



farmaka

formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X
P 408505
Publié 4 fois par an
(février, mai, septembre, novembre)

n° 2

Nouveautés 2015

Comme chaque année, la rédaction vous donne un aperçu de l'information pharmacothérapeutique nouvelle ou actualisée, glanée au départ de la littérature médicale de qualité et de préférence indépendante, publiée en 2015. En sélectionnant l'information, nous avons bien sûr essayé de nous concentrer sur les données ayant un intérêt pour notre groupe cible, les personnes âgées. Nous avons principalement puisé notre inspiration dans des articles de synthèse de La Revue Prescrire, Drug and Therapeutics Bulletin, Geneesmiddelenbulletin et Annals of Internal Medicine. Nous avons ajouté nos commentaires concernant plusieurs des sujets sélectionnés dans le but de les préciser ou de les contextualiser. Ils sont affichés en couleur. Nous vous souhaitons une agréable lecture !

1 AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Le relais péri-opératoire à l'aide d'**héparines à bas poids moléculaire** chez des utilisateurs de warfarine dans l'indication fibrillation auriculaire ne réduit pas le risque de thromboembolies, mais accroît par contre le risque d'hémorragies majeures¹. Les patients inclus dans cette étude avaient un score CHADS₂ de 2,3 en moyenne. Cette première RCT évaluant cette question a fait l'objet d'une Nouvelle Brève de la part de la rédaction de Formulaire de soins aux Personnes Âgées². Les résultats de cette

étude pourraient entraîner une révision des guides de pratiques actuels en ce qui concerne l'interruption des anticoagulants en vue d'une intervention chirurgicale.

En cas d'hypertension résistante, la **spironolactone** est la substance la plus efficace à ajouter à un traitement par trois antihypertenseurs (thiazide + antagoniste calcique + IECA ou sartan). C'est ce que montre une étude où l'ajout de cette molécule a été comparé à celui de bisoprolol, de doxazosine ou d'un placebo. La baisse de pression artérielle était la plus importante avec la spironolactone. Il n'y avait pas de différence pour la survenue d'effets indésirables³. Cette étude (qui s'étendait sur 12 semaines) a uniquement vérifié la baisse de pression artérielle. On ne dispose pas de données sur l'effet de l'ajout de la spironolactone sur des critères de survenue d'événements cliniques. En outre, la spironolactone est à éviter chez des sujets avec une fonction rénale réduite (c'est-à-dire : DFG < 45 ml/min/1,73 m²) en raison du risque accru d'hyperkaliémie.

Quels sont les avantages et les inconvénients de l'emploi de substances qui agissent sur le système rénine-angiotensine (**inhibiteurs du SRA : IECA et sartans**) comme premier choix dans le traitement de l'hypertension par rapport aux autres antihypertenseurs ? Une synthèse méthodique Cochrane de la littérature a été publiée à ce sujet. Les études incluses (randomisées, en double aveugle) ont

comparé les substances mentionnées ci-dessus à d'autres antihypertenseurs de première ligne, tant chez des sujets diabétiques que non-diabétiques. L'âge moyen des patients inclus était de 66 ans, le suivi moyen d'environ 5 ans. En général, la mortalité de toutes causes et l'effet sur la pression artérielle étaient similaires pour toutes les médicaments étudiés. Par rapport aux thiazides, il existe des preuves de qualité modérée que le risque d'apparition d'insuffisance cardiaque et d'AVC est plus élevé en cas d'emploi d'inhibiteurs du SRA. Par rapport aux antagonistes calciques, le risque d'insuffisance cardiaque était réduit avec les inhibiteurs du SRA, mais le risque d'AVC était plus élevé. La comparaison avec les bêta-bloquants a montré des preuves de faible qualité qu'il se produisait moins d'événements cardiovasculaires et moins d'AVC avec les inhibiteurs du SRA⁴. Cette synthèse montre que les thiazides gardent une place importante dans le traitement de l'hypertension. Dans le Formulaire, les thiazides sont sélectionnés comme premier choix, en l'absence de comorbidités.

Une étude randomisée a recherché l'effet de l'**arrêt d'un traitement par statines** chez des personnes avec une espérance de vie limitée (entre 1 mois et 1 an). Le critère d'évaluation primaire était le nombre de décès dans les 60 jours après l'inclusion dans l'étude. Il est apparu que l'arrêt des statines n'était pas inférieur à la poursuite de la prise. Il y avait autant de décès dans les

deux groupes. La qualité de vie, critère d'évaluation secondaire, était meilleure dans le groupe qui avait interrompu les statines^{5,6}. *L'arrêt d'un traitement inutile dans le contexte d'une affection mortelle à un stade avancé montre divers avantages potentiels pour le patient : risque réduit d'effets indésirables, moins de polymédication, possibilité d'amélioration de la qualité de vie. Vous retrouverez une description de la pratique d'une déprescription dans les FormuR/Info 'Déprescrire, seconde partie'⁷ et 'Choix du traitement médicamenteux dans le cadre de la planification anticipée des soins (Advance Care Planning) en maisons de repos et de soins'⁸.*

L'emploi de **la digoxine** s'accompagne-t-il d'un risque accru de mortalité ? Une synthèse méthodique de la littérature avec méta-analyse, portant sur des patients qui prenaient de la digoxine pour une fibrillation auriculaire et/ou une insuffisance cardiaque, a évalué cette question. Parmi les 19 études incluses, une seule était une RCT, toutes les autres étaient des études observationnelles, rétrospectives ou prospectives. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité de toutes causes. Celle-ci était significativement accrue chez les utilisateurs de digoxine^{9,10}. Une autre synthèse de la littérature avec méta-analyse a contredit ces constatations. L'analyse avait inclus plusieurs RCT qui ne montraient spécifiquement aucune différence en termes de mortalité. En outre, des études mieux conçues et avec un risque réduit de biais rapportaient une association neutre¹¹⁻¹³. L'utilisation de digoxine ne s'accompagne probablement pas d'une mortalité accrue. *Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, la digoxine est sélectionnée pour le traitement de la tachycardie dans la fibrillation auriculaire et comme traitement additif dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite.*

