggregatie en verlenging van de bloedingstijd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nabumeton geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen, waardoor het de voedselinname negatief kan beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de richtlijnen (CBO, NHG) worden geen specifieke adviezen voor kwetsbare ouderen gegeven. In de CBO richtlijn heup- en knieartrose wordt aangeraden te kiezen voor een traditionele NSAID gecombineerd met een protonpompremmer of een COX-2 selectieve NSAID. Bij patiënten met ischemische hartziekten wordt het gebruik van COX-2 selectieve NSAID's afgeraden.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Nabumeton is in 1985 in Nederland op de markt gekomen.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie**

Eénmaal per dag 1 gram met of zonder voedsel in te nemen. Soms kan met dosering van 500 mg/dag al voldoende effect verkregen worden, terwijl hogere dosering alleen verhoogde kans op bijwerkingen geeft. Laagst mogelijke dosering geven (1B-tekst).

Toedieningsvorm

Dispers beschikbaar, deelbaar: ja; verpakt in doordrukstrips en flacon

Referenties

- (1) Roth SH, Tindall EA, Jain AK et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med.* 1993;153:2565-2571.
- (2) Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R, Palmer R. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:310-314.
- (3) Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993;95:19S-27S.
- (4) Munzel P, Lemmel EE. Efficacy and safety of nabumetone in 4,541 elderly patients from a drug monitoring study. *Drugs.* 1990;40 Suppl 5:62-64.
- (5) Bellamy N, Bensen WG, Beaulieu A et al. A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:915-920.
- (6) Scott DL, Palmer RH. Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:443-452.
- (7) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Gastrointestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis. *Am J Med.* 1999;107:55S-61S.
- (8) Jackson RE, Mitchell FN, Brindley DA. Safety evaluation of nabumetone in United States clinical trials. *Am J Med.* 1987;83:115-120.
- (9) Kendall MJ, Chellingsworth MC, Jubb R, Thawley AR, Undre NA, Kill DC. A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:299-305.
- (10) McMahon FG, Vargas R, Ryan JR, Fitts DA. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Am J Med.* 1987;83:92-95.

ACE-remmers

Projectgroep

Drs. L. van der Veen, apotheker-onderzoeker

Drs. M. Huisman-Baron, arts-onderzoeker

Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater - klinisch farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater - klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

[‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’]

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	5
1.1 Doel van de analyse	5
1.2 Definitie patiëntencategorie	5
1.3 Zoekstrategie	5
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	7
1.5 Definities en afkortingen	8
2. Inleiding ACE-remmers	10
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	11
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	11
3. Uitgangspunten beoordeling	12
3.1 Vaststellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	13
4.1 Effectiviteit	13
4.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt	13
A. Hypertensie	
B. Hartfalen	
4.2 Veiligheid	17
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	17
A. Orthostatische hypotensie	
B. Overige bijwerkingen	
4.2.2 Interactiepotentieel	19
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	20
4.2.4 Farmacokinetiek	20
4.2.5 Farmacodynamiek	20
A. Receptorbindingsprofiel	
B. Invloed op motoriek	
C. Invloed op cognitie	
4.3 Ervaring	22
4.4 Gebruiksgemak	22
5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oudere patiënten	24
6. Referenties	25

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave van geneesmiddeleigenschappen
- III. Enalapril
- IV. Lisinopril
- V. Perindopril
- VI. Ramipril
- VII. Fosinopril
- VIII. Captopril
- IX. Quinapril

1. Algemene inleiding

1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelenrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oudere patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oudere patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

Bij het overzicht van prescriptiecijfers wordt om praktische redenen een leeftijdsgrens van 70 jaar en ouder gehanteerd.

1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oudere patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze databases: Cochrane, PubMed en EMBASE

Zoeken vanaf: 1966

Zoeken tot : April 2008

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van 1B-tekst, Farmacotherapeutisch Kompas en naslagwerken (Stockley, Martindale) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht.

In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, hypertension, heart failure
Interventie: Naam geneesmiddel
Comparison: Referentiegeneesmiddel enalapril (hoofdstuk 3.2)
Outcome: Eindpunt (afhankelijk van indicatie): mortaliteit

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oudere patiënt?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND *enalapril* (TITLE/ABSTRACT) AND *indicatie* AND (elderly OR aged OR geriatrics). De volgende limits worden toegepast: randomised control trial (RCT), meta-analyse, review, clinical trial; humans
- *ACE-remmers* (MeSH) AND elderly LIMIT: meta-analysis

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oudere patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oudere patiënten dan bij jongere patiënten?

- *Geneesmiddelgroep* (MeSH, indien aanwezig) AND (*adverse drug reaction* OR *adverse drug event*) LIMIT: RCT, clinical trial, meta-analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oudere patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies zijn apart in een kader toegevoegd.

De uiteindelijke waardering van de gevonden publicaties vindt plaats door discussie in de commissie ter beoordeling van geneesmiddelen voor ouderen. Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Beoordelingscommissie geneesmiddelrapporten voor ouderen	Commissie bestaande uit 10 personen, afkomstig uit geriatrie, huisartsgeneeskunde, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, aangevuld met een deskundige op het gebied van de betreffende geneesmiddelgroep.
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 6 personen, 2 klinisch gerieters – klinisch farmacologen, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen, 1 arts-onderzoeker en 1 apotheker-onderzoeker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaardbehandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelingsmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
ACE	Angiotensine Converting Enzym
ATII	Angiotensine II
CAD	Coronary Artery Disease
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan kwaliteitsinstituut
CNI	Chronische Nierinsufficiëntie
CVA	Cerebro Vasculair Accident
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
HR	Hazard Ratio
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID's	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
RAS	Renine Angiotensine Systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief Risico
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WKGF	Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie, bestaande uit 18 personen uit diverse beroepsgroepen: geriater, ziekenhuisapothekers en verpleeghuisartsen. Deze fungeert als klankbordgroep.

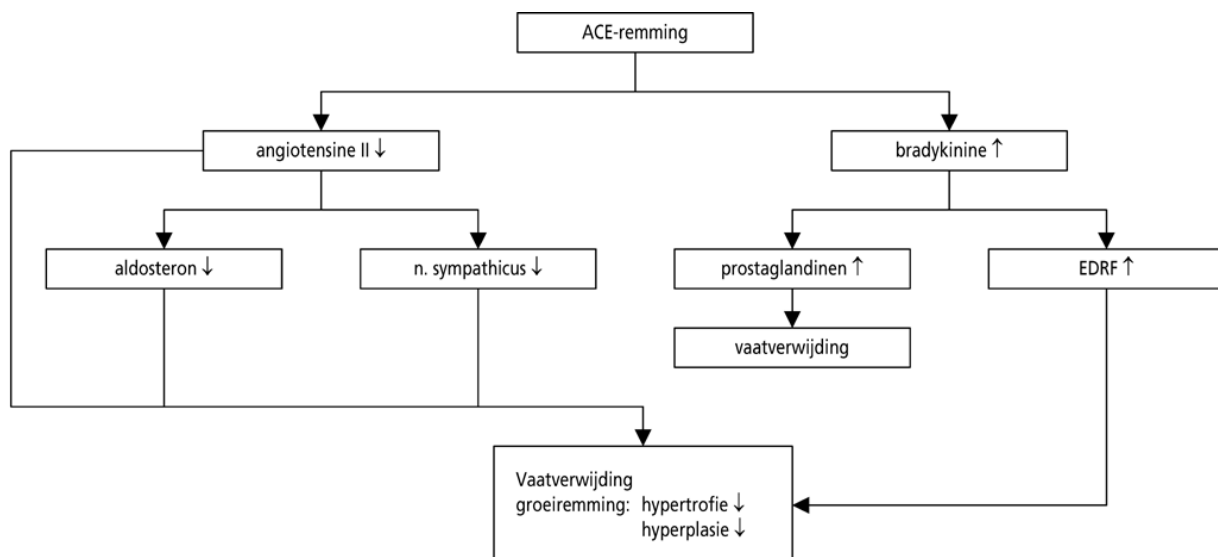
2. Inleiding ACE-remmers

2.1 Geneesmiddelengroep

Tot de ACE-remmers (angiotensin-converting enzyme) behoren middelen als de pro-drugs benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril en zofenopril (na hydrolysatie tot de werkzame stof) evenals captopril en lisinopril. ACE-remmers grijpen in op het renine-angiotensinesysteem (RAS) waardoor ze een bloeddrukverlagend effect hebben. Het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers loopt aanvankelijk parallel met de daling van de angiotensine II (AT II)-spiegel maar houdt langer aan.

2.2 Werkingsmechanisme

ACE-remmers (angiotensin-converting enzyme) voorkomen dat angiotensine wordt geactiveerd. Men veronderstelt dat remming van het RAS in de weefsels (vaatwand, hart, nieren) meer verantwoordelijk is voor de bloeddrukverlagende werking dan remming van het RAS in het plasma. Een rol hierbij speelt tevens lokaal geproduceerd angiotensine II (ATII) dat groeibevorderend werkt op vaatwand en hartspeer. Remming van AT II door ACE-remmers resulteert bij hypertensiepatiënten in regressie van de harthypertrofie en in vermindering van de hyperplasie van de vasculaire gladde spiercellen. Ook andere antihypertensiva hebben dit effect. Een andere werking van het ACE, dat identiek is aan het enzym kinase II, is de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine. Bradykinine bevordert de vorming van vaatverwijdende stoffen als 'endothelium derived relaxing factor' (EDRF) en prostaglandine E₂ en I₂. Bovendien speelt het bij ontstekingen een belangrijke rol. Remming van ACE veroorzaakt zowel door toename van bradykinine als door afname van AT II indirect en deels ook direct de twee belangrijkste effecten: vaatverwijding en groeiremming van de hartventrikel en de gladde spiercellen in de vaatwand.



Figuur 1: Overzicht werking ACE-remmers

2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van te voren een selectie gemaakt (tabel 1).

Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers in leeftijdscategorie >70 jaar (paragraaf 1.2)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen / -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van ACE-remmers onder gebruikers >70 jaar in Nederland in 2007

ACE-remmers	GIPeilingen Aantal gebruikers >70 jaar 2007
Enalapril	124.764
Perindopril	71.467
Lisinopril	64.730
Fosinopril	29.932
Captopril	23.436
Ramipril	22.452
Quinapril	18.682
Zofenopril	2.408
Cilazepril	311
Trandolapril	253
Benazepril	215

2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep wordt besloten dat alleen de zeven meest frequent voorgeschreven ACE-remmers uit de selectie worden beoordeeld (vet gedrukt). Zofenopril, cilazepril, trandolapril en benazepril vallen hierdoor buiten de geneesmiddelselectie.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.1 Vaststellen indicatie

ACE-remmers worden onder andere voorgeschreven voor de indicatie hypertensie, hartfalen en secundaire preventie bij diabetes mellitus. Bij ouderen (>70 jaar) worden ACE-remmers tevens het meest frequent voorgeschreven voor de indicatie *hartfalen* en *hypertensie*. In dit rapport wordt bij de beoordeling van ACE-remmers daarom uitgegaan van de indicatie hypertensie en hartfalen.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

De projectgroep bepaalt welk geneesmiddel als referentiegeneesmiddel (vergelijkende behandeling) wordt gebruikt in het beoordelen van de ACE-remmers. In de NHG standaard van hypertensie en hartfalen behoren ACE-remmers tot de basis behandeling. Wanneer het gebruik van ACE-remmers geïndiceerd is, gaat vanwege de grote ervaring de voorkeur uit naar enalapril (NHG-standaard). Enalapril wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven, daarom wordt dit als referentiegeneesmiddel gekozen.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt

A. Hypertensie

Ongeveer 80% van patiënten met hypertensie zijn 80 jaar of ouder. De kwaliteit van therapie bij de oudere populatie is erg belangrijk, omdat de kans op vasculaire problemen en mortaliteit (>10%) toeneemt naarmate een patiënt met hypertensie ouder wordt.¹ Men dient zich voornamelijk te richten op de systolische hypertensie gezien de risico's die hiermee gepaard gaan.²

Wanneer een kwetsbare oudere met hypertensie één van de volgende aandoeningen in de voorgeschiedenis heeft: hartfalen, linkerventrikel hypertrofie, ischemie van het hart of een CVA (specifieke patiëntengroepen), dan dient de patiënt met een ACE-remmer te worden behandeld, omdat de toepassing van een ACE-remmer bijdraagt aan een verbeterde controle van de bloeddruk bij kwetsbare ouderen. Casas laat in een meta-analyse zien dat verschillende ACE-remmers een gelijk bloeddrukverlagend effect hebben.³

Conclusie: Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit voor hypertensie tussen de verschillende ACE-remmers onderling aangetoond.

Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lewington S, Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

BACKGROUND: The age-specific relevance of blood pressure to cause-specific mortality is best assessed by collaborative meta-analysis of individual participant data from the separate prospective studies. **METHODS:** Information was obtained on each of one million adults with no previous vascular disease recorded at baseline in 61 prospective observational studies of blood pressure and mortality. During 12.7 million person-years at risk, there were about 56000 vascular deaths (12000 stroke, 34000 ischaemic heart disease [IHD], 10000 other vascular) and 66000 other deaths at ages 40-89 years. Meta-analyses, involving "time-dependent" correction for regression dilution, related mortality during each decade of age at death to the estimated usual blood pressure at the start of that decade. **FINDINGS:** Within each decade of age at death, the proportional difference in the risk of vascular death associated with a given absolute difference in usual blood pressure is about the same down to at least 115 mm Hg usual systolic blood pressure (SBP) and 75 mm Hg usual diastolic blood pressure (DBP), below which there is little evidence. At ages 40-69 years, each difference of 20 mm Hg usual SBP (or, approximately equivalently, 10 mm Hg usual DBP) is associated with more than a twofold difference in the stroke death rate, and with twofold differences in the death rates from IHD and from other vascular causes. All of these proportional differences in vascular mortality are about half as extreme at ages 80-89 years as at ages 40-49 years, but the annual absolute differences in risk are greater in old age. The age-specific associations are similar for men and women, and for cerebral haemorrhage and cerebral ischaemia. For predicting vascular mortality from a single blood pressure measurement, the average of SBP and DBP is slightly more informative than either alone, and pulse pressure is much less informative. **INTERPRETATION:** Throughout middle and old age, usual blood pressure is strongly and directly related to vascular (and overall) mortality, without any evidence of a threshold down to at least 115/75 mm Hg.

Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Franklin SS, Hypertension. 2001 Mar;37(3):869-74.

The purpose of the present study was to examine patterns of systolic and diastolic hypertension by age in the nationally representative National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III and to determine when treatment and control efforts should be recommended. Percentage distribution of 3 blood pressure subtypes (isolated systolic hypertension, combined systolic/diastolic hypertension, and isolated diastolic hypertension) was categorized for

uncontrolled hypertension (untreated and inadequately treated) in 2 age groups (ages <50 and ≥50 years). Overall, isolated systolic hypertension was the most frequent subtype of uncontrolled hypertension (65%). Most subjects with hypertension (74%) were ≥50 years of age, and of this untreated older group, nearly all (94%) were accurately staged by systolic blood pressure alone, in contrast to subjects in the untreated younger group, who were best staged by diastolic blood pressure. Furthermore, most subjects (80%) in the older untreated and the inadequately treated groups had isolated systolic hypertension and required a greater reduction in systolic blood pressure than in the younger groups (-13.3 and -16.5 mm Hg versus -6.8 and -6.1 mm Hg, respectively; $P=0.0001$) to attain a systolic blood pressure treatment goal of <140 mm Hg. Contrary to previous perceptions, isolated systolic hypertension was the majority subtype of uncontrolled hypertension in subjects of ages 50 to 59 years, comprised 87% frequency for subjects in the sixth decade of life, and required greater reduction in systolic blood pressure in these subjects to reach treatment goal compared with subjects in the younger group. Better awareness of this middle-aged and older high-risk group and more aggressive antihypertensive therapy are necessary to address this treatment gap.

Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Casas JP, Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33.

BACKGROUND: A consensus has emerged that angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) have specific renoprotective effects. Guidelines specify that these are the drugs of choice for the treatment of hypertension in patients with renal disease. We sought to determine to what extent this consensus is supported by the available evidence. **METHODS:** Electronic databases were searched up to January, 2005, for randomised trials assessing antihypertensive drugs and progression of renal disease. Effects on primary discrete endpoints (doubling of creatinine and end-stage renal disease) and secondary continuous markers of renal outcomes (creatinine, albuminuria, and glomerular filtration rate) were calculated with random-effect models. The effects of ACE inhibitors or ARBs in placebo-controlled trials were compared with the effects seen in trials that used an active comparator drug. **FINDINGS:** Comparisons of ACE inhibitors or ARBs with other antihypertensive drugs yielded a relative risk of 0.71 (95% CI 0.49-1.04) for doubling of creatinine and a small benefit on end-stage renal disease (relative risk 0.87, 0.75-0.99). Analyses of the results by study size showed a smaller benefit in large studies. In patients with diabetic nephropathy, no benefit was seen in comparative trials of ACE inhibitors or ARBs on the doubling of creatinine (1.09, 0.55-2.15), end-stage renal disease (0.89, 0.74-1.07), glomerular filtration rate, or creatinine amounts. Placebo-controlled trials of ACE inhibitors or ARBs showed greater benefits than comparative trials on all renal outcomes, but were accompanied by substantial reductions in blood pressure in favour of ACE inhibitors or ARBs. **INTERPRETATION:** The benefits of ACE inhibitors or ARBs on renal outcomes in placebo-controlled trials probably result from a blood-pressure-lowering effect. In patients with diabetes, additional renoprotective actions of these substances beyond lowering blood pressure remain unproven, and there is uncertainty about the greater renoprotection seen in non-diabetic renal disease.

B. Hartfalen

Er zijn een aantal grote onderzoeken gedaan naar vermindering van de symptomen bij hartfalen door het gebruik van ACE-remmers. Er zijn vier placebo gecontroleerde studies naar de effectiviteit van ACE-remmers (HOPE, PART2, QUIET, SCAT), waarin in totaal 12.124 patiënten worden meegenomen. Er wordt gekeken naar een reductie in hartfalen (30% [95% CI 15-43]), coronaire hartaandoeningen (20% [95% CI 11-28]) en andere grote cardiovasculaire incidenten (21% [14-27]). In de meta-analyse (HOPE trial) worden 9297 oudere personen meegenomen met het risico op CAD (geschiedenis met CAD, CVA, diabetes of ander cardiovasculair risico), 66% van deze populatie is >65 jaar. Patiënten die over een tijdsbestek van 5 jaar ramipril innamen hadden een 22% lager risico op myocardinfarct, hartaanval of dood door een cardiovasculaire oorzaak.⁴

Een andere meta-analyse van RCT's met ACE-remmers in patiënten met hartfalen concludeert tevens dat de behandeling met ACE-remmers geassocieerd wordt met een reductie in gecombineerde eindpunt mortaliteit en opname door hartfalen. Er blijkt uit een subgroep analyse dat de positieve effecten van ACE-remmers vergelijkbaar zijn in oudere patiënten.⁵

Neal vergelijkt de resultaten van een aantal studies naar de effecten van ACE-remmers (n=12.124 patiënten voornamelijk met hartfalen) met calciumantagonisten en andere bloedverlagende geneesmiddelen. Hieruit blijkt dat ACE-remmers een 30% (95% CI 15-43) reductie op CVA geeft en een 20% reductie van hartfalen.⁶ Uit een recente retrospectieve studies met 43.316 patiënten met congestief hartfalen, wordt gekeken naar de effectiviteit van verschillende ACE-remmers op een verhoogde overlevingskans.

Er blijkt dat ramipril een vermindering van mortaliteit geeft in vergelijking met captopril en enalapril.^{7, 8} Deze bevindingen zijn (nog) niet in andere studies bevestigd.

Conclusie: Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit op de symptomen van hartfalen aangetoond tussen de verschillende ACE-remmers onderling.

Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S, N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53

BACKGROUND: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, in patients who were at high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular dysfunction or heart failure. **METHODS:** A total of 9297 high-risk patients (55 years of age or older) who had evidence of vascular disease or diabetes plus one other cardiovascular risk factor and who were not known to have a low ejection fraction or heart failure were randomly assigned to receive ramipril (10 mg once per day orally) or matching placebo for a mean of five years. The primary outcome was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes. The trial was a two-by-two factorial study evaluating both ramipril and vitamin E. The effects of vitamin E are reported in a companion paper. **RESULTS:** A total of 651 patients who were assigned to receive ramipril (14.0 percent) reached the primary end point, as compared with 826 patients who were assigned to receive placebo (17.8 percent) (relative risk, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86; $P < 0.001$). Treatment with ramipril reduced the rates of death from cardiovascular causes (6.1 percent, as compared with 8.1 percent in the placebo group; relative risk, 0.74; $P < 0.001$), myocardial infarction (9.9 percent vs. 12.3 percent; relative risk, 0.80; $P < 0.001$), stroke (3.4 percent vs. 4.9 percent; relative risk, 0.68; $P < 0.001$), death from any cause (10.4 percent vs. 12.2 percent; relative risk, 0.84; $P = 0.005$), revascularization procedures (16.3 percent vs. 18.8 percent; relative risk, 0.85; $P < 0.001$), cardiac arrest (0.8 percent vs. 1.3 percent; relative risk, 0.62; $P = 0.02$), [corrected] heart failure (9.1 percent vs. 11.6 percent; relative risk, 0.77; $P < 0.001$), and complications related to diabetes (6.4 percent vs. 7.6 percent; relative risk, 0.84; $P = 0.03$). **CONCLUSIONS:** Ramipril significantly reduces the rates of death, myocardial infarction, and stroke in a broad range of high-risk patients who are not known to have a low ejection fraction or heart failure

Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Garg R, Yusuf S, JAMA. 1995 May 10;273(18):1450-6

OBJECTIVE--To evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on mortality and morbidity in patients with symptomatic congestive heart failure. **DATA SOURCE AND STUDY SELECTION--**Data were obtained for all completed, published or unpublished, randomized, placebo-controlled trials of ACE inhibitors that were at least 8 weeks in duration and had determined total mortality by intention to treat, regardless of sample size. Trials were identified based on literature review and correspondence with investigators and pharmaceutical firms. **DATA EXTRACTION--**Using standard tables, data were extracted by one author and confirmed where necessary by the other author or the principal investigator of the trial. Unpublished data were obtained by direct correspondence with the principal investigator of each study or pharmaceutical firm. **DATA SYNTHESIS--**The data for each outcome were combined using the Yusuf-Peto adaptation of the Mantel-Haenszel method. Overall, there was a statistically significant reduction in total mortality (odds ratio [OR], 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.67 to 0.88; $P < .001$) and in the combined endpoint of mortality or hospitalization for congestive heart failure (OR, 0.65; 95% CI, 0.57 to 0.74; $P < .001$). Similar benefits were observed with several different ACE inhibitors, although the data were largely based on enalapril maleate, captopril, ramipril, quinapril hydrochloride, and lisinopril. Reductions for total mortality and the combined endpoint were similar for various subgroups examined (age, sex, etiology, and New York Heart Association class). However, patients with the lowest ejection fraction appeared to have the greatest benefit. The greatest effect was seen during the first 3 months, but additional benefit was observed during further treatment. The reduction in mortality was primarily due to fewer deaths from progressive heart failure (OR, 0.69; 95% CI, 0.58 to 0.83); point estimates for effects on sudden or presumed arrhythmic deaths (OR, 0.91; 95% CI, 0.73 to 1.12) and fatal myocardial infarction (OR, 0.82; 95% CI, 0.60 to 1.11) were less than 1 but were not significant. **CONCLUSIONS--**Total mortality and hospitalization for congestive heart failure are significantly reduced by ACE inhibitors with consistent effects in a broad range of patients.

Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64 PMID: 11130523

BACKGROUND: This programme of overviews of randomised trials was established to investigate the effects of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs on mortality and major cardiovascular morbidity in several populations of patients. We did separate overviews of trials comparing active treatment regimens with placebo, trials comparing more intensive and less intensive blood-pressure-lowering strategies, and trials comparing treatment regimens based on different drug classes. **METHODS:** The hypotheses to be investigated, the trials to be included, and the outcomes to be studied were all selected before the results of any participating trial were known. Individual participant data or group tabular data were provided by each trial and combined by standard statistical techniques. **FINDINGS:** The overview of placebo-controlled trials of ACE inhibitors (four trials, 12,124 patients mostly with coronary heart disease) revealed reductions in stroke (30% [95% CI 15-43]), coronary heart disease (20% [11-28]), and major cardiovascular events (21% [14-27]). The overview of placebo-controlled trials of calcium antagonists (two trials, 5520 patients mostly with hypertension) showed reductions in stroke (39% [15-56]) and major cardiovascular events (28% [13-41]). In the overview of trials comparing blood-pressure-lowering strategies of different intensity (three trials, 20,408 patients with hypertension), there were reduced risks of stroke (20% [2-35]), coronary heart disease (19% [2-33]), and major cardiovascular events (15% [4-24]) with more intensive therapy. In the overviews comparing different antihypertensive regimens (eight trials, 37,872 patients with hypertension), several differences in cause-specific effects were seen between calcium-antagonist-based therapy and other regimens, but each was of borderline significance. **INTERPRETATION:** Strong evidence of benefits of ACE inhibitors and calcium antagonists is provided by the overviews of placebo-controlled trials. There is weaker evidence of differences between treatment regimens of differing intensities and of differences between treatment regimens based on different drug classes. Data from continuing trials of blood-pressure-lowering drugs will substantially increase the evidence available about any real differences that might exist between regimens.

Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. **METHODS:** Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. **RESULTS:** A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. **INTERPRETATION:** When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Pilote L, Ann Intern Med. 2004 Jul 20;141(2):102-12.

BACKGROUND: Several randomized, controlled trials show that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors improve survival in patients who have had an acute myocardial infarction. However, existing data from trials do not address whether all ACE inhibitors benefit patients similarly. **OBJECTIVE:** To evaluate whether all ACE inhibitors are associated

with similar mortality in patients 65 years of age or older who have had an acute myocardial infarction. DESIGN: Retrospective cohort study that used linked hospital discharge and prescription databases containing information on 18 453 patients 65 years of age or older who were admitted for an acute myocardial infarction between 1 April 1996 and 31 March 2000. SETTING: 109 hospitals in Quebec, Canada. PATIENTS: 7512 patients who filled a prescription for an ACE inhibitor within 30 days of discharge and who continued to receive the same drug for at least 1 year. MEASUREMENTS: The association between the specific drugs and clinical outcomes was measured by using Cox proportional hazards models, with adjustment for demographic, clinical, physician, and hospital variables and dosage categories, represented by time-dependent variables. RESULTS: Enalapril, fosinopril, captopril, quinapril, and lisinopril were associated with higher mortality than was ramipril; the adjusted hazard ratios and 95% CIs were 1.47 (95% CI, 1.14 to 1.89), 1.71 (CI, 1.29 to 2.25), 1.56 (CI, 1.13 to 2.15), 1.58 (CI, 1.10 to 2.82), and 1.28 (CI, 0.98 to 1.67), respectively. The adjusted hazard ratio associated with perindopril was 0.98 (CI, 0.60 to 1.60). LIMITATIONS: The administrative databases did not contain detailed clinical information, and unmeasured factors associated with a patient's risk for death may have influenced physicians' prescription choices. CONCLUSION: Survival benefits in the first year after acute myocardial infarction in patients 65 years of age or older seem to differ according to the specific ACE inhibitor prescribed. Ramipril was associated with lower mortality than most other ACE inhibitors.

4.2 Veiligheid

4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

A. Orthostatische hypotensie

Bij ouderen moet men bedacht zijn op orthostatische hypotensie, dit verhoogt het risico op syncope en vallen, bijvoorbeeld 's nachts bij nycturie. Ook anamnestiche aanwijzingen voor hypotensieve incidenten dienen tot waakzaamheid te leiden.

Bij 5–50% van de ouderen komt orthostatische hypotensie voor. Zoutbeperking en vaatverwijders kunnen de orthostatische klachten verergeren. Patiënten met hypertensie en orthostatische hypotensie kunnen met de meeste antihypertensiva worden behandeld, waarbij de orthostatische hypotensie vaak zal verminderen. Dat geldt echter niet voor perifere vasodilatantia (alfa-adrenoceptorantagonisten en calciumantagonisten) die in deze situatie het best kunnen worden vermeden.

Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg), terwijl het lange termijn effect op de bloeddruk gelijk is.^{9,10}

Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening, < or = 28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP) > or = 120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline was similar on both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group (p = 0.036). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively (p = 0.039). As initial therapy for stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, P=NS). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml(-1)) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

B Overige bijwerkingen

Verder zijn prikkelhoest, smaakstoornis (met name bij captopril), nierinsufficiëntie, hyperkaliëmie en angio-oedeem (bij 1 á 2 op de duizend gebruikers van ACE-remmers) bijwerkingen die worden gezien bij gebruik van ACE-remmer. In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij ouderen, die eerder prikkelhoest als bijwerking bij ACE-remmers hadden ervaren, werd lisinopril vergeleken met een AT II antagonist en een diureticum. Bij lisinopril trad significant vaker prikkelhoest op.¹¹

Er zijn geen studies gevonden die specifiek kijken naar antihypertensieve therapie en chronische nierinsufficiëntie (CNI) bij kwetsbare ouderen. In de jongere populatie met niet-diabetische CNI, werken ACE-remmers preventief tegen de progressie van nierziekte.¹² Casas concludeert in een systematic review dat ACE-remmers of ATII antagonisten vergeleken met andere antihypertensiva een beter effect hebben op het eindpunt nieraandoeningen.¹³

Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Chan P, J Clin Pharmacol. 1997 Mar;37(3):253-7.

This study compared the incidence of cough with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor lisinopril and the diuretic metolazone with angiotensin II receptor antagonist losartan in elderly hypertensive patients with previous histories of ACE inhibitor-induced cough. A randomized, double-blind, stratified, parallel-group comparison of lisinopril at 10 mg, losartan at 50 mg, and metolazone at 1 mg, each given once daily for a maximum of 10 weeks, was performed in four hypertension clinics in four centers in two countries. Cough was detected by a questionnaire (the primary end point) given to elderly patients with hypertension, and the cough frequency was quantified by a visual analog scale (a secondary end point). A total of 84 elderly patients with hypertension, all who were nonsmokers with ACE inhibitor-induced cough and were confirmed by lisinopril rechallenge then placebo dechallenge, were randomized to the three treatment groups. The incidence of cough with losartan (18%) was significantly lower than with lisinopril (97%) and similar to that for metolazone (21%). Cough frequency evaluated by the visual analog scale was significantly lower for losartan than for lisinopril and similar to that for metolazone. The specific, selective angiotensin II receptor antagonist losartan is associated with a decrease in the incidence of cough in patients with previous ACE inhibitor-induced cough.

Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Jafar TH, Ann Intern Med. 2003 Aug 19;139(4):244-52.