L'aspirine à faible dose n'a pas d'effet favorable et augmente le risque d'hémorragies en prévention primaire des affections cardiovasculaires chez

les personnes âgées présentant des facteurs de risque athérosclérotique. C'est ce qu'a montré une vaste étude japonaise randomisée et contrôlée par placebo incluant des personnes âgées (entre 60 et 85 ans) durant un suivi médian de 5 ans. Les personnes incluses dans l'étude présentaient une hypertension, une dyslipidémie ou un diabète et ont été recrutées en première ligne de soins. Le critère d'évaluation primaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, AVC non mortel, infarctus du myocarde non mortel), ne se produisait pas moins souvent dans le groupe traité par 100 mg d'aspirine par jour par rapport au groupe sous placebo. Il y avait par contre un risque accru d'hémorragie extracrânienne (exigeant une transfusion ou une hospitalisation) dans le groupe sous aspirine¹⁴. *Pour autant qu'il subsiste des doutes à ce sujet, il semble que l'emploi d'aspirine à faible dose dans la prévention cardiovasculaire chez ces patients âgés est inutile.*

2 DOULEURS

Une méta-analyse récente faisant suite à une synthèse méthodique de la littérature a permis aux auteurs de conclure que **les traitements des douleurs neuropathiques en première ligne** sont les antidépresseurs tricycliques (en particulier l'amitriptyline), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (en particulier la duloxétine, la prégabaline et la gabapentine). Les traitements de seconde ligne sont les emplâtres avec de la lidocaïne (pour lesquelles le niveau de preuves est faible), les emplâtres avec de la capsaïcine hautement dosés et le tramadol. L'emploi d'opiacés puissants et de la toxine botulinique ne peut être recommandé qu'en troisième ligne (en raison des effets indésirables). Les cannabinoïdes ne sont pas recommandés (manque de preuves de leur efficacité et de leur sécurité)^{15,16}. En cas de douleur neuropathique, l'amitriptyline, la duloxétine, la prégabaline et la gabapentine forment

le premier choix. *Ce qui correspond aux données de la fiche de transparence 'Douleurs neurogènes'¹⁷.*

L'emploi des opiacés dits faibles comme **la codéine et le tramadol** ne comporte pas moins de risques que l'emploi de la morphine à doses équivalentes. L'effet de la codéine et du tramadol est fortement influencé par l'activité de l'iso-enzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 (ce qui n'est pas le cas avec la morphine et la buprénorphine). Cette activité est génétiquement déterminée et peut dès lors varier individuellement. Ainsi, l'effet analgésique de la codéine et du tramadol peut être très faible chez certaines personnes, alors que la même dose conduit à un surdosage chez d'autres sujets. Des effets indésirables plus fréquents sont décrits avec le tramadol qu'avec la codéine¹⁸.

3 VITAMINES - MINÉRAUX

Deux méta-analyses montrent qu'un apport plus important en **calcium** (alimentaire et/ou via des suppléments) **seul (sans vitamine D)** exerce un effet très faible sur la densité osseuse et sur le risque de fracture. La première méta-analyse a sommé les résultats de 59 RCTs et a évalué si une augmentation de l'apport alimentaire de calcium ou un supplément de calcium augmentait la DMO¹⁹. Une augmentation de la DMO a effectivement été constatée, mais, selon les auteurs, pas dans une mesure qui permettrait d'envisager une réduction significative du risque de fracture. Une autre synthèse de la littérature a analysé 58 études de cohorte sur les apports de calcium et le risque de fracture²⁰. La majeure partie des études n'a pas pu établir de lien entre les apports en calcium et le risque de fracture de tout type ou de fracture de la hanche, des vertèbres et de l'avant-bras. Dans les autres études, la corrélation était faible. *L'apport de calcium sans vitamine D exerce un effet insuffisant sur le risque de fracture. Le calcium doit donc toujours être pris en association avec de la vitamine D dans le cadre de*

la prévention de fractures de tous types confondus chez les personnes âgées (cf. Formulaire de soins aux Personnes Agées).

Une synthèse méthodique Cochrane a évalué la sécurité et l'efficacité de **la thérapie martiale** dans le traitement de l'anémie ferriprive. Cette synthèse méthodique de la littérature a inclus des études sur un traitement par administration orale ou parentérale de fer. Les auteurs concluent que, sur base de preuves de très faible qualité, il n'est pas prouvé que le fer par voie orale versus placebo apporte un bénéfice du point de vue des critères d'évaluation cliniques tels que la diminution de la mortalité ou l'amélioration de la qualité de vie. Par contre, une partie des utilisateurs de fer en comprimés ont dû faire appel moins souvent à des transfusions sanguines. Le fer par voie parentérale donnait des taux d'hémoglobine supérieurs au fer par voie orale ou l'absence de traitement, mais n'apportait pas d'amélioration des paramètres cliniques (comme la mortalité, les besoins de transfusion ou la qualité de vie)²¹. *Nous pouvons donc conclure avec les auteurs de cette synthèse méthodique de la littérature que les comprimés de fer ont un intérêt (très limité au niveau des preuves de critères forts) pour des patients avec une anémie ferriprive, pour autant qu'ils supportent le traitement.*

4 AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

Les **IPP** réduisent le risque d'hémorragies digestives hautes **chez des patients qui prennent simultanément de l'aspirine et du clopidogrel** (par exemple après le placement d'un stent coronarien)²². Des études observationnelles et pharmacocinétiques suggèrent une interaction possible entre un IPP et le clopidogrel²³. Ce risque théoriquement accru d'affections cardiovasculaires lors de l'emploi simultané de clopidogrel et d'oméprazole n'avait pas été démontré dans une RCT antérieure de puissance statistique insuffisante²⁴, mais il est également réfuté dans une

nouvelle méta-analyse²⁵. *Il n'y a pas d'argument fondé s'opposant à l'emploi d'un IPP chez des patients qui prennent également du clopidogrel, du fait que cette prise simultanée réduit l'incidence d'hémorragies gastro-intestinales et n'augmente très probablement pas le risque d'affections cardiovasculaires.*

5 AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

Malgré tout un traitement de substitution hormonale (TSH) au-delà de 65 ans ? Un guide de pratique de la North American Menopause Society signale que l'instauration d'un TSH est défendable chez une femme de plus de 65 ans présentant encore des troubles vasomoteurs gênants, si elle est informée des effets indésirables possibles et si ces effets indésirables sont moindres que les bénéfices attendus²⁶. Un rapport de la WHI, publié en 2002, a montré qu'un TSH après la ménopause comportait plus d'inconvénients que de bénéfices²⁷. D'autres études (Etude HERS²⁸, Million Women Study²⁹) soulignent les dangers d'un TSH (traitement associant estrogène et progestatif) : risque accru de thromboembolie veineuse, de cancer du sein, d'infarctus aigu du myocarde, d'AVC, de cancer ovarien, de cancer du poumon, de cholécystite et de cholélithiase. Par ailleurs, les estrogènes réduisent significativement les plaintes vasomotrices³⁰. La prise prolongée d'un estrogène diminue la perte osseuse post-ménopausique et peut réduire l'incidence de fractures. Cependant, en raison du risque d'effets indésirables mentionnés ci-dessus, leur emploi prolongé est déconseillé³¹. *Pourquoi exposer des femmes à des effets indésirables potentiellement graves pour des symptômes éventuellement gênants mais inoffensifs ?* Une efficacité clinique du **dénosumab** dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez l'homme n'a pas été prouvée³². *Chez la femme, il semble que ce produit ne soit pas plus efficace que les bisphospho-*

nates par voie orale, le raloxifène ou le téraparotide dans la prévention des fractures ostéoporotiques. Il n'existe pas d'études avec des comparaisons directes en la matière. Les résultats en termes d'efficacité de médicaments dans le traitement de l'ostéoporose ne sont pas applicables à des femmes de plus de 75 ans. En outre, les personnes présentant des comorbidités ou âgées de plus de 80 ans sont exclues des études³³.

La **metformine** peut-elle être utilisée en cas de fonction rénale altérée ? L'utilisation de la metformine est déconseillée si le DFG est inférieur à 45 ml/min. Les auteurs d'une synthèse méthodique de la littérature proposent de poursuivre l'utilisation de la metformine en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²), moyennant adaptation de la dose ainsi qu'un monitoring et un suivi régulier³⁴. *Ceci correspond aux conclusions du rapport du jury de la réunion de consensus organisée par l'INAMI sur 'L'emploi rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale'. Ce rapport conclut également que la metformine peut être utilisée jusqu'au stade 3b inclus de l'insuffisance rénale chronique (avec un DFG d'au moins 30 ml/min/1,73m²) pour autant que la dose soit adaptée. La metformine est déconseillée dans les formes plus sévères d'insuffisance rénale³⁵.*

Une étude d'observation sur une période de 4 ans (en prolongation d'une étude originale en ouvert avec un suivi médian de 5, 6 ans)³⁶ incluant des personnes avec un diabète de type II mal équilibré, a pu montrer qu'un **contrôle intensif de la glycémie** (avec comme cible une HbA1c de 7%) réduisait légèrement l'incidence d'événements cardiovasculaires, bien que sans effet sur les décès. Dans la première partie de l'étude, un groupe de patients recevait un traitement intensif, alors que l'autre groupe recevait un traitement de référence. Dans l'étude de suivi, les deux groupes recevaient le traitement standard. Après

quelque 10 ans de suivi, on notait 8,6 incidents cardiaques majeurs en moins par 1000 années-patient chez les patients qui avaient bénéficié précédemment du traitement intensif. Ce critère d'évaluation primaire était composite : infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque congestive incidente ou aggravée, décès d'origine cardiovasculaire et amputation pour cause d'ischémie. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité cardiovasculaire ni de mortalité globale. Les données sur les effets indésirables à long terme lors du traitement intensif font défaut. Il y avait plus d'effets indésirables (généralement dus à l'hypoglycémie) au cours de la première partie de l'étude dans le groupe sous traitement intensif que dans le groupe avec traitement de référence^{37,38}. *Même en faisant abstraction des faiblesses méthodologiques de cette étude (étude d'observation, poursuite d'une étude randomisée mais en protocole ouvert, critère d'évaluation primaire différent dans l'étude de suivi par rapport à l'étude originale, caractère composite du critère d'évaluation primaire), nous pouvons nous demander s'il vaut la peine de soumettre des patients (et en particulier des patients âgés) à un traitement hypoglycémiant intensif avec un effet à ce point réduit sur les critères d'évaluation forts.*

6 AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Sur base d'une synthèse méthodique Cochrane, il est permis de recommander une cure plus courte (7 jours maximum) de **corticostéroïdes systémiques dans le traitement des exacerbations de BPCO** chez des patients avec une BPCO sévère à très sévère. La plupart des études faisaient appel à une dose de 30 mg de prednisolone (équivalente à 24 mg de méthylprednisolone) par jour³⁹. *Cet avis est similaire à celui du récent guide de pratique GOLD⁴⁰ et à la recommandation du NHG-Standaard concernant la BPCO⁴¹. Le NHG estime qu'en cas d'amélioration insuf-*

fisante, la cure peut être prolongée jusqu'à un total de 7 à 14 jours.

La Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) a émis un nouvel avis concernant la sécurité d'emploi du **tiotropium**. Elle souligne les risques cardiovasculaires potentiels propres à l'emploi de substances aux propriétés anticholinergiques. La prudence est conseillée lors de l'emploi du tiotropium chez des personnes qui ont eu un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, en cas d'arythmies instables potentiellement mortelles, en cas d'arythmies au cours de l'année écoulée et pour lesquelles un autre traitement a été prescrit, et en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (classe NYHA III et IV) au cours de l'année précédente. Des personnes présentant ces affections (sauf les arythmies) n'ont pas été incluses dans des études sur le tiotropium. Des recommandations similaires sont faites pour l'emploi d'autres anticholinergiques (aclidinium, glycopyrronium, umécridinium)^{42,43}. *Le Répertoire commenté des Médicaments³¹ incite également à une 'utilisation prudente' de telles substances chez des patients atteints d'une 'affection cardiovasculaire instable'. La prudence est donc de mise.*

Les macrolides posséderaient, en plus de leurs propriétés antimicrobiennes et antivirales, des caractéristiques immunomodulatrices potentiellement utiles dans le traitement de l'asthme chronique⁴⁴. Une synthèse méthodique Cochrane n'a cependant pas pu montrer de différence versus placebo pour la plupart des critères d'évaluation (notamment les exacerbations exigeant une hospitalisation et la nécessité de recourir à des corticostéroïdes par voie orale)⁴⁵. Cette synthèse méthodique a inclus des RCTs dans lesquelles les patients (adultes et enfants) avec un asthme chronique ont reçu un antibiotique macrolide ou un placebo pendant 6 à 52 semaines (médiane de 8 semaines). *Il ne semble pas exister d'argument fondé tant du point de vue préventif que curatif pour traiter par macrolide des personnes présentant un asthme chronique.*