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce blood pressure and urine protein excretion and slow the progression of chronic kidney disease. **PURPOSE:** To determine the levels of blood pressure and urine protein excretion associated with the lowest risk for progression of chronic kidney disease during antihypertensive therapy with and without ACE inhibitors. **DATA SOURCES:** 11 randomized, controlled trials comparing the efficacy of antihypertensive regimens with or without ACE inhibitors for patients with predominantly nondiabetic kidney disease. **STUDY SELECTION:** MEDLINE database search for English-language studies published between 1977 and 1999. **DATA EXTRACTION:** Data on 1860 nondiabetic patients were pooled in a patient-level meta-analysis. Progression of kidney disease was defined as a doubling of baseline serum creatinine level or onset of kidney failure. Multivariable regression analysis was performed to assess the association of systolic and diastolic blood pressure and urine protein excretion with kidney disease progression at 22 610 patient visits. **DATA SYNTHESIS:** Mean duration of follow-up was 2.2 years. Kidney disease progression was documented in 311 patients. Systolic blood pressure of 110 to 129 mm Hg and urine protein excretion less than 2.0 g/d were associated with the lowest risk for kidney disease progression. Angiotensin-converting enzyme inhibitors remained beneficial after adjustment for blood pressure and urine protein excretion (relative risk, 0.67 [95% CI, 0.53 to 0.84]). The increased risk for kidney progression at higher systolic blood pressure levels was greater in patients with urine protein excretion greater than 1.0 g/d ($P < 0.006$). **CONCLUSION:** Although reverse causation cannot be excluded with certainty, a systolic blood pressure goal between 110 and 129 mm Hg may be beneficial in patients with urine protein excretion greater than 1.0 g/d. Systolic blood pressure less than 110 mm Hg may be associated with a higher risk for kidney disease progression.

Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Casas JP, Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33.

BACKGROUND: A consensus has emerged that angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) have specific renoprotective effects. Guidelines specify that these are the drugs of choice for the treatment of hypertension in patients with renal disease. We sought to determine to what extent this consensus is supported by the available evidence. **METHODS:** Electronic databases were searched up to January, 2005, for randomised trials assessing antihypertensive drugs and progression of renal disease. Effects on primary discrete endpoints (doubling of creatinine and end-stage renal disease) and secondary continuous markers of renal outcomes (creatinine, albuminuria, and glomerular filtration rate) were calculated with random-effect models. The effects of ACE inhibitors or ARBs in placebo-controlled trials were compared with the effects seen in trials that used an active comparator drug. **FINDINGS:** Comparisons of ACE inhibitors or ARBs with other antihypertensive drugs yielded a relative risk of 0.71 (95% CI 0.49-1.04) for doubling of creatinine and a small benefit on end-stage renal disease (relative risk 0.87, 0.75-0.99). Analyses of the results by study size showed a smaller benefit in large studies. In patients with diabetic nephropathy, no benefit was seen in comparative trials of ACE inhibitors or ARBs on the doubling of creatinine (1.09, 0.55-2.15), end-stage renal disease (0.89, 0.74-1.07), glomerular filtration rate, or creatinine amounts. Placebo-controlled trials of ACE inhibitors or ARBs showed greater benefits than comparative trials on all renal outcomes, but were accompanied by substantial reductions in blood pressure in favour of ACE inhibitors or ARBs. **INTERPRETATION:** The benefits of ACE inhibitors or ARBs on renal outcomes in placebo-controlled trials probably result from a blood-pressure-lowering effect. In patients with diabetes, additional renoprotective actions of these substances beyond lowering blood pressure remain unproven, and there is uncertainty about the greater renoprotection seen in non-diabetic renal disease.

4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, wordt de kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met : ja, er is een interactie, en ja, er moet een actie volgen, beschouwen we de interactie als klinisch relevant.

In het geval van geneesmiddelinteracties is er bij ACE-remmers sprake van een groepseffect. De volgende interacties worden bij alle ACE-remmers gezien:

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen kunnen een verhoogde kaliumspiegel geven;
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica) en andere hypertensiva kunnen hypotensieve effect verhogen;

- kans op stijging van de lithiumspiegel;
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica kunnen bloeddruk verder verlagen;
- NSAID's kunnen bloeddrukverlagend effect verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op;
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken;
- antidiabetica kunnen het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie;
- KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
 - o DIURETICA + NSAID'S
 - o LITHIUM + RAAS-REMMERS
 - o LITHIUM + DIURETICA
 - o RAAS-REMMERS + DIURETICA
 - o RAAS-REMMERS + NSAID'S
 - o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
 - o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
 - o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

In de 1B tekst worden voor de ACE-remmers de volgende contra-indicaties genoemd. Voorzichtigheid is geboden bij aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie. Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering verlagen en/of de doseerfrequentie verminderen. Met name bij ernstig hartfalen, renovasculaire hypertensie, gestoorde nierfunctie en in het bijzonder bij bilaterale stenose van de arteriae renalis of bij unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals na een niertransplantatie, dient men rekening te houden met (acute) achteruitgang van de nierfunctie en dient instelling op ACE-remmers klinisch te geschieden. Vooral bij verminderde nierfunctie en in het bijzonder indien deze gepaard gaat met collageenziekten of behandeling met immunosuppressiva dient het bloedbeeld, met name het aantal leukocyten, te worden gecontroleerd vanwege het verhoogde risico van neutropenie.

4.2.4 Farmacokinetiek

De belangrijkste verschillen tussen de ACE-remmers betreffen de farmacokinetiek. Alle ACE-remmers behalve captopril en lisinopril zijn pro-drugs; pas na hydrolyse in de lever tot een werkzame metaboliet kan werking optreden. De halfwaardetijd wordt bepaald door de duur van de binding van de ACE-remmer aan ACE en is veel langer dan de plasmahalfwaardetijd, die betrekking heeft op de vrije fractie in het plasma. De doseringsfrequentie bij hypertensie blijkt niet afhankelijk van de plasmahalfwaardetijd of de duur van de ACE-remming in het plasma. Bijna alle ACE-remmers worden via de nieren uitgescheiden: lisinopril geheel onveranderd, enalapril, perindopril en ramipril (deels) als actieve metaboliet, captopril deels onveranderd. Fosinopril en quinapril, worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. 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) (WINAp).

4.2.5 Farmacodynamiek

A. Receptorbindingsprofiel

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen.¹⁴ Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond.

In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedativa worden ACE-remmers meegenomen als controlegroep. Hieruit blijkt dat de verschillende ACE-remmers geen anticholinerge bijwerkingen hebben.¹⁵

B. *Invloed op de motoriek*

De bijwerking orthostatische hypotensie geeft een verhoogd risico op syncopes en vallen. (zie hoofdstuk 4.2.1A). Perindopril heeft mogelijk een voordeel op dit punt.

Sumukadas laat in een gerandomiseerde studie zien dat het gebruik van perindopril een verbetering geeft van de bewegingscapaciteit bij oudere patiënten (zonder hartfalen en met een goede kwaliteit van leven). Tevens voorkomt het de verslechtering van kwaliteit van leven van de oudere patiënten.¹⁶ Dit wordt tevens bevestigd in de studie van Cao waaruit blijkt dat ACE-remmers een verhoogde stabiliteit en loopsnelheid geven.¹⁵

C. *Invloed op cognitie*

Het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.¹⁵

Conclusie: Er zijn geen belangrijke verschillen in veiligheidsaspecten tussen de verschillende ACE-remmers onderling, met uitzondering van fosinopril en perindopril. Fosinopril behoeft geen dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen in tegenstelling tot de andere ACE-remmers. Perindopril heeft mogelijk een voordeel bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van de andere ACE-remmers.

Anticholinergic effects of medication in elderly patients. Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. CMAJ. 2007 Oct 9;177(8):867-74 PMID: 17923654

BACKGROUND: Physical function and exercise capacity decline with age and are a major source of disability in older people. Recent evidence suggests a potential role for the renin-angiotensin system in modulating muscle function. We sought to examine the effect of the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor perindopril on physical function in elderly people with functional impairment who had no heart failure or left ventricular systolic dysfunction. **METHODS:** In this double-blind randomized controlled trial, participants aged 65 years and older who had problems with mobility or functional impairment were randomly assigned to receive either perindopril or placebo for 20 weeks. The primary outcome was the change in the 6-minute walking distance over the 20 weeks. Secondary outcomes were changes in muscle function, daily activity levels, self-reported function and health-related quality of life. **RESULTS:** A total of 130 participants were enrolled in the study (mean age 78.7, standard deviation 7.7 years); 95 completed the trial. At 20 weeks, the mean 6-minute walking distance was significantly improved in the perindopril group relative to the placebo group (mean between-group difference 31.4 m, 95% confidence interval [CI] 10.8 to 51.9 m; $p = 0.003$). There was a significant impact on health-related quality of life: although the mean score for part 1 of the EQ-5D questionnaire deteriorated over time in the placebo group, quality of life was maintained in the perindopril group, for a between-group difference of 0.09 ($p = 0.046$). There were no significant differences between the 2 groups in the other outcomes. **INTERPRETATION:** Use of the ACE inhibitor perindopril improved exercise capacity in functionally impaired elderly people who had no heart failure and maintained health-related quality of life. The degree of improvement was equivalent to that reported after 6 months of exercise training. (International Standard Randomised Controlled Trial Register no. ISRCTN67679521).

4.3 Ervaring

ACE-remmers zijn al sinds de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw op de markt. Van de hier geselecteerde geneesmiddelen is captopril het langst op de markt, namelijk sinds 1979. Het hier gestelde referentiegeneesmiddel enalapril kwam later op de markt, sinds 1984. De hier genoemde ACE-remmers zijn wereldwijd frequent voorgeschreven. Ook is er ervaring opgedaan met het gebruik van ACE-remmers bij de (kwetsbare) oudere patiënt. Al in 1989 publiceert Reid over de effectiviteit van ACE-remmers bij oudere patiënten.¹⁷

Conclusie: Er is voldoende ervaring opgedaan met het gebruik van de beschreven ACE-remmers.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly. Reid JL, Am Heart J. 1989 Mar;117(3):751-5.

Although early studies suggested little role for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in older hypertensive patients, more careful evaluation has confirmed their efficacy and good tolerability. Although the elderly tend to have low plasma renin levels, the fall in blood pressure after ACE inhibitors is at least as great (and in several studies greater) than in younger age groups. Because several ACE inhibitors, including captopril and enalaprilat, are eliminated by the kidneys, there are predictable age-related effects on pharmacokinetics. Reduced renal clearance will contribute, at least in part, to the enhanced intensity and duration of action seen in elderly patients. However, not all the effects of age on the kinetics and dynamics of ACE inhibitors are predictable. Studies with perindopril and benazepril in the elderly confirm the efficacy of this group of drugs but highlight other pharmacokinetic differences. ACE inhibitors are effective in reducing blood pressure and can be considered for wider use in elderly hypertensives.

4.4 Gebruiksgemak

Tussen de in dit rapport geselecteerde ACE-remmers zit er geen verschil in doseringsfrequentie bij het toepassen bij hypertensie en hartfalen, met uitzondering van captopril. Bij hartfalen is de doseringsfrequentie van captopril 3 maal daags. Alle overige ACE-remmers kunnen 1-2 maal daags gedoseerd worden, afhankelijk van de ernst van de hypertensie of hartfalen. Bij kwetsbare

ouderen moeten ACE-remmers voorzichtig gedoseerd worden in verband met het ontstaan van hypotensie bij de start van de therapie en de eventueel verminderde nierfunctie bij kwetsbare ouderen.¹⁸

Alle ACE-remmers bestaan in tabletvorm die fijn gemalen mogen worden. Lisinopril in de doseringsvorm 5 en 10 mg bevatten geen breukgleuf. Alle overige ACE-remmers wel. Ramipril bestaat tevens in capsulevorm en moet voor, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen. Captopril moet op een lege maag worden ingenomen, want voedsel vermindert de opname van captopril met 30-40%. Bij de overige ACE-remmers zijn geen bijzonderheden op te merken.

Conclusie: De dosering en de doseringsvorm van ACE-remmers spelen geen belangrijke rol bij het maken van een keus voor de kwetsbare oudere patiënt. Er bestaat echter een negatieve overweging bij het voorschrijven van captopril bij hartfalen in verband met de doseringsfrequentie (3 maal daags).

Optimal dosage of ACE inhibitors in older patients. Tomlinson B, Drugs Aging. 1996 Oct;9(4):262-73.

Despite having lower levels of plasma renin activity than younger individuals, elderly patients with hypertension respond well to ACE inhibitors and the drugs have few adverse effects. Plasma concentrations of the active ACE inhibitor are generally higher in the elderly because of decreased renal clearance. These altered pharmacokinetics, combined with impairment of cardiovascular reflexes and the increasing prevalence of heart failure and renal impairment with age, render elderly patients more susceptible to first-dose hypotension. Although many studies have shown that standard dosages are well tolerated it is safer to use lower initial dosages of ACE inhibitors in elderly hypertensive patients because hypotensive reactions are not always predictable. The maintenance dosage may be determined more by the presence of renal disease or heart failure than by age per se. In elderly patients with heart failure, ACE inhibitors should be introduced even more cautiously, using low dosages and preferably under supervision. It may also be necessary to interrupt diuretic treatment for a few days to prevent severe hypotension. The ACE inhibitor dosage should then be titrated up to the maximum that is well tolerated, as this appears to offer the greatest benefit.

5. Prescriptie-advies voor de kwetsbare oudere patiënten

Bij de kwetsbare ouderen kunnen ACE-remmers veilig worden voorgeschreven voor hypertensie en hartfalen. Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende ACE-remmers onderling. Indien voor een ACE-remmer wordt gekozen bij de kwetsbare oudere patiënt is er een positieve overweging voor perindopril, gezien de verminderde orthostatische effecten bij het instellen van de therapie. Er bestaat een negatieve overweging ten aanzien van het voorschrijven van captopril bij hartfalen in verband met een hogere doseringsfrequentie, namelijk 3 maal daags.

‘ACE-REMMERS EN KWETSBARE OUDERE PATIENTEN’: ADVIES PER GENEESMIDDEL

Geneesmiddel	Advies hypertensie	Advies hartfalen	Verantwoording/opmerking
Captopril	Wit	Oranje	Doseringsfrequentie is 3 maal daags bij hartfalen
Enalapril	Wit	Wit	
Fosinopril	Wit	Wit	
Lisinopril	Wit	Wit	
Perindopril	Groen	Groen	Minder kans op orthostatische hypotensie in vergelijking met andere ACE-remmers
Quinapril	Wit	Wit	
Ramipril	Wit	Wit	

6. Referenties

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-1913.
2. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37(3):869-874.
3. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
6. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356(9246):1955-1964.
7. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
8. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141(2):102-112.
9. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
10. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
11. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3):253-257.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.
13. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
14. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
15. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
16. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.

17. Reid JL, Macdonald NJ, Lees KR, Elliott HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly. *Am Heart J* 1989; 117(3):751-755.
18. Tomlinson B. Optimal dosage of ACE inhibitors in older patients. *Drugs Aging* 1996; 9(4):262-273.

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid / Effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymstelsel)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

Geneesmiddel		1. Enalapril (pro-drug)	2. Lisinopril	3. Perindopril (pro-drug)	4. Ramipril (pro-drug)	5. Fosinopril (pro-drug)	6. Captopril	7. Quinapril (pro-drug)
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	Hypertensie	=	=	=	=	=	=	=
	Hartfalen	=	=	=	=	=	=	=
Evidence effectiviteit in algemene populatie	Hypertensie	=	=	=	=	=	=	=
	Hartfalen	=	=	=	=	=	=	=
Number needed to treat	Hypertensie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
	Hartfalen							
Veiligheid, bijwerkingen hypotensie		0	0	+	0	0	0	0
Veiligheid, bijwerkingen kriebelhoest		=	=	=	=	=	=	=
Veiligheid, bijwerkingen effect bij nierinsufficiëntie		0	+	0	+	0	0	0
Veiligheid, bijwerkingen mortaliteit		-	0	0	+	0	-	0
Interactiepotentieel		=	=	=	=	=	=	=
Contra-indicaties		=	=	=	=	=	=	=
Halfwaardetijd		11	13	25 (effectieve eliminatietijd)	13-17	11	2-3	1-3
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie		= uitscheiding via nier als actieve metabooliet	= onveranderd via nier	= uitscheiding via nier als actieve metabooliet	= uitscheiding via nier als actieve metabooliet	+ bij nier- insufficiëntie: overname door lever	= uitscheiding via nier deels onveranderd	+ bij nier- insufficiëntie: overname door lever
Smalle therapeutische breedte		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee
Sedatieve effecten		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Orthostatische effecten		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Cardiovasculaire effecten		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bewegingsstoornissen		Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja
Bloedingsrisico		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op cognitie		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op voedselinname		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Hypertensie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Hartfalen	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen behandelricht- lijnen	Hypertensie	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
	Hartfalen	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
Ervaring		1984	1988	1989	1989	1992	1979	1989
Toedieningsvorm		T met breukgleuf, mag fijn gemalen	T, geen breukgleuf, mag fijn gemalen worden	T met breukgleuf, mag fijn gemalen	C en T met breukgleuf, mag fijn gemalen. Voor, tijdens of na de maaltijd	T met breukgleuf, mag fijn gemalen	T met breukgleuf, mag fijn gemalen Voedsel vermindert opname met 30- 40%.	Filmomhulde T met breukgleuf, mag fijn gemalen
Doserings- frequentie	Hypotensie	1-2 doses	1-4 doses	1 dosis	1 dosis	1-2 doses	1-2 doses	1-2 doses
	Hartfalen	2 doses	1-2 doses	1 dosis	2 doses	1-2 doses	3 doses	1-2 doses

0 : Neutrale overweging tov referentiegeneesmiddel
- : Negatieve overweging tov referentiegeneesmiddel
+ : Positieve overweging tov referentiegeneesmiddel

NB : Niet beschreven
= : Groepseffect

C : Capsule
T : Tablet
Z : Zetpil

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Oudere kwetsbare patiënten, met hypertensie, die behandeld worden met enalapril laten goede resultaten zien. Uit onderzoek blijkt dat er bij de meeste oudere hypertensieve patiënten die behandeld worden met enalapril een daling van de bloeddruk optreedt.¹ Hawkins, 1994 kijkt naar het verschil in effectiviteit tussen enalapril en lisinopril. Er wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is tussen de diastolische en systolische bloeddruk. Beide geneesmiddelen geven een reductie van de bloeddruk.² Toediening van enalapril kan op de lange termijn irreversibele nierschade voorkomen. Bij follow up (RCT waarin enalapril wordt vergeleken met placebo), blijkt dat het antihypertensieve effect van enalapril niet verloren gaat.³

Treatment of arterial hypertension in the elderly using enalapril Terranova R, Minerva Med 1999 Sep;90(9):333-7.

BACKGROUND: Arterial pressure increases with age and is the most common chronic disease in the elderly, men and women alike. At present arterial hypertension is considered a social disease as it poses great health, economic and social problems. METHODS: A group of 50 patients of both sexes, between 66 and 83 years of age, suffering from essential arterial hypertension and treated with Enalapril administered at doses varying from 10 to 20 mg/day, for a period of 18 months, has been studied. RESULTS AND CONCLUSIONS: The results of this study showed that blood pressure values of almost all the patients treated normalised and left ventricular hypertrophy decreased in all patients with this complication.

A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. Hawkins DW, Am Geriatr Soc. 1994 Dec;42(12):1273-6.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical use and adverse effects of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive subjects. DESIGN: A multi-center, retrospective, drug use evaluation survey. SETTING: Ambulatory care clinics at 14 VA and 14 academic medical centers. PATIENTS: 422 elderly (> 60 years of age) patients with hypertension and no clinical evidence of congestive heart failure. INTERVENTION: At least 3 consecutive months of anti-hypertensive therapy with either enalapril or lisinopril. MEASUREMENTS: Blood pressure, serum creatinine, serum potassium, concomitant disease states, concurrent medications, and documentation of any adverse event that might be related to ACE inhibitor therapy. RESULTS: There were no significant differences in systolic and diastolic blood pressures, serum creatinine, or serum potassium between enalapril- and lisinopril-treated patients at baseline and after 3 months of therapy. Both treatments resulted in a significant reduction in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the two treatments. Significantly more patients were dosed on a twice daily regimen of enalapril than lisinopril. CONCLUSION: The data from this retrospective study confirm the safe and effective use of enalapril and lisinopril, two long-acting ACE inhibitors, in elderly hypertensive patients.

Enalapril in the long-term treatment of elderly hypertensives. Mondal BK, Nephron. 1990;55 Suppl 1:96-7.

The long-term antihypertensive effects of enalapril were assessed for a period of up to 1 year in 44 elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension. Following a 2-week placebo period, patients who were assigned to enalapril were followed for 6 weeks in a randomized clinical trial. In patients who benefited from enalapril, treatment was continued and subjects were followed for up to 1 year. Supine and standing systolic and diastolic blood pressures were significantly reduced throughout the 1-year period compared with baseline. The dosage of enalapril was increased from 10 to 20 mg daily in 12 patients; 8 required additional antihypertensive agents. Enalapril is effective in the long-term treatment of hypertension; no loss of antihypertensive agents. Enalapril is effective in the long-term treatment of hypertension; no loss of antihypertensive effect occurs.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport.

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat. Er bestaat eerder kans op symptomatische hypotensie als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie. Er zijn geen studies gevonden waarbij specifiek wordt gekeken naar enalapril bij de kwetsbare ouderen en orthostatische hypotensie.

Bij behandeling met enalapril bestaat risico op nierinsufficiëntie bij aanwezigheid van een renale arteriostenose. Schwartz publiceert in 1990 over de toepassing van ACE-remmers bij ouderen met progressief hartfalen. Hierbij worden oudere patiënten (76 +/- 7 jaar) met progressief hartfalen behandeld met enalapril. Uit de resultaten blijkt dat bij een aantal patiënten gedurende de eerste dagen van behandeling nierschade ontstond die reversibel bleek bij continueren van de behandeling.⁴ Enalapril kan veilig worden toegepast bij oudere patiënten met progressief hartfalen en een serum creatinine < 1,9 mg/dl. Bij patiënten met een hogere serumcreatinine dient de nierfunctie zorgvuldig gecontroleerd te worden, zodat irreversibele nierschade kan worden voorkomen.⁵

Yeo, 1991 rapporteert kriebelhoest tijdens het gebruik van enalapril. Er zijn geen artikelen gevonden waarbij kriebelhoest wordt beschreven bij de kwetsbare oudere patiënt.^{5,6}

Renal toxicity of enalapril in very elderly patients with progressive, severe congestive heart failure. Schwartz D, Chest. 1991 Dec;100(6):1558-61.

We evaluated the safety of enalapril administration in 20 very old (76 +/- 7 years) patients with rapidly progressive congestive heart failure deteriorating from New York Heart Association class 2 to class 4 on admission). They were all given increasing doses of enalapril regardless of concomitant diuretic therapy and state of hydration. Renal function deteriorated in four patients (group A) and remained unchanged in 16 (group B). The mean pretreatment serum creatinine level in group A was significantly higher than that in group B (2.4 vs 1.3 mg/dl, p less than 0.001). No patient with a serum creatinine level less than 1.9 mg/dl on admission had further impairment of renal function. Groups A and B did not differ by age, concomitant diseases (including hypertension and diabetes mellitus), or medications (including diuretics) or by in-hospital serum electrolyte concentrations and blood pressure. Renal damage was noted during the initial four days of the study and was reversible following discontinuation of enalapril. Our data suggest that enalapril can be safely administered to very old patients with rapidly progressive congestive heart failure provided that the initial serum creatinine level is below 1.9 mg/dl. In patients with a higher serum creatinine level, careful monitoring and prompt discontinuation of enalapril administration can prevent irreversible renal damage.

Evaluation of the safety of enalapril in the treatment of heart failure in the very old. O'Neill CJ, Eur J Clin Pharmacol. 1988;35(2):143-50

We have introduced enalapril, in doses equal to or less than the 2.5 mg currently recommended, as an adjuvant to digoxin and diuretics in 17 patients of mean (SD) age 83 (5) years with severe heart failure. Only eleven patients tolerated its introduction. Unlike those reported in younger patients, all but one of the adverse drug reactions occurred 8 h or more after the first dose. Aged patients started on ACE inhibitors should be observed in hospital until stabilized on a

maintenance dose. Three patients had an adverse reaction which differed in nature from those previously reported: acute confusional state, ataxia and mesenteric ischaemia. Ten patients were discharged on 5 mg or 10 mg maintenance doses of enalapril. In nine of them improvement on triple therapy was sustained for a minimum of three months. ACE inhibition was lost in the other patient when her compliance with enalapril therapy fell to around 75%: monitoring compliance is essential when ACE inhibitors are used in low dosages. Enalapril was withdrawn during follow up in three patients because of symptoms of mesenteric ischaemia and in four because of dramatic deterioration of renal function. One of the latter was found subsequently to have severe bilateral atheromatous renal artery stenosis. When isosorbide dinitrate was substituted for enalapril, symptoms of mesenteric ischaemia resolved and renal function returned to baseline. Continuing surveillance for adverse effects is essential in patients of this age group with severe heart failure, and the risk of occult renal artery stenosis requires regular biochemical screening during follow up.

Cough and enalapril: assessment by spontaneous reporting and visual analogue scale under double-blind conditions. Yeo WW, Br J Clin Pharmacol. 1991 Mar;31(3):356-9

The incidence and prevalence of cough related to enalapril was assessed by spontaneous reporting and a visual analogue scale during a 6 month random double-blind parallel-group study comparing enalapril with nifedipine. Cough was reported spontaneously by 6.2% of enalapril-treated patients, and by none on nifedipine (NS). No patient had to discontinue enalapril because of cough. After 24 weeks treatment increases in visual analogue scale scores for cough frequency greater than or equal to 8 mm were more common for enalapril than nifedipine (difference 21.5%, 95% CI 7.3-35.7%). Increased cough frequency by visual analogue scale was present throughout the study in women, but less consistently in men. High scores for cough were not related to the dose of enalapril. Cough with enalapril was not an important problem during the 6 months of treatment. However increased cough frequency could be detected by visual analogue scale, with a frequency consistent with that observed in open clinic-based studies of longer duration. These findings suggest that ACE inhibitor-induced cough may increase in severity over time, and that even a period of 6 months treatment is too short to evaluate this side-effect adequately.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen).
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- goud (nitritoïde reacties)
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- alcohol
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA

- RAAS-REMMERS + NSAID'S
- RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Voorzichtigheid is geboden bij aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie. Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering verlagen en/of de doseerfrequentie verminderen. Met name bij ernstig hartfalen, renovasculaire hypertensie, gestoorde nierfunctie en in het bijzonder bij bilaterale stenose van de arteriae renalis of bij unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals na een niertransplantatie, dient men rekening te houden met (acute) achteruitgang van de nierfunctie en dient instelling op ACE-remmers klinisch te geschieden. Vooral bij verminderde nierfunctie en in het bijzonder indien deze gepaard gaat met collageenziekten of behandeling met immunosuppressiva dient het bloedbeeld, met name het aantal leukocyten, te worden gecontroleerd vanwege het verhoogde risico van neutropenie.

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Enalapril(aat): Plasmahalfwaardetijd 11 uren

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

De uitscheiding van enalapriilaat is voornamelijk renaal. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalapriilaat, wat ongeveer 40 % van de dosis vertegenwoordigt en intact enalapril (ongeveer 20 %). Bij renale nierinsufficiëntie bestaat de kans op accumulatie van enalapril.⁷

Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Greenbaum R, Br J Clin Pharmacol. 2000 Jan;49(1):23-31.

AIMS: To compare the serum pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril after 1 and 10 days of dosing with fosinopril, enalapril and lisinopril. METHODS: Patients with congestive heart failure (CHF, NYHA Class II-IV) and chronic renal insufficiency (creatinine clearance ≤ 30 ml min⁻¹) were randomized to receive fosinopril, enalapril or lisinopril in two parallel-group studies. In the first study 24 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=12 patients) or 2.5 mg enalapril (n=12) every morning for 10 consecutive days. In the second study 31 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=16 patients) or 5 mg lisinopril (n=15) every morning for 10 consecutive days. Samples of blood were collected for determination of pharmacokinetic parameters. The area under the curve (AUC) between the first and last days of treatment and the accumulation index (AI) were the primary outcome measures. RESULTS: All three angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors exhibited a significant increase in AUC between the first and last days of treatment in both studies. The difference between the AI for fosinoprilat (1.41) and enalaprilat (1.96) was statistically significant (95% CI: 1.05, 1.84). Similarly, the difference between the AI for fosinoprilat (1.21) and lisinopril (2.76) was statistically significant (95% CI: 1.85, 2.69). All three ACE inhibitors completely inhibited serum ACE for 24 h. All treatments were well tolerated. CONCLUSIONS: Fosinoprilat exhibits significantly less accumulation than enalaprilat or lisinopril in patients with CHF and renal insufficiency, most probably because fosinoprilat is eliminated by both the kidney and liver, and increased hepatic elimination can compensate for reduced renal clearance in patients with kidney dysfunction.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.⁸

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)

Ja, zie hierboven (veiligheid)

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor, achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, duizeligheid door orthostatische hypotensie. En zeer vaak wazig zien, wat ook de motoriek kan beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Vaak: hypotensie (incl. orthostatische hypotensie), ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie⁸.

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nee

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?

CBO Richtlijn

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol. Routinematige controle van het kalium en creatinine behoren tot de standaard medische praktijk voor deze patiënten.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sinds 1984

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: begindosering 5–20 mg per dag in 1–2 doses, gebruikelijk is 20 mg per dag; max. 40 mg per dag.

Hartfalen: begindosering 2,5 mg per dag; onderhoudsdosering geleidelijk instellen gedurende 2–4 weken, gebruikelijk is 20 mg per dag in 2 doses. Maximaal 40 mg per dag in 2 doses.

Toedieningsvorm

Tablet met breukgleuf, mag fijngemalen worden

Referenties

- (1) Terranova R, Luca S, Calanna A. Treatment of arterial hypertension in the elderly using enalapril. *Minerva Med.* 1999;90:333-337.
- (2) Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1273-1276.
- (3) Mondal BK, Strouthidis TM, Cameron A, Ranasinha KW, Mannering D, Long C. Enalapril in the long-term treatment of elderly hypertensives. *Nephron.* 1990;55 Suppl 1:96-97.
- (4) Schwartz D, Averbuch M, Pines A, Kornowski R, Levo Y. Renal toxicity of enalapril in very elderly patients with progressive, severe congestive heart failure. *Chest.* 1991;100:1558-1561.

- (5) O'Neill CJ, Bowes SG, Sullens CM et al. Evaluation of the safety of enalapril in the treatment of heart failure in the very old. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:143-150.
- (6) Yeo WW, Maclean D, Richardson PJ, Ramsay LE. Cough and enalapril: assessment by spontaneous reporting and visual analogue scale under double-blind conditions. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:356-359.
- (7) Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:23-31.
- (8) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:422-429.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

In 1994 is er een onderzoek gepubliceerd die de effectiviteit van lisinopril vergelijkt met enalapril in 422 oudere patiënten (> 60 jaar). Beide behandelingen resulteerden in een significante vermindering van de bloeddruk. Wanneer lisinopril wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel enalapril wordt er geen significant verschil gevonden in de systolische en diastolische bloeddruk. Hawkins, 1994 kijkt naar het verschil in effectiviteit tussen enalapril en lisinopril. Er wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is tussen de diastolische en systolische bloeddruk.¹

Lisinopril blijkt effectief te zijn bij ouderen (n=60, gemiddelde leeftijd 75 jaar) met essentiële hypertensie.² Gomez et al. publiceerden de effectiviteit van lisinopril in oudere (> 65 jr, n=97) en jongere patiënten (n=700). Gedurende 12 weken kregen de patiënten lisinopril gedoseerd tussen 20-80 mg per dag. Het bloeddrukdalende effect in de oudere groep patiënten komt overeen met het bloeddrukdalende effect in de jongere groep patiënten.³

A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. Journal of the American Geriatrics Society.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical use and adverse effects of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive subjects.