Les corticostéroïdes inhalés sont fréquemment prescrits, bien qu'il n'existe que de faibles preuves de leur efficacité dans le traitement de la BPCO. Chez les patients avec une BPCO stable, peu de tentatives sont entreprises pour réduire progressivement ce traitement. Cet objectif était le sujet d'une étude avec des patients atteints de BPCO sévère, traités par trithérapie (LABA + LAMA + corticostéroïde inhalé). Dans le groupe qui avait interrompu les corticostéroïdes inhalés, il n'y avait pas de modification significative du délai de survenue d'un critère d'évaluation primaire de l'étude, la première exacerbation modérée ou sévère. Il y avait une perte significativement plus importante du VEMS dans le groupe sans corticostéroïdes, mais sans modification de la dyspnée ni de l'état de santé général (critères d'évaluation secondaires)⁴⁶. *Nous admettons que l'ajout d'un corticostéroïde inhalé à un traitement par bêta-mimétique à longue durée d'action chez des patients avec une BPCO sévère exerce une influence positive modeste sur la fréquence des exacerbations⁴⁷. Dans cette étude, les patients recevaient un LAMA et un LABA. La supériorité d'une prise en charge au moyen de deux bronchodilatateurs à longue durée d'action n'est actuellement pas documentée versus association d'un bronchodilatateur à un corticostéroïde inhalé.*

7 AFFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES

Une méta-analyse des études en double aveugle contrôlées par placebo n'a pas pu montrer de bénéfice de **l'acide hyaluronique intra-articulaire** versus placebo dans le traitement de l'arthrose du genou. De précédentes études en aveugle ont par contre montré un bénéfice de ce traitement⁴⁸. *Ceci permet de supposer qu'un effet placebo pourrait rendre compte de l'efficacité revendiquée pour l'acide hyaluronique.* Une étude de non-infériorité, randomi-

sée en double aveugle, a comparé l'effet d'un traitement par l'association de **chondroïtine et de glucosamine** au célécoxib d'autre part dans l'arthrose douloureuse du genou. Cette étude montre que le traitement combiné n'était pas inférieur au célécoxib après 6 mois de traitement⁴⁹. Cette étude, sponsorisée par le fabricant de la préparation de chondroïtine-glucosamine (400 mg de sulfate de chondroïtine + 500 mg de chlorhydrate de glucosamine, administrée trois fois par jour), nous apprend que cette composition spécifique n'est pas moins efficace contre la douleur dans la gonarthrose que le célécoxib (200 mg une fois par jour). Il n'y a pas de comparaison versus placebo. Il se peut donc que ni la préparation combinée ni le célécoxib ne soient efficaces. Une autre étude, où une formulation similaire de chondroïtine et/ou de glucosamine a été évaluée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, n'a pas pu montrer de différence versus placebo⁵⁰. Une synthèse méthodique Cochrane tente de répondre à la question des bénéfices et des inconvénients liés à l'emploi de **la chondroïtine** dans le traitement de l'arthrose. La recherche a porté sur des études randomisées et contrôlées, dans lesquelles la chondroïtine a été comparée à un placebo ou un autre traitement oral. Les études d'une durée inférieure à 6 mois ont montré une diminution de la douleur (diminution de 10 points sur une échelle de douleur de 100), par rapport au placebo, ce qui a été considéré comme significatif du point de vue clinique. La qualité de ces études était faible. De même, la chondroïtine obtient un score significativement meilleur (du point de vue statistique et clinique) que le placebo sur un indice combinant douleur, capacités fonctionnelles et handicap. Quand ils sont rapportés, les effets indésirables ne sont pas significativement plus fréquents sous chondroïtine que sous placebo⁵¹. Les conclusions de cette synthèse méthodique ne correspondent pas à celles d'une précédente méta-analyse en réseau, dans

laquelle les auteurs avaient conclu que la chondroïtine n'était pas plus active qu'un placebo⁵². Nous soulignons que la qualité des preuves citées dans la synthèse Cochrane était généralement faible et que la différence entre la chondroïtine et le placebo n'apparaissait pas dans toutes les études de sensibilité. Le Formulaire de soins aux Personnes Agées ne sélectionne pas la chondroïtine. Les résultats de cette synthèse Cochrane ne modifient pas notre choix.

Selon une synthèse méthodique Cochrane, les preuves que **l'allopurinol** peut prévenir les crises de goutte sont très faibles. Cette synthèse a évalué l'efficacité de l'allopurinol pour la prise en charge de la goutte chronique, versus placebo et (entre autres) fébuxostat⁵³. Il n'existe qu'une seule étude (de petite envergure et d'une durée de 30 jours) comparant allopurinol et placebo en prévention des crises de goutte. Elle n'a pas pu mettre en évidence de différence d'efficacité. Par contre, l'allopurinol fait baisser le taux d'acide urique. Nous plaçons pour un titrage progressif de la dose d'allopurinol, tenant compte en particulier de la fonction rénale, et permettant d'atteindre les valeurs-cibles du taux d'acide urique⁵⁴. Etant donnée les très faibles preuves et les effets indésirables potentiellement sévères (dépression médullaire), il est conseillé d'utiliser cette molécule avec parcimonie, particulièrement dans une population plus âgée. La rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Agées propose «d'envisager» le produit et non plus de le «sélectionner» dans la prévention de la goutte.

Une étude incluant des patients d'un âge moyen de 68 ans a montré que **des infiltrations épidurales de corticostéroïdes** n'apportent pas de bénéfice significatif dans le traitement de la sténose spinale lombaire. Après 3 semaines, les résultats en termes de douleur et de capacités fonctionnelles étaient plus favorables dans le groupe sous corticostéroïde. Après 6 semaines, l'efficacité d'une infiltration

épidurale avec un corticostéroïde + lidocaïne n'était pas meilleure que celle de la lidocaïne seule⁵⁵. Il faut prendre ces résultats en considération avant d'exposer les patients à un tel traitement.