DESIGN: A multi-center, retrospective, drug use evaluation survey. SETTING: Ambulatory care clinics at 14 VA and 14 academic medical centers. PATIENTS: 422 elderly (> 60 years of age) patients with hypertension and no clinical evidence of congestive heart failure. INTERVENTION: At least 3 consecutive months of anti-hypertensive therapy with either enalapril or lisinopril. MEASUREMENTS: Blood pressure, serum creatinine, serum potassium, concomitant disease states, concurrent medications, and documentation of any adverse event that might be related to ACE inhibitor therapy.

RESULTS: There were no significant differences in systolic and diastolic blood pressures, serum creatinine, or serum potassium between enalapril- and lisinopril-treated patients at baseline and after 3 months of therapy. Both treatments resulted in a significant reduction in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the two treatments. Significantly more patients were dosed on a twice daily regimen of enalapril than lisinopril. CONCLUSION: The data from this retrospective study confirm the safe and effective use of enalapril and lisinopril, two long-acting ACE inhibitors, in elderly hypertensive patients.

Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. Laher MS. Dublin Ireland.

The efficacy and tolerability of lisinopril administered once daily were evaluated in a 12-week open study of 60 elderly patients aged between 65 and 85 years (mean 75 years) with essential hypertension. Mean sitting blood pressure was reduced from 190/106 +/- 6.3/1.3mm Hg (mean +/- SEM) at entry to 162/89 +/- 5.5/0.9 mm Hg after 12 weeks of treatment (p less than 0.001). There was no significant alteration in heart rate, and no occurrence of postural hypotension. The median daily dose of lisinopril was 20mg (range 5 to 40 mg) and only 4 patients required the addition of a diuretic. Mean glomerular filtration rate (GFR) at entry was 61.6 +/- 3.4 ml/min and was unchanged after 12 weeks of therapy. 25 patients continued to receive treatment for 1 year, and 20 of these completed 2 years of treatment. Control of blood pressure was maintained, and heart rate, biochemical parameters and GFR remained unaltered throughout the study. Renal function was preserved and renal blood flow, measured in a group of 14 patients, was significantly increased (p less than 0.025) at the end of the first year after treatment with lisinopril. Thus, in the elderly, lisinopril was well tolerated and highly effective in lowering blood pressure, and renal function was maintained.

Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. Gomez HJ, Smith SG 3rd, Moncloa F, The american journal of medicine; sep. 1988

Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy has been thought to be more effective in hypertensive patients with normal or elevated levels of renin in the plasma. However, several studies have challenged this concept by demonstrating the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril and enalapril) in older patients, among whom a low

level of renin activity in the plasma is common, and in other patients with low-renin essential hypertension. Lisinopril, a new long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, also has been shown to be an effective antihypertensive agent in older patients. This report examines data from 97 older and 710 younger hypertensive patients enrolled in four multicenter trials of eight to 12 weeks' duration. In these trials, the dose of lisinopril was titrated until a diastolic pressure of less than 90 mm Hg was reached, or to a maximal dose of 80 mg per day. In general, the antihypertensive effect achieved in older patients with lisinopril was equal to or greater than that achieved in younger patients. The drug was generally well tolerated. Lisinopril can be expected to be used frequently in older patients.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

In de clinical trial (Rusch) is de veiligheid van lisinopril in oudere (>55 jr, n=750) hypertensieve patiënten vergeleken met een groep jongere (<55 jr, 724) patiënten. De overall incidentie is 29,7% voor de oudere patiënten en 36,2% voor de jongere patiënten. De meest gemelde bijwerkingen in de groep oudere patiënten zijn hoofdpijn (4,4%), duizeligheid (3,9%), hoesten (2,7%), diarree (2,1%) misselijkheid (2%), moeheid (1,5%). De meest gemelde bijwerkingen in de groep jongeren zijn duizeligheid (6,5%), hoofdpijn (6,1%), hoesten (3,7%), diarree (3,2%) en moeheid (3,2%). De kwaliteit en kwantiteit van de meest voorkomende bijwerkingen zijn vergelijkbaar in beide groepen.⁴

In het onderzoek van Paster et al (n =100) zijn een lisinoprilgroep, losartan(aII-antagonist) groep en een placebogroep vergeleken op de incidentie van hoest. De incidentie in de lisinopril groep was significant hoger dan in de losartan en placebogroep (respectievelijk 87,5% vs 36,5% en 31,4%). Aan de hand van een vragenlijst en scoringsschaal werd duidelijk dat de patiënten behandeld met lisinopril een significant hogere frequentie van hoest hadden in vergelijking met de patiënten in de losartangroep of placebogroep. De verschillen tussen de losartan en placebogroep waren niet statistisch significant.⁵

Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients. Rusch JE, Sept. 1988, the american journal of medicine

The safety and tolerability of lisinopril have been assessed in 1,734 hypertensive patients treated with the agent in a number of clinical trials. Here we compare the clinical and laboratory adverse experiences in younger (under 55 years old) and older (at least 55 years old) patients treated with lisinopril monotherapy. The incidence of adverse experiences in these older patients was similar to that in the younger patients. A comparison also was made of clinical adverse experience data for older hypertensive patients treated either with lisinopril monotherapy or with various control agents (atenolol, metoprolol, and hydrochlorothiazide) in double-blind controlled studies. In these studies, the clinical adverse experience incidences and discontinuation percentages seen in the older patients treated with lisinopril were comparable to

the data from the patients treated with the control agents. Thus, lisinopril is generally well-tolerated in older hypertensive patients, and should be considered a therapeutic option in the management of these patients.

Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Paster RZ, Clinical trial. Sep. 1998. Clinical therapeutics.

The objective of this study was to determine the incidence of dry cough in hypertensive patients with a history of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough after treatment with losartan (an angiotensin II-receptor antagonist), lisinopril (an ACE inhibitor), or placebo. One hundred patients from 16 outpatient treatment centers in the United States were included in this double-masked, randomized, parallel-group, active- and placebo-controlled study, with stratification according to sex. After a challenge phase with lisinopril and a placebo washout phase, patients were randomly allocated to receive losartan 50 mg once daily, lisinopril 20 mg once daily, or placebo for a maximum of 8 weeks. The primary efficacy end point of the study was the presence or absence of dry cough during the double-masked period, as rated by the patient at each visit using a validated symptom assessment questionnaire. A secondary end point was the frequency of dry cough, as measured at each visit using a visual analogue scale (VAS). The incidence of dry cough was significantly higher in the lisinopril group than in the losartan and placebo groups (87.5% vs 36.7% and 31.4%, respectively) at the end of the double-masked treatment period; there was no statistically significant difference between the losartan and placebo groups. Mean VAS scores showed that patients treated with lisinopril rated themselves as having a significantly higher frequency of cough than did patients treated with losartan or placebo (4.0 vs 1.2 and 1.5, respectively). Again, the difference between the losartan and placebo groups was not statistically significant. All treatments were otherwise well tolerated, and no serious clinical or laboratory adverse events were reported during the double-masked phase of the study. These results demonstrate that the incidence, severity, and frequency of dry cough in patients with a history of ACE inhibitor-induced dry cough are significantly lower in those treated with losartan than in those treated with lisinopril and are similar to the incidence, severity, and frequency of dry cough in those receiving placebo

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- Bij toevoeging aan (voorafgaande) therapie met een diureticum kan een versterkte hypotensieve reactie optreden.
- Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica versterken het effect op het serumkaliumgehalte en kunnen tot hyperkaliëmie leiden.
- Mogelijke verminderde uitscheiding van lithium.
- In combinatie met indometacine en andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de werking van ACE-remmers verminderen; vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door deze combinatie de nierfunctie (verder) achteruit gaan.
- Combinatie van ACE-remmers met insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen kan leiden tot een toegenomen bloedglucoseverlaging met risico van hypoglykemie, m.n. gedurende de eerste weken en bij gestoorde nierfunctie.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering hierop aanpassen. Niet gebruiken bij angioneurotisch oedeem in de anamnese, hemodynamisch relevante renale arteriële stenosen, unilaterale stenose bij slechts een functionele nier, hypotensieve of femodynamische onstabiele patiënten.

I Farmacokinetische beoordeling**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

$T_{1/2el} = 12,6$ uur

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Eliminatie vindt plaats door uitscheiding, onveranderd, in de urine.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.⁶

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)

Ja, hypotensie

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, duizeligheid t.g.v orthostatische hypotensie

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, hypotensie

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Nee

Zijn er gegevens over effecten op cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.⁶

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474
Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-

resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Smaakverandering

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

CBO Richtlijnen

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?

Lisinopril is vanaf 1988 op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: begin dosering 10 mg eenmaal per dag. Indien bij gelijktijdig gebruik van een diureticum dit niet kan worden gestaakt, de begin dosering van lisinopril verlagen; ook bij volume- en/of zoutdepletie dient dit te gebeuren.

Toedieningsvorm

Tablet, geen breukgleuf, mag fijn gemalen worden

Referenties

- (1) Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1273-1276.
- (2) Laher MS. Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:55-63.
- (3) Gomez HJ, Smith SG, III, Moncloa F. Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. *Am J Med.* 1988;85:35-37.
- (4) Rush JE, Lyle PA. Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients. *Am J Med.* 1988;85:55-59.
- (5) Paster RZ, Snavely DB, Sweet AR et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther.* 1998;20:978-989.
- (6) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:422-429.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Uit gevonden studies blijkt dat de behandeling van hypertensie en hartfalen met perindopril effectief is bij oudere patiënten. In deze studies wordt geen vergelijking gemaakt met andere ACE-remmers of de algemene populatie. Cleland beschrijft in een studie (PEP-CHF) het effect van perindopril bij de behandeling van oudere patiënten met hartfalen (diastolische dysfunctie) en het effect op de harde eindpunten, morbiditeit en mortaliteit. In deze studie wordt perindopril vergeleken met placebo. In de studie wordt het effect van perindopril ten opzichte van placebo (over een jaar) aangetoond; reductie in primaire eindpunten en verminderde ziekenhuisopname door hartfalen.¹ Ferrari concludeert dat behandeling (1 jaar) met perindopril (8 mg/dag) bij ouderen een reductie geeft in progressief hartfalen (left ventricular remodeling).²

The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Cleland JG, Eur Heart J. 2006 Oct;27(19):2338-45.

AIMS: Many patients who receive a diagnosis of heart failure have neither a low left ventricular (LV) ejection fraction nor valve disease. Few substantial randomized controlled trials have been conducted in this population, none has focussed on patients with evidence of diastolic dysfunction and none has shown clear benefit on symptoms, morbidity, or mortality.

METHODS AND RESULTS: This was a randomized double-blind trial, comparing placebo with perindopril, 4 mg/day in patients aged ≥ 70 years with a diagnosis of heart failure, treated with diuretics and an echocardiogram suggesting diastolic dysfunction and excluding substantial LV systolic dysfunction or valve disease. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality and unplanned heart failure related hospitalization with a minimum follow-up of 1 year. A total of 850 patients were randomized. Their mean age was 76 (SD 5) years and 55% were women. Median follow-up was 2.1 (IQR 1.5-2.8) years. Enrollment and event rates were lower than anticipated, reducing the power of the study to show a difference in the primary endpoint to 35%. Many patients withdrew from perindopril (28%) and placebo (26%) after 1 year and started taking open-label ACE-inhibitors. Overall, 107 patients assigned to placebo and 100 assigned to perindopril reached the primary endpoint (HR 0.919: 95% CI 0.700-1.208; $P = 0.545$). By 1 year, reductions in the primary outcome (HR 0.692: 95% CI 0.474-1.010; $P = 0.055$) and hospitalization for heart failure (HR 0.628: 95% CI 0.408-0.966; $P = 0.033$) were observed and functional class ($P < 0.030$) and 6-min corridor walk distance ($P = 0.011$) had improved in those assigned to perindopril. CONCLUSION: Uncertainty remains about the effects of perindopril on long-term morbidity and mortality in this clinical setting since this study had insufficient power for its primary endpoint. However, improved symptoms and exercise capacity and fewer hospitalizations for heart failure in the first year were observed on perindopril, during which most patients were on assigned therapy, suggesting that it may be of benefit in this patient population.

Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Ferrari R, Arch Intern Med. 2006 Mar 27;166(6):659-66.

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality and remodeling after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. METHODS: Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction (PREAMI), a double-blind, randomized, parallel-group, multicenter, placebo-controlled study, determined whether similar benefits occur in elderly postinfarction patients with preserved left ventricular function. A total of 1252 patients 65 years or older with a left ventricular ejection fraction of 40% or higher and recent acute myocardial infarction were randomized to receive perindopril erbumine or placebo (8 mg/d) for 12 months. The combined primary end point was death, hospitalization for heart failure, or left ventricular remodeling. Secondary end points included cardiovascular death, hospitalization

for reinfarction or angina, and revascularization. RESULTS: The primary end point occurred in 181 patients (35%) taking perindopril and 290 patients (57%) taking placebo, with a significant absolute risk reduction of 0.22 (95% confidence interval, 0.16 to 0.28; $P < .001$). A total of 126 patients (28%) and 226 patients (51%) in the perindopril and placebo groups, respectively, experienced remodeling. The mean increase in left ventricle end-diastolic volume was 0.7 mL with

perindopril compared with 4.0 mL with placebo ($P<.001$). In the perindopril group, 40 deaths (6%) and 22 hospitalizations (4%) for heart failure occurred, whereas 37 deaths (6%) and 30 hospitalizations (5%) occurred in the placebo group. Treatment did not affect death, whereas the hospitalization rate for heart failure was slightly reduced (absolute risk reduction, 0.01; 95% confidence interval, -0.01 to 0.02). No treatment effect on other secondary end points was detected. CONCLUSION: We found that 1-year treatment with 8 mg/d of perindopril reduces progressive left ventricular remodeling that can occur even in the presence of small infarct size, but it was not associated with better clinical outcomes.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

De EUROPA studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizenttweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg ($n=6110$) of placebo ($n=6108$) gezet.

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90% van de patiënten had een eerder myocardiinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie, inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipiden verlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheidscriterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet dodelijk myocardiinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] - $p<0.001$).

In patiënten met een myocardiinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risicoreductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekent (95%CI [12.0; 31.6] - $p<0.001$) ten opzichte van placebo.

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat.

Perindopril kan in zowel de algemene populatie als bij de ouderen populatie veilig worden toegepast. Minder dan 2% van de patiënten die behandeld worden met perindopril stoppen als gevolg van kriebelhoest.³ Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van

perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg).^{4, 5}

Safety profile of perindopril. Clark LT. Am J Cardiol. 2001 Oct 4;88(7A):36i-40i

Approximately 25% of US adults have high blood pressure (BP). Selection of effective and safe antihypertensive therapy for these individuals is an important health-care priority. High BP can be treated with a wide range of antihypertensive agents from a number of different classes. These drugs may differ in their suitability for administration to different subpopulations of patients. Results from both clinical trials and postmarketing surveillance indicate that the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril erbumine is safe and well tolerated in a wide range of patients with hypertension. Cough, the most common ACE inhibitor-associated side effect, is also the most common clinical adverse event reported for perindopril, but <2% of perindopril-treated patients discontinue therapy because of cough. Other adverse events often associated with ACE inhibitors, first-dose hypotension and hyperkalemia, appear to occur less often with perindopril than with other agents in this class. The favorable safety profile for perindopril extends to a wide range of patients, including the elderly and those with either heart failure or renal disease. Perindopril has no negative effects on lipids in patients with hyperlipidemia or on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, and it reduces proteinuria in patients with renal disease. Perindopril has no known clinically significant drug-drug interactions. Thus, perindopril is a safe BP-lowering agent with documented tolerability in a wide range of patients with hypertension.

Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening, < or = 28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP) > or = 120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline was similar on both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group (p = 0.036). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively (p = 0.039). As initial therapy for stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, P=NS). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml(-1)) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of

ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's inclusief aspirine > 3 g/dag (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken
- antihypertensiva en vasodilatoren; kan effect van perindopril versterken
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Stabiel coronair vaatlijden
- Hypotensie
- Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie
- Patiënten onder hemodialyse
- Anemie
- Diabetici
- Hyperkaliëmie

I Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

$T_{1/2el}$ = 3–5 uur; dissociatie van de binding aan ACE leidt tot een effectieve eliminatietijd van 25 uur; langer bij ouderen en bij hart- en nierinsufficiëntie.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ja, de eliminatie van perindopril is verminderd bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen. Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond⁶.

In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedatieva worden ACE-remmers meegenomen als controle. Hieruit blijkt dat de verschillende ACE-remmers geen anticholinerge bijwerkingen hebben.⁷

Anticholinergic effects of medication in elderly patients. Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22.

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication. PMID: 17713474 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)

Hypotensie bij aanvang van de behandeling, mogelijk minder hypotensie in vergelijking met andere ACE-remmers.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Sumukas beschrijft in een studie dat behandeling van oudere mensen zonder hartfalen met perindopril een verbetering laat zien van mobiliteit.⁸

Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. Sumukadas D, CMAJ. 2007 Oct 9;177(8):891-2

BACKGROUND: Physical function and exercise capacity decline with age and are a major source of disability in older people. Recent evidence suggests a potential role for the renin-angiotensin system in modulating muscle function. We sought to examine the effect of the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor perindopril on physical function in elderly people with functional impairment who had no heart failure or left ventricular systolic dysfunction. METHODS: In this double-blind randomized controlled trial, participants aged 65 years and older who had problems with mobility or functional impairment were randomly assigned to receive either perindopril or placebo for 20 weeks. The primary outcome was the change in the 6-minute walking distance over the 20 weeks. Secondary outcomes were changes in muscle function, daily activity levels, self-reported function and health-related quality of life. RESULTS: A total of 130 participants were enrolled in the study (mean age 78.7, standard deviation 7.7 years); 95 completed the trial. At 20 weeks, the mean 6-minute walking distance was significantly improved in the perindopril group relative to the placebo group (mean between-group difference 31.4 m, 95% confidence interval [CI] 10.8 to 51.9 m; $p = 0.003$). There was a significant impact on health-related quality of life: although the mean score for part 1 of the EQ-5D questionnaire deteriorated over time in the placebo group, quality of life was maintained in the perindopril group, for a between-group difference of 0.09 ($p = 0.046$). There were no significant differences between the 2 groups in the other outcomes. INTERPRETATION: Use of the ACE inhibitor perindopril improved exercise capacity in functionally impaired elderly people who had no heart failure and maintained health-related quality of life. The degree of improvement was equivalent to that reported after 6 months of exercise training. (International Standard Randomised Controlled Trial Register no. ISRCTN67679521).

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, vaak hypotensie en effecten gerelateerde aan hypotensie

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie. In een studie naar fysieke gesteldheid en cognitie bij anticholinergica en sedativa, worden verschillende ACE-remmers meegenomen als placebo. Geen van de ACE-remmers hebben invloed op de fysieke gesteldheid en cognitie van de patiënten.⁷

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ja, bij gebruik van perindopril wordt nausea, braken, abdominale pijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree, obstipatie gerapporteerd. Dit kan voornamelijk bij ouderen leiden tot een verminderde voedselinname.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, perindopril is onlangs naar aanleiding van de uitkomsten van de EUROPA-studie geregistreerd voor stabiel coronair vaatlijden bij patiënten met een myocardiinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis. Behandeling met perindopril toegevoegd aan conventionele therapie (plaatjesaggregatiemiddel, lipidenverlagend middel en een β -blokker) gaf een significante absolute reductie (1,9%) in het optreden van cardiovasculaire mortaliteit niet fataal myocardiinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?

CBO richtlijn

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sinds 1989 op de markt

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: begindosering 4 mg 's ochtends, na 1 maand behandeling eventueel verhogen tot 8 mg eenmaal per dag; *ouderen:* beginnen met 2 mg 's ochtends, na 1 maand eventueel verhogen tot 4 mg per dag en indien nodig vervolgens tot 8 mg per dag. 1 maal daags

De begindosering bij een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem of bij comedicaatie met diuretica is 2 mg.

Hartfalen: begindosering 2 mg 's ochtends, eventueel na ten minste 2 weken verhogen tot 4 mg eenmaal per dag. Bij ernstige decompensatie klinisch instellen.

Nierinsufficiëntie: aanbevolen dosering: creatinineklaring: ≥ 60 ml/min.: 4 mg per dag; 30–60 ml/min.: 2 mg per dag; 15–30 ml/min.: 2 mg om de dag; dialysepatiënten: 2 mg op de dag van de dialyse.

Toedieningsvorm

Tablet met breukgleuf, mag fijngemalen worden

Referenties

1. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338-2345.
2. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):659-666.
3. Clark LT. Safety profile of perindopril. *Am J Cardiol* 2001; 88(7A):36i-40i.
4. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. *French General Hospitals National College of Cardiologists. J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
5. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
6. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
7. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
8. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Ramipril is effectief bij de behandeling van ouderen met cardiovasculaire aandoeningen.

Gianni vergelijkt in een studie ramipril met placebo en adviseert dat ramipril in de eerste lijn als secundaire preventie voorgeschreven dient te worden.¹ In een studie waar 9297 patiënten (>55 jaar) werden behandeld met ramipril, bij vasculaire aandoeningen of diabetes met een extra cardiovasculair risico, bleek dat ramipril significant de mortaliteit, myocard infarct en hartaanval reduceert.²

Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S, N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53

BACKGROUND: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, in patients who were at high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular dysfunction or heart failure. **METHODS:** A total of 9297 high-risk patients (55 years of age or older) who had evidence of vascular disease or diabetes plus one other cardiovascular risk factor and who were not known to have a low ejection fraction or heart failure were randomly assigned to receive ramipril (10 mg once per day orally) or matching placebo for a mean of five years. The primary outcome was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes. The trial was a two-by-two factorial study evaluating both ramipril and vitamin E. The effects of vitamin E are reported in a companion paper. **RESULTS:** A total of 651 patients who were assigned to receive ramipril (14.0 percent) reached the primary end point, as compared with 826 patients who were assigned to receive placebo (17.8 percent) (relative risk, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86; $P<0.001$). Treatment with ramipril reduced the rates of death from cardiovascular causes (6.1 percent, as compared with 8.1 percent in the placebo group; relative risk, 0.74; $P<0.001$), myocardial infarction (9.9 percent vs. 12.3 percent; relative risk, 0.80; $P<0.001$), stroke (3.4 percent vs. 4.9 percent; relative risk, 0.68; $P<0.001$), death from any cause (10.4 percent vs. 12.2 percent; relative risk, 0.84; $P=0.005$), revascularization procedures (16.3 percent vs. 18.8 percent; relative risk, 0.85; $P<0.001$), cardiac arrest (0.8 percent vs. 1.3 percent; relative risk, 0.62; $P=0.02$), [corrected] heart failure (9.1 percent vs. 11.6 percent; relative risk, 0.77; $P<0.001$), and complications related to diabetes (6.4 percent vs. 7.6 percent; relative risk, 0.84; $P=0.03$). **CONCLUSIONS:** Ramipril significantly reduces the rates of death, myocardial infarction, and stroke in a broad range of high-risk patients who are not known to have a low ejection fraction or heart failure

Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Gianni M, 2007 Jun;28(11):1382-8. Epub 2007 Mar 29

AIMS: Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in the elderly. The use of ACE-inhibitors in elderly patients with chronic stable vascular disease has not been previously reported. **METHODS AND RESULTS:** The HOPE trial evaluated the effects of ramipril and vitamin E in high-risk vascular disease patients. We report the effects of ramipril in the elderly HOPE study patients, defined as those $>$ or $=70$ years of age. A total of 2755 elderly patients with vascular disease or diabetes and at least one additional CV risk factor and without heart failure or low ejection fraction were randomized to ramipril 10 mg daily or placebo. Those assigned to ramipril had fewer major vascular events compared to those assigned to placebo [18.6 vs. 24.0%, hazard ratio (HR) = 0.75, $P = 0.0006$], CV deaths (9.3 vs. 13.0%, HR = 0.71, $P = 0.003$), myocardial infarctions (12.0 vs. 15.6%, HR = 0.75, $P = 0.006$), and strokes (5.4 vs. 7.7%, HR = 0.69, $P = 0.013$). Treatment was safe and generally well tolerated. **CONCLUSION:** Ramipril reduces the risk of major vascular events in elderly patients with vascular disease and is safe and well tolerated by most.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

- hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat;
- het risico van nierinsufficiëntie bij aanwezigheid van een renale arteriostenose;
- het risico van nierinsufficiëntie en hyperkaliëmie bij risicopatiënten, zoals patiënten met hartfalen.
- kriebelhoest (kan de therapietrouw verslechteren)

Ramipril is over het algemeen veilig en wordt goed getolereerd bij de meeste ouderen. Angio-oedeem, hyperkaliëmie en de meest voorkomende bijwerkingen van ramipril komen zelden voor in de studie van Gianni.²

Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Gianni M, 2007 Jun;28(11):1382-8.

Epub 2007 Mar 29

AIMS: Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in the elderly. The use of ACE-inhibitors in elderly patients with chronic stable vascular disease has not been previously reported. METHODS AND RESULTS: The HOPE trial evaluated the effects of ramipril and vitamin E in high-risk vascular disease patients. We report the effects of ramipril in the elderly HOPE study patients, defined as those > or =70 years of age. A total of 2755 elderly patients with vascular disease or diabetes and at least one additional CV risk factor and without heart failure or low ejection fraction were randomized to ramipril 10 mg daily or placebo. Those assigned to ramipril had fewer major vascular events compared to those assigned to placebo [18.6 vs. 24.0%, hazard ratio (HR) = 0.75, P = 0.0006], CV deaths (9.3 vs. 13.0%, HR = 0.71, P = 0.003), myocardial infarctions (12.0 vs. 15.6%, HR = 0.75, P = 0.006), and strokes (5.4 vs. 7.7%, HR = 0.69, P = 0.013). Treatment was safe and generally well tolerated. CONCLUSION: Ramipril reduces the risk of major vascular events in elderly patients with vascular disease and is safe and well tolerated by most.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere patiënt extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.

- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- allopurinol, immunosuppressiva, systemische corticoiden, procainamide, cytostatica en andere substanties die het bloedbeeld kunnen veranderen
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Niet gebruiken bij angioneurotisch oedeem in de anamnese, hemodynamisch relevante renale arteriële stenosen, unilaterale stenose bij slechts één functionele nier, hypotensieve of hemodynamische onstabiele patiënten.

I Farmacokinetische beoordeling

Er zijn twee studies uitgevoerd naar de farmacokinetiek van ramipril bij ouderen. Echter hier zijn kleine populaties in het onderzoek mee genomen. De gemiddelde C_{max} en $T_{1/2}$ lijken bij de oudere populatie iets verhoogd te zijn in vergelijking met de algemene populatie.³ Gilchrist geeft aan dat de dosering van ramipril bij ouderen verlaagd moet worden.⁴

Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. Meyer BH, Am J Cardiol. 1987 Apr 24;59(10):33D-37D.

Ramipril (HOE 498) is a pro-drug of which the main metabolite (HOE 498 diacid or ramiprilat) is a potent angiotensin converting enzyme inhibitor. Thirteen healthy white volunteers (5 females and 8 males, ages 65 to 76 years) participated in a study to investigate the pharmacokinetics of HOE 498 in the elderly. After administration of 10 mg of HOE 498, sequential urine and serum specimens were obtained for assay of HOE 498 and metabolites (HOE 498-glucuronide, diacid, diacid-glucuronide, diketopiperazine and diketopiperazine acid). Side effects, clinical chemistry and hematology were monitored. HOE 498 reached peak concentrations of 62.4 +/- 23.3 ng/ml in serum after 0.7 +/- 0.3 hours. Serum levels decreased with an apparent half-life of 0.9 +/- 0.4 hours. The diacid was rapidly formed in serum, reaching peak concentrations of 40.6 +/- 14.0 ng/ml after 2.0 +/- 0.6 hours and declining with a half-life of 2.2 +/- 0.5 hours. A prolonged terminal phase of serum concentration versus time curve was observed at concentrations less than 1 ng/ml. The mean recovery of HOE 498 and metabolites in urine, up to 26 hours after administration, was 35 +/- 14% of the dose. The apparent half-lives, calculated from urine parameters, for HOE 498 and the diacid were 2.6 +/- 0.9 and 4.0 +/- 1.1 hours, respectively. The mean peak concentration and half-life of HOE 498 in serum are slightly higher in the elderly than in younger volunteers. Complete urinary collection was not possible, but urinary recovery did not seem different from younger volunteers.

Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients. Gilchrist WJ, Am J Cardiol. 1987 Apr 24;59(10):28D-32D.

Converting enzyme inhibitors are likely to be prescribed with increasing frequency in elderly patients. The pharmacokinetics of ramipril, a new potent long-acting non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, and its effects on blood pressure, plasma renin activity and angiotensin II concentrations were studied in a group of 8 elderly volunteers

(mean age 77, range 61 to 84). Circulating concentrations of the active diacid formed from its parent drug were consistently higher in this group despite apparently normal renal function, assessed by serum creatinine and urea concentrations, compared with younger volunteers (age range 21 to 30). The initial dose of ramipril should be lower in older subjects. The study emphasizes the importance of careful extrapolation of data obtained from young volunteers to older subjects.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Plasmahalfwaardetijd 13-17 uur: effectieve halfwaardetijd na multiple dose. De fractie ACE-gebonden ramiprilaat is relatief belangrijk bij lage concentraties.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

In studies worden veel interindividuele variaties gevonden in de farmacokinetische parameters. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatie van ramipril en ramiprilaat uit plasma en de excretie via de nieren vertraagd. Eliminatie verloopt in 4 fasen.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.⁵

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Ja, verstoorde orthostatische regulatie

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, duizeligheid

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, symptomen als tachycardie, hartkloppingen, aritmie worden gerapporteerd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.⁵

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nee

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, bij hypertensie en licht tot matig hartfalen na een acuut myocardinfarct.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare ouderen wordt binnen de professionele gegeven?

CBO richtlijn

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sinds 1989 op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: begin dosering 2,5 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende bloeddrukdaling de dosering na 2–3 weken verhogen, max. 10 mg per dag; gebruikelijke onderhoudsdosering 2,5–10 mg per dag.

Hartfalen na een acuut myocardinfarct: starten 3–10 dagen na het infarct: begin dosering 2,5 mg tweemaal per dag, na 1–3 dagen kan de dosering verhoogd worden tot onderhoudsdosering van 5 mg tweemaal per dag. Indien de begin dosering niet wordt verdragen, dosis verlagen tot 1,25 mg tweemaal per dag en na 2 dagen, afhankelijk van de respons, de dosis verdubbelen met intervallen van 1–3 dagen tot max. 10 mg per dag.