8 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

L'arrêt de la prise de **donépézil** administré dans la maladie d'Alzheimer augmente-t-il la probabilité d'institutionnalisation ? Ceci semble être le cas au cours de la première année du traitement, selon un critère d'évaluation secondaire de l'essai DOMINO-AD. Autrement dit : un traitement par le donépézil ne devrait pas être interrompu au cours de la première année. Par après, l'effet n'était plus évident. L'emploi de la mémantine n'avait aucun effet⁵⁶. Les résultats de l'étude DOMINO originale ont été publiés en 2012⁵⁷. Les critères d'évaluation primaires étaient les modifications du MMSE et d'une échelle d'évaluation de l'activité journalière (le test BADLS ou Bristol Activities of Daily Living Scale). Venaient ensuite trois autres critères de jugement secondaires, mais ils n'incluaient pas l'institutionnalisation. Les deux critères d'évaluation primaires ne montraient qu'une augmentation statistiquement significative du MMSE, avec une pertinence clinique douteuse. Il n'y avait pas d'effet sur la qualité de vie⁵⁸. L'admission dans un établissement de soins est un critère d'évaluation secondaire qui n'a pas été abordé dans la première publication. Cela suggère une manipulation des résultats d'étude. Pour cette raison et à cause des limites méthodologiques importantes (e.a. taux d'abandons élevé), cette étude ne modifie pas la conclusion du Formulaire de soins aux Personnes Agées : les anticholinestérasiques ne sont pas sélectionnés dans la maladie d'Alzheimer. Des études randomisées ont montré que **le citalopram** à haute dose (jusque 30 mg/jour) réduit l'agitation chez des personnes atteintes de démence, mais au prix d'effets indésirables tels qu'un déclin cognitif, un allongement de

l'intervalle QT, de la fièvre, une diarrhée et une anorexie. L'importance de l'agitation a été mesurée à l'aide de la Neurobehavioral Rating Scale-Agitation (NBRS-A). Le progrès était d'un point sur une échelle de 18, ce qui était jugé cliniquement pertinent. Les auteurs ont calculé un NST de 8, avec un NNN de 12⁵⁹. Dans cette étude d'une durée de 9 semaines, les patients et les soignants recevaient un soutien psycho-social (matériel didactique, permanence téléphonique 24 heures sur 24, programmes de soutien individualisé). Trois patients sur quatre recevaient 30 mg de citalopram, une dose qui est déconseillée chez les personnes âgées⁶⁰. *Face à sa faible efficacité et aux effets indésirables cardiaques potentiellement dangereux, le citalopram ne semble pas une bonne alternative à un antipsychotique (atypique) dans la prise en charge de l'agitation chez les personnes âgées démentes. L'emploi d'antipsychotiques est également déconseillé, notamment en raison des effets indésirables cardiovasculaires possibles*⁶¹.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

L'emploi du **tramadol** peut accroître le risque d'hospitalisation pour hyponatrémie⁶². *Cet effet indésirable est à ajouter aux nombreux autres du tramadol.*

Le **rivaroxaban** peut provoquer une rupture splénique spontanée, avec une issue fatale possible, probablement suite à une hémorragie interne de l'organe. 23 cas ont été décrits par le biais du système de pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) jusqu'en septembre 2014. A titre de comparaison, 15 cas ont été décrits entre 1966 et 1991 qui pouvaient être mis en corrélation avec des anticoagulants et des thrombolytiques⁶³. Des atteintes hépatiques (tant choléstasiques que cytolytiques) ont été mises en rapport à plusieurs reprises avec la prise de rivaroxaban⁶⁴.

La **coloscopie** est une investigation médicale fréquente dans le cadre du dépistage du cancer du côlon, mais aussi

dans d'autres indications. Cette procédure n'est pas dénuée de risques. On signale entre 7 et 9 effets indésirables sévères pour 1000 colonoscopies. Il s'agit de perforations et d'hémorragies sévères (en particulier dans le cadre d'une polypectomie). Il est question d'un décès sur 10.000 coloscopies. Par ailleurs, des complications de l'anesthésie ont été décrites. Le risque de complications augmente avec l'âge⁶⁵. *Il est conseillé de mettre les patients au courant de ces risques.*

Plusieurs **substances hypoglycémiantes** (les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines, les incrétinomimétiques exénatide, liraglutide) peuvent ralentir la motilité intestinale. Ce qui peut entraîner une obstruction. Il importe d'y penser en cas de vomissements, de reflux gastro-œsophagien prononcé et de perte de poids importante involontaire chez des patients qui prennent ces médicaments. [Rédaction Prescrire. Gliptines, exénatide, liraglutide : "obstructions intestinales"⁶⁶.

Il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë chez des personnes âgées prenant **des neuroleptiques atypiques** (rispéridone, quétiapine, olanzapine). Ce risque est surtout présent au cours des 90 premiers jours du traitement. C'est ce que montre une vaste étude prospective de cohorte chez des personnes âgées (80 ans en moyenne). Le risque relatif est de 1,7 (IC à 95% de 1,6 à 1,9), le risque absolu augmente de 0,38% par rapport à un groupe comparable qui ne recevait pas de neuroleptiques atypiques^{67,68}. *Un argument supplémentaire pour inciter à la prudence lors de l'utilisation de ces médicaments.*

La **venlafaxine** exerce une activité sérotoninergique et noradrénergique. Cette dernière activité laisse supposer que des effets indésirables peuvent se manifester au niveau cardiovasculaire. Ce qui est effectivement le cas : une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle et une prolongation de l'intervalle QT peuvent se produire⁶⁹. Une méta-analyse a montré un risque accru d'interruption d'un traitement avec la venlafaxine par rap-

port au traitement à l'aide d'un ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)⁷⁰. Un allongement de l'espace QT lié à la dose et un risque de torsades de pointes sont décrits pour le citalopram (et son énantiomère S, l'escitalopram)⁷¹. La venlafaxine, l'escitalopram et le citalopram présentent le plus de risques d'effets indésirables par rapport aux autres antidépresseurs sérotoninergiques et ISRS⁷². *Une méta-analyse en réseau a évalué l'efficacité des antidépresseurs versus placebo en première ligne et a cherché les différences en termes d'efficacité et de tolérance entre les différentes classes de médicaments. Tant pour les antidépresseurs tricycliques (ATC) que pour les ISRS, une efficacité faible comparable a été démontrée par rapport au placebo. De même, l'efficacité est montrée pour les autres antidépresseurs, mais le manque de preuves disponibles empêche de leur donner une place dans le traitement de première ligne d'une dépression*⁷³.