Toedieningsvorm

Capsules en tabletten met breukgleuf, mag fijngemalen worden

De capsules dienen voor, tijdens of na de maaltijd te worden ingenomen met een glas water

Referenties

- (1) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
- (2) Gianni M, Bosch J, Pogue J et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J*. 2007;28:1382-1388.
- (3) Meyer BH, Muller FO, Badian M et al. Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. *Am J Cardiol*. 1987;59:33D-37D.
- (4) Gilchrist WJ, Beard K, Manhem P, Thomas EM, Robertson JI, Ball SG. Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients. *Am J Cardiol*. 1987;59:28D-32D.
- (5) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:422-429.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen studies gevonden die specifiek onderzoek doen naar het effect van fosinopril op hypertensie of hartfalen.

Het effect van ACE-remmers in het algemeen wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. Hierin blijkt dat de mortaliteit bij fosinopril gelijk is aan de mortaliteit van ramipril, lisinopril en quinapril. Allen hebben een lagere mortaliteit dan captopril en enalapril.¹

Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. METHODS: Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Hypotensie, orthostatische hypotensie en syncope traden op bij respectievelijk 0,1 %, 1,5% en 0,2% van de patiënten die werden behandeld met fosinopril. Hypotensie of syncope was bij 0,3% van de patiënten een reden om de behandeling te staken.

In welke mate zijn geneesmiddelinteracties te verwachten, die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- Bij toevoeging aan (voorafgaande) therapie met een diureticum kan een versterkte hypotensieve reactie optreden.
- Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica versterken het effect op het serumkaliumgehalte en kunnen tot hyperkaliëmie leiden.
- ACE-remmers kunnen de uitscheiding van lithium verminderen.
- In combinatie met indometacine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen kan de werking van ACE-remmers verminderen; vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door deze combinatie de nierfunctie (verder) achteruit gaan.
- De digoxinebepaling via absorptie aan actieve kool kan verstoord zijn.
- Combinatie van ACE-remmers met insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen kan leiden tot een toegenomen bloedglucoseverlaging met risico van hypoglykemie, vooral gedurende de eerste weken en bij gestoorde nierfunctie.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Angio-oedeem in de anamnese (al dan niet in verband met een ACE-remmer). Overgevoeligheid voor ACE-remmers. (Pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), dialyse.

I Farmacokinetische beoordeling

Fosinopril geeft significant minder accumulatie dan enalapril of lisinopril in patiënten met congestief hartfalen en renale nierinsufficiëntie. Hoogstwaarschijnlijk doordat fosinopril door zowel de nieren als de lever wordt geëlimineerd. Bij een afname van de nierfunctie (klaring) kan de leverfunctie compenseren in het elimineren van fosinopril.²

Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Greenbaum R, Br J Clin Pharmacol. 2000 Jan;49(1):23-31.

AIMS: To compare the serum pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril after 1 and 10 days of dosing with fosinopril, enalapril and lisinopril. METHODS: Patients with congestive heart failure (CHF, NYHA Class II-IV) and chronic renal insufficiency (creatinine clearance ≤ 30 ml min⁻¹) were randomized to receive fosinopril, enalapril or lisinopril in two parallel-group studies. In the first study 24 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=12 patients) or 2.5 mg enalapril (n=12) every morning for 10 consecutive days. In the second study 31 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=16 patients) or 5 mg lisinopril (n=15) every morning for 10 consecutive days. Samples of blood were collected for determination of pharmacokinetic parameters. The area under the curve (AUC) between the first and last days of treatment and the accumulation index (AI) were the primary outcome measures. RESULTS: All three angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors exhibited a significant increase in AUC between the first and last days of treatment in both studies. The difference between the AI for fosinoprilat (1.41) and enalaprilat (1.96) was statistically significant (95% CI: 1.05, 1.84). Similarly, the difference between the AI for fosinoprilat (1.21) and lisinopril (2.76) was statistically significant (95% CI: 1.85, 2.69). All three ACE inhibitors completely inhibited serum ACE for 24 h. All treatments were well tolerated. CONCLUSIONS: Fosinoprilat exhibits significantly less accumulation than enalaprilat or lisinopril in patients with CHF and renal insufficiency, most probably because fosinoprilat is eliminated by both the kidney and liver, and increased hepatic elimination can compensate for reduced renal clearance in patients with kidney dysfunction.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

$T_{1/2}$ = ca. 11½ uur bij hypertensie, ca. 14 uur bij hartfalen (eliminatiehalfwaardetijd).

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Eliminatie als fosinopriilaat en andere metabolieten met de urine 16%.

Fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. Hiervan is bij fosinopril de eliminatie via de lever dusdanig dat bij nierinsufficiëntie de lever de eliminatie grotendeels kan overnemen.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.³

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)

(Orthostatische) hypotensie bij instellen van de therapie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, hypotensie bij instellen therapie.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.³

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nee, maar soms misselijkheid, braken, diarree.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?**CBO Richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?

Sinds 1992 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Hypertensie: begindosering 10 mg eenmaal per dag, gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per dag; max. 40 mg per dag.

Hartfalen: begindosering 10 mg eenmaal per dag; afhankelijk van het kunnen verdragen door de patiënt, de dosis per week verhogen tot 40 mg per dag. Bij ernstige tot terminale nierinsufficiëntie en bij ernstige leverinsufficiëntie: begindosering 5 mg eenmaal per dag.

Toedieningsvorm

Tablet met breukgleuf, mag fijngemalen worden

Referenties

1. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. CMAJ 2008; 178(10):1303-1311.
2. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(1):23-31.
3. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Clin Pharmacol Ther 2008; 83(3):422-429.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Uit de gevonden studies bij de behandeling van hypertensieve ouderen met captopril blijkt dat er effect is op de harde eindpunten. Jenkins beschrijft in een multicenter studie bij 975 patiënten ouder dan 65 jaar dat de bloeddruk afneemt ($193/105 \pm 30/16$ tot $159/88 \pm 25/12$ mmHg) na behandeling met captopril.¹

Ambrosio concludeert dat de kwaliteit van leven toeneemt bij de oudere patiënten met hypertensie, die behandeld worden met captopril (25-100 mg).²

Er zijn geen studies gevonden die specifiek onderzoek doen naar de effectiviteit van captopril op hartfalen bij de kwetsbare oudere patiënten.

Het effect van verschillende ACE-remmers wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. In de retrospectieve studies met 43.316 patiënten met congestief hartfalen, wordt gekeken naar de effectiviteit van verschillende ACE-remmers op een verhoogde overlevingskans. Er blijkt dat ramipril een sterke vermindering van mortaliteit geeft in vergelijking met captopril en enalapril. Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond.³

Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. Jenkins AC, Knill JR, Dreslinski GR. 1985 Nov;145(11):2029-31. PMID: 3904655

As part of a large multicenter surveillance study of captopril, 975 hypertensive patients aged 65 years or older were treated, 418 of whom received the drug for at least 12 months. Blood pressure was lowered from an entry level of $193/105 \pm 30/16$ (mean $\pm$ SD) to $159/88 \pm 25/12$ mm Hg, and side effects were infrequent. During treatment, renal function was undisturbed in the majority of patients. The frequency of clinically evident hypotensive episodes did not differ from that found in the total study population, suggesting that in this age group, despite the reduction in blood pressure, cerebral perfusion was maintained. This experience suggests that captopril can be used for the treatment of the elderly hypertensive patient.

Captopril in elderly hypertensive patients. Results from a multicenter Italian trial. Ambrosio GB, Zamboni S, Botta G. Am J Med. 1988 Mar 11;84(3A):152-4.

In this study, 953 patients (48 percent men) more than 60 years old with mild to moderate hypertension (class I or II) were included. After a two-week wash-out period, a starting dosage of captopril--12.5 mg twice a day--was given. Patients were examined after one and three weeks and, subsequently, at monthly intervals for a total period of four months. The dosage was adjusted to a maximum of 50 mg twice a day plus, when needed, 25 mg of hydrochlorothiazide per day. Thirty-two patients were lost to follow-up, 10 withdrew because of inadequate control of blood pressure, and only 21 (2 percent) dropped out because of side effects. Mean blood pressure decreased from $184/104$ to $152/87$ mm Hg. The lowest dosage (25 mg a day) was sufficient to control blood pressure in 15 percent of patients, 31 percent needed 50 mg a day, and 24 percent required 100 mg a day. Hydrochlorothiazide was added to the captopril regimen in 30 percent. No substantial changes in biochemical variables or electrocardiographic results were observed. "Quality of life" (judged as physical fitness, positive well being, mood, and sexual desire) remarkably improved.

Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces.

METHODS: Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period.

We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Wanneer captopril wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel enalapril blijken er geen grote verschillen te zijn in veiligheid.⁴ In een studie van Haffner wordt gekeken naar de effecten van captopril (12,5 mg) en enalapril (2,5 mg) op de renale functie bij oudere patiënten met chronisch hartfalen. In deze studie wordt gekeken naar de verschillen in bijwerkingen die optreden bij het gebruik van enalapril en captopril over een bepaalde periode. Er kan geen verschil in glomerulaire filtratie (GFR) snelheid worden opgemerkt.⁵ Captopril is veilig voor het gebruik bij oudere hypertensieve patiënten.

A study of the use of captopril in elderly hypertensive patients. Baker SL. Age Ageing. 1988 Jan;17(1):17-20. Captopril (12.5-25 mg b.d.) was compared with placebo in a double-blind, cross-over study in elderly, hypertensive subjects. Sixteen patients, aged between 65 and 80 years, were studied. The mean baseline blood pressure off treatment was 204.7 +/- 24.5/111.8 +/- 11.1 mmHg. In the 14 patients who completed the study, captopril significantly reduced the systolic and diastolic pressures compared with baseline (P less than 0.001) and compared with placebo (P less than 0.01). The fall in blood pressures was significantly greater at 4 weeks than at 2 weeks (P less than 0.001). No significant change in blood pressure was noted from baseline whilst on placebo. No significant serious side-effects were encountered during the study. We conclude that captopril would appear to be an effective antihypertensive agent which can be safely used in the elderly.

Effects of captopril and enalapril on renal function in elderly patients with chronic heart failure. Haffner CA, Postgrad Med J. 1995 May;71(835):287-92. Department of Health Care for the Elderly, Selly Oak Hospital, UK.

OBJECTIVE: To compare the effects on renal function of captopril and enalapril in elderly patients with chronic heart failure. **DESIGN:** A multi-centre double-blind parallel-group comparison of the two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, captopril (12.5 mg bid) and enalapril (2.5 mg bid). **SUBJECTS:** 80 elderly patients with chronic heart failure (41 in the captopril group, 39 in the enalapril group). **MAIN OUTCOME MEASURES:** The blood pressure and pulse rate response to the first dose of ACE inhibitor was assessed in all patients. Glomerular filtration rate (GFR) was measured radioisotopically by $^{99m}\text{TcDTPA}$ or $^{51}\text{CrEDTA}$ clearance after three and six months of each treatment. Subgroups were assessed for effective renal plasma flow (33 patients), exercise tolerance (25 patients) and by a symptom-oriented questionnaire (45 patients). **RESULTS:** No serious adverse effect on GFR was noticed. There was no significant difference between the two treatments in the mean baseline GFR or in changes from baseline at three and six months (captopril mean baseline GFR $49.6 \text{ ml min}^{-1} 1.76 \text{ m}^{-2}$, enalapril $54.7 \text{ ml min}^{-1} 1.76 \text{ m}^{-2}$; mean change (95% confidence interval) at three months captopril 12 ml min^{-1} (+3.0, +21.0), enalapril -2 ml min^{-1} (-13.0; +9.0); mean change at six months, captopril 3.7 ml min^{-1} (-6.7; +14.2), enalapril -6.0 ml min^{-1} (-21.0; +9.4). Significantly more patients given captopril had an improvement in GFR during the study period (26/31 compared with 20/31 enalapril-treated patients at three months, $p = 0.0096$, and 23/30 compared with 15/27 at six months, $p = 0.021$). There were no significant changes in effective renal plasma flow. Three patients treated with enalapril developed symptomatic hypotension within three days of starting treatment. Quality of life questionnaires revealed more gastrointestinal symptoms in the enalapril group ($p = 0.039$). **CONCLUSIONS:** Captopril seems marginally preferable to enalapril in the treatment of chronic heart failure in elderly patients.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's geven?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen).
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen).
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- goud (nitritoïde reacties)
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- alcohol
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES

- CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Onafhankelijk van een bloeddrukverlagend effect is van behandeling met captopril bij type I diabetes met diabetische nefropathie een remmende werking op de verslechtering van de nierfunctie aangetoond: een vermindering van de kans op achteruitgang van de nierfunctie en op dialyse, niertransplantatie of dood.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van een angioneurotisch oedeem, al of niet in verband met gebruik van een ACE-remmer.

I Farmacokinetische beoordeling

Er zijn verschillen tussen de ACE-remmers betreffende de farmacokinetiek. Alle ACE-remmers behalve captopril en lisinopril zijn pro-drugs; pas na hydrolyse in de lever tot een werkzame metaboliet kan werking optreden.

In een studie bij gezonde oudere personen (65-76 jaar) naar de farmacokinetiek van captopril kan worden geconcludeerd dat de farmacokinetiek in oudere patiënten niet verschillend is in vergelijking met de algemene populatie.⁶

Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. Creasey WA,

The pharmacokinetics of captopril were studied in 12 healthy male volunteers aged 65 to 76 years, who each received a single 100-mg oral dose. Blood and urine samples were collected over a 24-hour period, and assayed for unchanged captopril (CAP), S-methylcaptopril (Me-CAP, plasma concentrations from 2 subjects only), and total captopril levels (TOT, a mixture of CAP and its dimer and mixed disulfides with endogenous thiol-containing compounds such as glutathione and cysteine). Mean values for the maximum concentration (C_{max}) were 803 and 66.3 ng/mL for CAP and Me-CAP, respectively. Mean time to maximum concentration (t_{max}) was determined as 1.0, 1.4, and 1.0 for CAP, TOT, and Me-CAP, respectively. Mean areas under the plasma concentration-time curve (AUC) were 1,394 hr-ng/mL (CAP, 0-8 hr) and 17,316 hr-ng/mL (TOT, 0-24 hr). The mean estimated half-life (t_{1/2}) for CAP was 1.4 hr, and its renal clearance was 187 mL/hr/kg. Mean urinary excretion over 24 hr was 20.8 and 53.1 for CAP and TOT, respectively. C_{max}, and AUC for CAP were 9% less and 13% greater, respectively, than in a historical control group of 18-35-year-old men, treated in the same clinic, by the same personnel, using the same analytic procedures, whereas the 24-hour urinary excretion was 25% lower and eight-hour renal clearance 36% lower in the older population. Since the values for C_{max}, AUC, and t_{1/2} were similar in the two populations, it does not appear that the pharmacokinetics of CAP are altered markedly with age alone.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd (T_{1/2}) = 2-3 uur; geeft geen aanleiding tot cumulatie.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Daar captopril voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is de excretiesnelheid verminderd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen.⁷ Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond. In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedativa worden ACE-remmers meegenomen als controle, in verband met het ontbreken van anticholinerge bijwerkingen.⁸

Anticholinergic effects of medication in elderly patients. Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.

Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)

Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg).^{9, 10}

Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening, < or = 28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP) > or = 120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline

was similar on both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group ($p = 0.036$). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively ($p = 0.039$). As initial therapy for stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, $P=NS$). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml⁻¹) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, in verband met ontstaan van orthostatische hypotensie kan duizeligheid ontstaan, waardoor het risico op achteruitgang van mobiliteit, vallen en fractuurincidentie is verhoogd.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, orthostatische hypotensie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie. In een studie naar fysieke gesteldheid en cognitie bij anticholinergica en sedativa, worden verschillende ACE-remmers meegenomen als placebo. Geen van de ACE-remmers hebben invloed op de fysieke gesteldheid en cognitie van de patiënten.⁸

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Smaakverlies door captopril en in geringere mate door de andere ACE-remmers is voor sommige patiënten reden de toediening te staken. Alleen captopril bevat een sulfhydrylgroep; deze zou ten dele verantwoordelijk zijn voor bijwerkingen als exantheem en smaakstoornissen. Vermindering of verlies van smaak; dit is reversibel en gewoonlijk in tijd beperkt (2–3 mnd) en kan gepaard gaan met gewichtsverlies. Soms maagklachten en abdominale pijn.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

CBO richtlijn

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?