Plusieurs **médicaments** peuvent entraîner l'apparition de **troubles neurologiques ou psychiques**, notamment céphalées, vertiges, convulsions, confusion, hallucinations, agitation, comportement maniaque, mais aussi (tentative de) suicide. Ceci est décrit pour les fluoroquinolones, surtout en cas d'antécédents de dépression, le métronidazole et l'éfavirenz (une substance antivirale)^{74,75}. *Il est judicieux d'être vigilant en la matière chez des patients avec des antécédents psychiatriques et d'en informer éventuellement le patient et son entourage.*

En raison de ses propriétés anticholinergiques, **l'olanzapine** peut déclencher un glaucome aigu à angle fermé. Chez les patients qui courent un risque accru (par exemple en cas d'hypermétrie prononcée ou de cataracte à un stade avancé), l'halopéridol est à privilégier si un neuroleptique s'avère nécessaire⁷⁶.

Une **incontinence urinaire** peut être déclenchée par l'emploi de médicaments. Plusieurs mécanismes peuvent

être responsables d'une telle incontinence. Certains médicaments agissent sur le système nerveux autonome avec relaxation du sphincter. D'autres substances peuvent déclencher une contraction du détrusor en plus d'une relaxation du sphincter vésical. D'autres médicaments encore ont une influence sur l'état mental du patient, avec une confusion et/ou une somnolence à côté d'une baisse du tonus musculaire. Certains médicaments, enfin, augmentent le volume des urines. Il s'agit surtout de molécules utilisées également dans une population âgée : sédatifs, neuroleptiques, antidépresseurs, anticholinestérasiques, diurétiques, alpha-bloquants (dans le traitement de l'hypertension et de l'hypertrophie de la prostate), traitement de substitution hormonale⁷⁷. *Voici une raison de plus d'éviter dans une population âgée, des substances d'utilité douteuse, ce qui est le cas de nombreux produits mentionnés ci-dessus.*

Le dabigatran comporte un risque globalement supérieur d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine. Les hémorragies gastro-intestinales sont plus fréquentes en cas d'utilisation du dabigatran, le risque d'hémorragies intracrâniennes est, par contre, plus élevé avec la warfarine^{78,79}. Une vaste étude rétrospective de cohorte (reprenant également des données sur le rivaroxaban) semble contredire ces données en faisant état d'un risque non significativement accru d'hémorragies gastro-intestinales (risque d'hémorragie sous dabigatran versus warfarine : Hazard Ratio (HR) = 1,21 ; IC à 95% de 0,96 à 1,53 et rivaroxaban versus warfarine : HR = 0,98 ; IC à 95% de 0,36 à 2,69). Du fait des larges intervalles de confiance, les auteurs ne peuvent exclure l'éventualité d'un risque d'hémorragie gastro-intestinale accru malgré tout⁸⁰. Une autre vaste étude rétrospective de cohorte comportant des données sur la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban n'a pas pu constater de différence en ce qui concerne le risque d'hémorragie gastro-intestinale entre le dabigatran et la warfarine d'une part ni entre le rivaroxaban et la warfarine d'autre part.

Le risque lors de l'emploi du dabigatran et du rivaroxaban augmentait avec l'âge (à partir de 65 ans) et devenait significativement plus important au-delà de 75 ans⁸¹. *Comme toujours, les données provenant d'études observationnelles doivent être interprétées avec les réserves d'usage. Néanmoins, un avertissement se justifie pour l'emploi de dabigatran et de rivaroxaban chez des patients de plus de 75 ans.*

Des études précédentes permettent de supposer que l'emploi de **sulfonylurées** est associé à une mortalité et à un risque cardiovasculaire accru (par rapport à la metformine)⁸². Une synthèse méthodique de la littérature avec méta-analyse en réseau a montré que le risque de mortalité lors de l'emploi de sulfonylurées dépendait de la molécule utilisée. Le Risque Relatif versus glibenclamide est de : 0,65 (IC à 95% de 0,53 à 0,79) pour le gliclazide ; 0,83 (de 0,68 à 1,00) pour le glimépiride ; 0,98 pour le glipizide (de 0,80 à 1,19)⁸³. *Cette étude ne mentionne pas de données pour la gliquidone, sulfonylurée sélectionnée dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.*

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) est un département de l'EMA (European Medicines Agency). Sur base de données de méta-analyses et d'études épidémiologiques, le PRAC conclut qu'il existe une faible augmentation des événements cardiovasculaires chez des personnes prenant de l'**ibuprofène** à la dose de 2400 mg par jour ou plus. Ce risque accru est comparable à celui observé avec le diclofénac et avec les inhibiteurs de la COX-2. Aucune augmentation du risque d'événements cardiovasculaires n'a été constatée chez des personnes prenant de l'ibuprofène à des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour. Le PRAC a également évalué l'effet de l'ibuprofène (à toutes doses) sur l'aspirine à faible dose, utilisée dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Les données expérimentales montrent que l'ibuprofène interfère avec l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine faiblement dosée, mais il

n'est pas certain qu'un usage prolongé d'ibuprofène ait un effet cliniquement pertinent sur l'efficacité de l'aspirine. Les données font défaut en la matière. Le PRAC estime que l'emploi occasionnel d'ibuprofène n'influence pas défavorablement les avantages de l'aspirine à faible dose⁸⁴.

L'emploi de **diurétiques thiazidiques** entraîne, chez des personnes âgées, un risque d'effets indésirables métaboliques. C'est ce que montre une étude d'observation prospective incluant des personnes de 65 ans ou plus. Des troubles de l'équilibre électrolytique peuvent se manifester, ainsi qu'une diminution du DFG. Il peut s'agir d'une hyponatrémie, d'une hypokaliémie ou d'une baisse de 25% du DFG. Sur une durée de suivi de 9 mois, un effet indésirable s'est produit chez 14,3% des utilisateurs d'un thiazide, contre 6,0% chez les non-utilisateurs, une différence significative. Le rapport était de 1,6% versus 0,8% pour les effets indésirables sévères, différence également significative. Le risque était augmenté, non par l'âge, mais par le nombre de comorbidités : risque triplé d'effet indésirable avec 5 comorbidités par rapport à 1 comorbidité (notamment l'hypertension)⁸⁵. *Ces données soulignent l'importance d'un meilleur suivi des patients âgés qui commencent à prendre ou prennent déjà un diurétique thiazidique.*

L'emploi simultané de **sulfonylurées et de divers antibiotiques** d'usage courant augmente le risque d'hypoglycémie sévère dans une population âgée. C'est ce que montrent les résultats d'une étude rétrospective de cohorte chez des personnes (de plus de 65 ans) qui prenaient, en plus d'une sulfonylurée, de la clarithromycine, de la lévofloxacine, du co-trimoxazole, du métronidazole, de la ciprofloxacine. On sait que ces médicaments peuvent interagir avec les sulfonylurées et déclencher une hypoglycémie⁸⁶. Les sulfonylurées concernées par cette étude étaient la glipizide et la glyburide (non disponible en Belgique). La comparaison a été effectuée versus personnes qui, en plus de ces sulfonylurées, prenaient des antibiotiques pour lesquels

des interactions ne sont pas identifiées (amoxicilline, céphalosporine, azithromycine...) ⁸⁷ *En cas de nécessité d'une antibiothérapie chez une personne âgée qui prend également une sulfonilurée, il est préférable de choisir une substance sans interaction identifiée.*

10 DIVERS

Chez des patients en arrêt cardiaque suite à une fibrillation ventriculaire, **des interruptions plus longues de la compression de la cage thoracique** lors de la RCP (réanimation cardiopulmonaire) entraîne une survie inférieure. On conseille de ne pas interrompre la compression, sauf lors de la défibrillation électrique, et de maintenir cette pause aussi courte que possible ⁸⁸.

Tant la **warfarine** que les **sulfonilurées** sont métabolisées via le CYP2C9. Il est donc possible que la warfarine augmente l'effet hypoglycémiant des sulfonilurées. Une étude rétrospective de cohorte chez des sujets de plus de 65 ans a évalué si l'emploi de la warfarine est associé à des accidents hypoglycémiques sévères. Le risque de consultation d'un service d'urgence ou d'hospitalisation pour hypoglycémie était augmenté de 22% ⁸⁹. *Une étude observationnelle ne permet pas de démontrer avec certitude un rapport causal. Elle ne peut qu'inciter à la vigilance lors de l'association de warfarine et d'une sulfonilurée.*

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES ET NOMS DES SPÉCIALITÉS CITÉES DANS CE FORMULR INFO

<i>Acidinium</i>	Bretaris [®]
<i>Allopurinol</i>	Zyloric [®] et divers produits génériques
<i>Amitriptyline</i>	Redomex [®]
<i>Bisoprolol</i>	Emconcor [®] , Isoten [®] et divers produits génériques
<i>Célécoxib</i>	Celebrex [®] et divers produits génériques
<i>Ciprofloxacine</i>	Ciproxine [®] et divers produits génériques
<i>Citalopram</i>	Cipramil [®] et divers produits génériques
<i>Clarithromycine</i>	Biclar [®] , Heliclar [®] , Maclar [®] , Monoclarium [®] et divers produits génériques
<i>Clopidogrel</i>	Plavix [®] et divers produits génériques
<i>Co-trimoxazole</i>	Bactrim [®]
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa [®]
<i>Dénosumab</i>	Prolia [®] , Xgeva [®]
<i>Digoxine</i>	Lanoxin [®]
<i>Donépézil</i>	Aricept [®] et divers produits génériques
<i>Duloxétine</i>	Yentreve [®] , Cymbalta [®] et divers produits génériques
<i>Efavirenz</i>	Stocrin [®] et divers produits génériques
<i>Escitalopram</i>	Sipralaxa [®] et divers produits génériques
<i>Exénatide</i>	Bydureon [®] , Byetta [®]
<i>Fébuxostat</i>	Adenuric [®]
<i>Fluoxétine</i>	Prozac [®] , Fluoxone [®] , Fontex [®] et divers produits génériques
<i>Fluoxamine</i>	Floxyfra [®] et divers produits génériques
<i>Glibenclamide</i>	Daonil [®] , Euglucon [®]
<i>Gliclazide</i>	Uni Diamicon [®] , Uni Gliclazide [®] et divers produits génériques
<i>Glimépiride</i>	Amarylle [®] et divers produits génériques
<i>Glipizide</i>	Glibenese [®] , Minidiab [®]
<i>Glycopyrronium</i>	Seebri [®] (unique composant), Ultibro [®] (association fixe avec un LABA)
<i>Lévofloxacine</i>	Tavanic [®] et divers produits génériques
<i>Liraglutide</i>	Victoza [®]
<i>Mémantine</i>	Ebixa [®] et divers produits génériques
<i>Metformine</i>	Glucophage [®] , Metformax [®] et divers produits génériques
<i>Métronidazole</i>	Flagyl [®]
<i>Olanzapine</i>	Zyprexa [®] et divers produits génériques
<i>Paroxétine</i>	Seroxat [®] et divers produits génériques
<i>Quétiapine</i>	Seroquel [®] et divers produits génériques
<i>Rispéridone</i>	Risperdal [®] et divers produits génériques
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto [®]
<i>Sertraline</i>	Serlain [®] et divers produits génériques
<i>Spironolactone</i>	Aldactone [®] et divers produits génériques
<i>Tiotropium</i>	Spiriva [®]
<i>Tramadol</i>	Contramal [®] , Dolzam [®] et divers produits génériques
<i>Uméclidinium</i>	Incruse [®] (mono composant), Anoro [®] (association fixe avec un LABA)
<i>Venlafaxine</i>	Efexor [®] et divers produits génériques

Rédacteur en chef : G. Vandermeiren

Responsable d'édition : N. Reusens

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

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

Collaborateurs : D. Boudry, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info : redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses : Kleindokkaai 18, 9000 Gent; tel 09 265 76 40;

fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable : K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web : www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



Referenties Geneesmiddelenbrief mei 2015

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33, Aug 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035.
2. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=overbruggen>.
3. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68, Sep 18. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
4. Xue H, Lu Z, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub2.
5. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Jr., et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691-700, May 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0289.
6. Anonymous. Discontinuing statins in palliative-care patients. *Drug Ther Bull* 2015;53:64.
7. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=deprescribing>.
8. <http://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=advance+care>.
9. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015, May 4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143.
10. Anonymous. Digoxin linked to increased mortality risk? *Drug Ther Bull* 2015;53:76.
11. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451.
12. Anonymous. Another review of digoxin and mortality risk. *Drug Ther Bull* 2015;53:123-4. DOI: 10.1002/14651858.cd011448.
13. Bogaert M. Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie of hartfalen? *Minerva online* 2015, December 17.
14. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-20, Dec 17. DOI: 10.1001/jama.2014.15690.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73, Feb. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
16. Anonymous. Reassessing treatments for neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2015;53:40.
17. BCFI. Aanpak van neuropatische pijn. *Transparantiefiche* 2014.
18. Rédaction Prescrire. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Dodéine, dihydrocodéine, tramadol: pas moins de risques qu'avec la morphine. *La Revue Prescrire* 2015;35:831-8.
19. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183. DOI: 10.1136/bmj.h4183.
20. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580. DOI: 10.1136/bmj.h4580.
21. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010640. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2.
22. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8, Jun 27. DOI: 10.1056/NEJMoa012877.
23. Zuern CS, Geisler T, Lutinsky N, et al. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010;125:e51-4, Feb. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.016.

24. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17, Nov 11. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
25. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000248. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248.
26. Gass ML, Maki PM, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause* 2015;22:685-6, Jul. DOI: 10.1097/GME.0000000000000491.
27. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002;288:321-33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
28. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *Jama* 2002;288:49. DOI: 10.1001/jama.288.1.49.
29. Beral V, Collaborators MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Neurol* 2003;362:419-27.
30. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-20, Apr 7. DOI: 10.1001/jama.291.13.1610.
31. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. 2016.
32. Rédaction Prescrire. Déno-sumab (Prolia) et osteoporose masculine: à écarter chez les hommes comme chez les femmes. *La Revue Prescrire* 2015;35:806.
33. Bischoff-Ferrari HA, Meyer O. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: is this all we need to know? *Ann Intern Med* 2014;161:755-6, Nov 18. DOI: 10.7326/M14-1942.
34. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
35. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport 2014, November 27.
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
37. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
38. Anonymous. Modest effect of tight glycaemic control for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2015;53:86. DOI: 10.1002/14651858.
39. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.
40. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016.
41. Snoeck-Stroband JB, Schermer TR, Van Schayck CP. NHG-Standaard COPD Huisarts en Wetenschap 2015;58:198-211.
42. MHRA. Tiotropium delivered via Respimat compared with Handihaler: no significant difference in mortality in TIOSPIR trial Drug Safety Update 2015, February 12.
43. Anonymous. MHRA advice on tiotropium. *Drug Ther Bull* 2015;53:51.
44. Wong EHC, Porter JD, Edwards MR, et al. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:657-70. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70107-9.
45. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.

46. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94, Oct 2. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
47. Mclvor RA, Tunks M, Todd DC. COPD. *BMJ Clin Evid* (online) 2011.
48. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:2047-60. DOI: 10.2106/JBJS.N.00743
49. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37-44, Jan. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
50. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74:851-8, May. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
51. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
52. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c4675-c. DOI: 10.1136/bmj.c4675.
53. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006077. DOI: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
54. Anonymous. Limited evidence that allopurinol prevents gout attacks. *Drug Ther Bull* 2015;53:4-5.
55. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A Randomized Trial of Epidural Glucocorticoid Injections for Spinal Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2014;371:11-21, Jul 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1313265.
56. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *The Lancet Neurology* 2015;14:1171-81. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00258-6.
57. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903, Mar 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.
58. Rédaction Prescrire. Anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer : que penser de l'essai dit Domino ? *La Revue Prescrire* 2014;366.
59. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
60. Nederland Z. *Farmacotherapeutisch Kompas*. 2016, March 31.
61. 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;294:1934-43, Oct 19. DOI: 10.1001/jama.294.15.1934.
62. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, et al. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med* 2015;128:418-25 e5, Apr. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.046.
63. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban: ruptures spléniques spontanées. *Revue Prescrire* 2015;35:105.
64. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban: atteintes hépatiques. *La Revue Prescrire* 2015;35:432.
65. Redaction Prescrire. Coloscopies de dépistage: ne pas négliger les risques. *Revue Prescrire* 2015;35:453.
66. Rédaction Prescrire. Gliptines, exénatide, liraglutide: "obstructions intestinales". *La Revue Prescrire* 2015;35:665.
67. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
68. Rédaction Prescrire. Neuroleptiques dits atypiques chez des patients âgés: insuffisances rénales aiguës. *La Revue Prescrire* 2015;35:430.
69. Rédaction Prescrire. Venlafaxine et risque cardiaque. *Revue Prescrire* 2005;25:105.
70. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;123:247-65. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01599.x.

71. MHRA. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation. Drug Safety Update 2011, December 12.
72. Rédaction Prescrire. Venlafaxine: plus dangereuse que la plupart des antidépresseurs dits sélectifs. La Revue Prescrire 2015;35:906-10.
73. Linde K, Sigterman K, Kriston L, et al. Effectiveness of Psychological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:56-68, Jan. DOI: 10.1370/afm.1719.
74. Rédaction Prescrire. Fluoroquinolones et suicides. *Revue Prescrire* 2015;35:828.
75. Rédaction Prescrire. Métronidazole: troubles psychotiques ajoutés dans les RCP et les notices. *Revue Prescrire* 2015;35:15.
76. Rédaction Prescrire. Olanzapine: glaucomes. *Revue Prescrire* 2015;35:665.
77. Rédaction Prescrire. Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2015;35:271-4.
78. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2014, Nov 3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5398.
79. Anonymous. Bleeding risk with dabigatran compared with warfarin. *Drug Ther Bull* 2015;53:1.
80. Chang H, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585. DOI: doi: 10.1136/bmj.h1585.
81. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857. DOI: 10.1136/bmj.h1857.
82. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8, Aug. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr077.
83. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:43-51. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70213-x.
84. EMA. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. EMA/217862/2015 2015.
85. Makam AN, John Boscardin W, Miao Y, et al. Risk of Thiazide-Induced Metabolic Adverse Events in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2014, May 13. DOI: 10.1111/jgs.12839.
86. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:214-22, Aug. DOI: 10.1038/clpt.2010.74.
87. Parekh TM, Raji M, Lin YL, et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med* 2014;174:1605-12, Oct 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3293.
88. Brouwer TF, Walker RG, Chapman FW, et al. Association Between Chest Compression Interruptions and Clinical Outcomes of Ventricular Fibrillation Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation* 2015;132:1030-7, Sep 15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014016.
89. Romley JA, Gong C, Jena AB, et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015;351:h6223. DOI: 10.1136/bmj.h6223.