Sinds 1979 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: begindosering 25–50 mg per dag in 1–2 doses; indien nodig na 2–3 weken verhogen tot 100 mg per dag in 1–2 doses, max. 150 mg per dag.

Hartfalen: (gewoonlijk in combinatie met diuretica (en eventueel digoxine)) begindosering 6,25 mg of 12,5 mg driemaal per dag, vervolgens verhogen tot 25 mg driemaal per dag; met verdere dosisverhoging ten minste 2 weken wachten om resultaat te kunnen beoordelen; max. 150 mg per dag.

Toedieningsvorm

Tabletten met breukgleuf, mag fijngemalen worden. Voedsel vermindert opname met 30-40%. Op een lege maag innemen.

Referenties

1. Jenkins AC, Knill JR, Dreslinski GR. Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. *Arch Intern Med* 1985; 145(11):2029-2031.
2. Ambrosio GB, Zamboni S, Botta G. Captopril in elderly hypertensive patients. Results from a multicenter Italian trial. *Am J Med* 1988; 84(3A):152-154.
3. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
4. Baker SL. A study of the use of captopril in elderly hypertensive patients. *Age Ageing* 1988; 17(1):17-20.
5. Haffner CA, Kendall MJ, Struthers AD, Bridges A, Stott DJ. Effects of captopril and enalapril on renal function in elderly patients with chronic heart failure. *Postgrad Med J* 1995; 71(835):287-292.
6. Creasey WA, Funke PT, McKinstry DN, Sugerman AA. Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1986; 26(4):264-268.
7. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
8. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
9. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. *French General Hospitals National College of Cardiologists. J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
10. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen belangrijke verschillen tussen ACE-remmers onderling aangetoond. Quinapril is effectief bij de behandeling van zowel hypertensie als hartfalen en geeft verlaging van harde eindpunt mortaliteit.¹⁻³

De mortaliteit en opname van patiënten met congestief hartfalen in het ziekenhuis nemen significant af bij het gebruik van ACE-remmers.⁴ Het effect van ACE-remmers in het algemeen wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. Hierin blijkt dat de mortaliteit bij quinapril gelijk is aan de mortaliteit van ramipril, lisinopril en fosinopril. Allen hebben een lagere mortaliteit dan captopril en enalapril.⁵

Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensivepatient Forette B, Am Heart J.1992 May;123(5):1426-32

The efficacy and safety of once-daily administration of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or quinapril plus hydrochlorothiazide (HCTZ) were assessed in 64 older (greater than 65 years) patients with mild to moderate hypertension in an uncontrolled, open-label study. Treatment was initiated with 20 mg of quinapril once daily and titrated upward to 40 mg of quinapril or 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ according to efficacy. At the end of the 12-week active-treatment phase, 43 patients received 20 mg of quinapril once daily, 12 patients received 40 mg of quinapril once daily, and 4 patients received 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ once daily. Of 48 patients evaluable for efficacy, the mean decrease from baseline in sitting diastolic blood pressure (DBP) was 12.8 mm Hg; 96% of the patients had a blood pressure reduction of greater than or equal to 10 mm Hg, and 98% had a sitting DBP of less than or equal to 90 mm Hg 20 to 28 hours after administration. The decrease in sitting DBP was significant after 1 week and continued for the entire study, as did corresponding changes in sitting systolic blood pressure. We conclude that quinapril administered once daily is well tolerated and effective for the treatment of mild to moderate hypertension in elderly patients.

The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. Zi M, Cardiovasc Drugs Ther. 2003 Mar;17(2):133-9.

This double-blind, placebo-controlled study evaluated the effects of the ACE inhibitor, quinapril, on the functional status of elderly frail heart failure patients with preserved systolic function. Seventy-four elderly patients, mean (SD) age 78 (7) years, with symptomatic heart failure (NYHA II-III) and normal or only mildly impaired left ventricular systolic function (ejection fraction > or =40%) were randomly assigned to receive either quinapril or matched placebo (titrated to 40 mg/day) for 6 months. There were no significant differences at baseline in terms of age, cardiac function, aetiology, concomitant treatment, and echocardiographic values between active and placebo groups. Mean 6-minute walk distance increased at six months in the quinapril group [241.2 (132.0) v 267.3 (124.0) metres, $p=0.04$] and in the placebo group [214.6 (114.5) v 267.6 (117.0) metres, $p=0.003$]. The mean increases between the two groups were not significantly different. There were no significant changes in quality of life scores. The number of adverse drug events was similar in the two groups. Patients in the quinapril group were less likely to have worsening heart failure or to be admitted to hospital but these changes were not statistically significant. CONCLUSIONS: The present study confirmed the feasibility of single-centre drug trials in very elderly heart failure patients although recruitment and retention remain problematic. It did not show a beneficial effect of quinapril on exercise tolerance and quality of life in elderly heart failure patients with preserved systolic function.

An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. Beynon JH, Curr Med Res Opin. 1997;13(10):583-92.

This study aimed to compare the efficacy, tolerability and first-dose blood-pressure response of once-daily quinapril and twice-daily captopril when added to diuretic therapy in elderly patients with heart failure. The study was performed at a single centre as an open randomised parallel-group study, patients being selected for inclusion from the outpatient population. Following a starting dose of either 2.5 mg once-daily quinapril, or 6.25 mg twice-daily captopril, patients were reviewed at two-weekly intervals, and following clinical assessment a decision was made either to titrate up to the next medication stage or to enter the patient into the 16-week maintenance phase. Efficacy was assessed using a six-minute

walking test, the New York Heart Association (NYHA) class, a functional lifescale (FLS) questionnaire and the cardiothoracic ratio (CTR)-at study entry and at the end of the maintenance phase. Blood pressure was measured for 5 h post-first-dose of medication. Sixty-one patients were randomised to treatment: 30 to quinapril and 31 to captopril. Following withdrawals, data from 36 patients (20 on quinapril, 16 on captopril) were available for analysis. The distance walked during the six-minute walking test improved in both groups; the difference between the treatment groups was not statistically significant. There were no significant changes in the FLS or CTR. An analysis of change in the NYHA status from study entry to study end showed a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.02$) in favour of quinapril. Five patients in each group experienced hypotension during the 5 h following the first dose of medication. This study has shown heart failure to be as well controlled by once-daily quinapril as by twice-daily captopril, with comparable effects on first-dose blood-pressure response.

Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Garg R, Yusuf S, JAMA. 1995 May 10;273(18):1450-6

OBJECTIVE--To evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on mortality and morbidity in patients with symptomatic congestive heart failure. **DATA SOURCE AND STUDY SELECTION**--Data were obtained for all completed, published or unpublished, randomized, placebo-controlled trials of ACE inhibitors that were at least 8 weeks in duration and had determined total mortality by intention to treat, regardless of sample size. Trials were identified based on literature review and correspondence with investigators and pharmaceutical firms. **DATA EXTRACTION**--Using standard tables, data were extracted by one author and confirmed where necessary by the other author or the principal investigator of the trial. Unpublished data were obtained by direct correspondence with the principal investigator of each study or pharmaceutical firm. **DATA SYNTHESIS**--The data for each outcome were combined using the Yusuf-Peto adaptation of the Mantel-Haenszel method. Overall, there was a statistically significant reduction in total mortality (odds ratio [OR], 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.67 to 0.88; $P < .001$) and in the combined endpoint of mortality or hospitalization for congestive heart failure (OR, 0.65; 95% CI, 0.57 to 0.74; $P < .001$). Similar benefits were observed with several different ACE inhibitors, although the data were largely based on enalapril maleate, captopril, ramipril, quinapril hydrochloride, and lisinopril. Reductions for total mortality and the combined endpoint were similar for various subgroups examined (age, sex, etiology, and New York Heart Association class). However, patients with the lowest ejection fraction appeared to have the greatest benefit. The greatest effect was seen during the first 3 months, but additional benefit was observed during further treatment. The reduction in mortality was primarily due to fewer deaths from progressive heart failure (OR, 0.69; 95% CI, 0.58 to 0.83); point estimates for effects on sudden or presumed arrhythmic deaths (OR, 0.91; 95% CI, 0.73 to 1.12) and fatal myocardial infarction (OR, 0.82; 95% CI, 0.60 to 1.11) were less than 1 but were not significant. **CONCLUSIONS**--Total mortality and hospitalization for congestive heart failure are significantly reduced by ACE inhibitors with consistent effects in a broad range of patients.

Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. **METHODS:** Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. **RESULTS:** A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. **INTERPRETATION:** When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a

possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-rapport

Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

1-2 maal per dag toedienen van quinapril is veilig en effectief.¹ Schnaper rapporteert duizeligheid, hoofdpijn, kriebelhoest, vermoeidheid en hypotensie. Quinapril kan even veilig worden toegepast bij oudere patiënten in vergelijking met de algemene populatie.⁶

Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. Forette B, Am Heart J. 1992 May;123(5):1426-32.

The efficacy and safety of once-daily administration of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or quinapril plus hydrochlorothiazide (HCTZ) were assessed in 64 older (greater than 65 years) patients with mild to moderate hypertension in an uncontrolled, open-label study. Treatment was initiated with 20 mg of quinapril once daily and titrated upward to 40 mg of quinapril or 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ according to efficacy. At the end of the 12-week active-treatment phase, 43 patients received 20 mg of quinapril once daily, 12 patients received 40 mg of quinapril once daily, and 4 patients received 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ once daily. Of 48 patients evaluable for efficacy, the mean decrease from baseline in sitting diastolic blood pressure (DBP) was 12.8 mm Hg; 96% of the patients had a blood pressure reduction of greater than or equal to 10 mm Hg, and 98% had a sitting DBP of less than or equal to 90 mm Hg 20 to 28 hours after administration. The decrease in sitting DBP was significant after 1 week and continued for the entire study, as did corresponding changes in sitting systolic blood pressure. We conclude that quinapril administered once daily is well tolerated and effective for the treatment of mild to moderate hypertension in elderly patients.

Use of quinapril in the elderly patient. Schnaper HW. Am J Hypertens. 1990 Nov;3(11):278S-282S.

Quinapril hydrochloride is a nonsulfhydryl angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor that has been extensively tested and found effective when administered once-a-day to hypertensive patients of both sexes and all degrees of hypertension and cardiac compromise, including those with left ventricular hypertrophy, with and without congestive heart failure. Observations with earlier ACE inhibitors led to reports that this class of drugs was relatively ineffective in older hypertensive patients. To ascertain the role of quinapril (greater than or equal to 10 mg/day) in older patients, its blood pressure-lowering effects in 1,175 hypertensive patients less than or equal to 65 years of age were compared with those in 304 patients greater than 65 years of age. An excellent response was observed in patients greater than 65 years of age with mild to moderate hypertension (diastolic BP, 95 to 105 mm Hg) and moderate to severe hypertension (diastolic BP, 106 to 115 mm Hg). The reductions in blood pressure achieved with quinapril were at least comparable to those obtained in the younger hypertensives, and were numerically (but not statistically) greater in the mild to moderate group (-14 mm Hg v -12 mm Hg). In addition, the percentage of patients who experienced adverse experiences was lower in the greater than 65 group than in the less than or equal to 65 group (15% v 19%). The main adverse experiences reported included

dizziness, headache, cough, fatigue, and hypotension. These findings indicate that quinapril is at least as safe and effective in older hypertensives as in younger patients.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie).
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o DIURETICA + NSAID'S
- o LITHIUM + RAAS-REMMERS
- o LITHIUM + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + DIURETICA
- o RAAS-REMMERS + NSAID'S
- o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
- o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
- o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Angio-oedeem in de anamnese (al dan niet in verband met een ACE-remmer). Overgevoeligheid voor ACE-remmers. (Pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), dialyse.

Bij toediening van quinapril aan patiënten met hartfalen nemen de perifere vaatweerstand, gemiddelde arteriële druk, systolische en diastolische bloeddruk en pulmonale capillaire wiggedruk af; het hartminuutvolume neemt toe.

I Farmacokinetische beoordeling

Fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. 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) (WINAP). Sasaki toont in een studie aan dat er geen significante verschillen zijn in de kinetiek van quinapril bij ouderen ten opzichte van algemene populatie.⁷

Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects. Sasaki M, Eur J Clin Pharmacol. 1998 Jun;54(4):347-9.

OBJECTIVE: To examine whether the pharmacokinetics of quinaprilat, an active metabolite, change during repeated treatment with quinapril, an ACE inhibitor, in elderly subjects. METHODS: Quinapril (10 mg) was given once daily for 8 days in eight elderly hypertensive subjects (76 years old). Blood samples were obtained for a 24-h period after the first and eighth doses. RESULTS: Plasma concentrations of quinaprilat after the eighth dose significantly higher than those after the first dose. The maximum plasma concentration (C_{max}) tended to be greater, and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) was significantly greater after the eighth dose. CONCLUSIONS: The study showed an increase in quinaprilat concentrations and subsequent increase in AUC, during repeated treatment with quinapril in elderly subjects. However, the differences observed were very small and of no clinical significance.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Quinapril: een eliminatie halfwaardetijd van 1 uur

Quinapрилаат: een eliminatie halfwaardetijd van 2-2,5 uur

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bij een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min wordt de eliminatie van quinapрилаат vertraagd, dit maakt een reductie van de dosis noodzakelijk (fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden).

Oudere patiënten vertoonden een verhoogde AUC en piekconcentraties van quinapрилаат vergeleken met jongere patiënten. Dit lijkt gerelateerd te zijn aan een verlaagde nierfunctie en niet zozeer de leeftijd zelf.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

II Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.⁸

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α-receptor)

Orthostatische hypotensie

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, spierpijn en rugpijn worden gerapporteerd.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Hypotensie

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.⁸

Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Misselijkheid, braken, dyspepsie en diarree worden gerapporteerd en kunnen de voedselinname verminderen.

Ervaring**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?**CBO Richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Sinds 1989 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Essentiële hypertensie: monotherapie: begin dosering 10 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende effect met intervallen van 4 weken verhogen tot onderhoudsdosering van 20–40 mg per dag in 1–2 doses. *Ouderen* (> 65 jaar): beginnen met 5 mg eenmaal per dag. Bij verminderde nierfunctie: creatinineklaring: > 60 ml/min: beginnen met 10 mg; 30–60 ml/min.: beginnen met 5 mg per dag; 10–30 ml/min.: beginnen met 2,5 mg per dag. Bij gelijktijdig gebruik van diuretica: begin dosering 5 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende effect met intervallen van 4 weken verhogen tot het optimale effect.

Hartfalen: begin dosering bij klasse II/III: 5 mg eenmaal per dag, bij klasse III/IV: 2,5 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de ernst van de klinische toestand verhogen tot 40 mg per dag in 1–2 giften (bij klasse III–IV/IV, vooral bij nachtelijke dyspneu kan dosering tweemaal per dag van voordeel zijn); gebruikelijke onderhoudsdosering: 10–20 mg per dag in 1–2 giften.

Toedieningsvorm

Filmomhulde tabletten met breukgleuf, mag fijngemalen worden.

Referenties

1. Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am Heart J* 1992; 123(5):1426-1432.
2. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(2):133-139.
3. Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(10):583-592.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
5. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
6. Schnaper HW. Use of quinapril in the elderly patient. *Am J Hypertens* 1990; 3(11):278S-282S.
7. Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4):347-349.
8. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.

