

FRID Medicatie Review Protocol

Valgevaarlijke geneesmiddelen (Fall Risk Increasing Drugs; FRID's) zijn ingedeeld in drie categorieën: cardiovasculaire middelen, middelen met invloed op het centraal zenuwstelsel en overige middelen.

Cardiovasculaire Geneesmiddelen

In het algemeen geldt dat de risico's op vallen door een geneesmiddel altijd moeten worden afgewogen tegen het risico van het staken van valgevaarlijke geneesmiddelen. Bij cardiovasculaire middelen betreft het vooral het afwegen van een direct risico op vallen tegen een risico op cardiovasculaire complicaties op de langere termijn.

Geneesmiddel	Advies/overweging
Antiarrhythmica	<p>Digoxine is een veel gebruikt middel bij ouderen. Bij normale doseringen zijn de centrale effecten beperkt. Bij overdosering kunnen wel centrale effecten en bijvoorbeeld visusstoornissen optreden. Tevens kan digoxine bij overdosering anorexie veroorzaken. Ondervoeding kan de kans op fracturen vergroten. Digoxinespiegels stijgen bij een slechtere nierfunctie. De kans op een arrhythmogeen effect bij digoxine is verhoogd bij hypokaliemie. Beoordeel daarom de digoxine dosering in relatie tot leeftijd en nierfunctie van de patient en overweeg of de dosering verlaagd moet worden. In het algemeen is een dosering van 0,25 mg/dag bij ouderen aan de hoge kant. Hierbij speelt ook de indicatie een rol. Bij hartfalen zonder atriumfibrilleren is er nauwelijks plaats voor digoxine. Bij atriumfibrilleren is er wel plek voor digoxine.</p> <p>Er is nauwelijks plaats voor de behandeling met klasse I antiarrhythmica (kinidine, disopyramide, propafenon en flecainide). Deze middelen zouden alleen gebruikt moeten worden bij ernstige ventriculaire ritmestoornissen. Alle middelen kunnen centrale effecten geven. Met name disopyramide en flecainide hebben sterk anticholinerge effecten. (droge mond, urineretentie, obstipatie, wazig zien en accommodatiestoornissen kunnen daarop wijzen). Soms worden deze middelen gegeven als 'chemische cardioversie' daarbij worden zij incidenteel gebruikt bij het optreden van een ritmestoornis.</p> <p>Zo nodig overleg met een cardioloog of doorgaan gewenst is. In het algemeen heeft zogenaamde 'rate control' met een betablokker of eventueel een middel als verapamil de voorkeur boven deze specifieke antiarrhythmica.</p> <p>Met betrekking tot Sotalol zie betablokkers</p>
Nitraten	<p>Nitraten hebben een sterk vaatverwijdend effect en kunnen daardoor orthostatische hypotensie veroorzaken en de vaatverwijdende effecten van andere geneesmiddelen versterken.</p> <p>Aangezien voor nitraten geen bewijs is voor een vermindering van de mortaliteit en morbiditeit moeten deze middelen beperkt blijven tot symptoombestrijding bij angina pectoris en als een laatste keus middel bij hartfalen.</p> <p>Indien er sprake is van (orthostatische) hypotensie en patiënt gebruikt meerdere geneesmiddelen dan is het te overwegen de dosering van de nitraten te verlagen/af te bouwen.</p>

<p>Overige middelen bij angina pectoris</p>	<p><i>Ivabradine</i>, <i>nicorandil</i> en <i>ranolazine</i> hebben grotendeels vergelijkbare bijwerkingen als calciumantagonisten en nitraten. Dezelfde voorzorgsmaatregelen zijn hierbij van kracht.</p>
<p>Diuretica</p>	<p>Diuretica worden toegepast als antihypertensivum en bij hartfalen. Thiazidediuretica zijn een eerste keus middel bij hypertensie, maar hebben ook nadelige effecten. Lisdiuretica zijn niet geïndiceerd bij hypertensie.</p> <p>Wanneer (lis)diuretica worden gebruikt voor enkeloedeem is evaluatie nodig. Wanneer er sprake is van hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie dan is afbouwen meestal niet nodig en ook niet gewenst. Wanneer er sprake is van orthostatisch oedeem zijn (lis)diuretica niet aangewezen en kunnen deze beter vervangen worden door steunkousen. Omdat de indicatie niet altijd duidelijk is moet na staken van diuretica gemonitord worden op het ontstaan van oedeem.</p> <p>Bij posturale hypotensie (na plassen) kan sprake zijn van een hypovolemie. In dat geval kan het zowel bij gebruik van diuretica bij hypertensie als bij hartfalen nodig zijn de dosering van de diuretica te verlagen of af te bouwen. Monitoring van de klachten is dan van belang.</p> <p>Thiazide diuretica hebben reeds een (bijna) maximaal effect bij 12,5 mg chloortalidon of hydrochloorthiazide. Doseringen van 25 (en soms zelfs 50 mg) daarom bij voorkeur verlagen.</p> <p>Combinaties van lis- en thiazidediuretica zijn zeer risicovol. Doordat op verschillende aangrijpingspunten de terugresorptie van water en elektrolyten wordt tegengegaan kan sterk vocht en elektrolyten verlies optreden. Bij zeer ernstig hartfalen is het soms kortdurend nodig deze combinatie toe te passen. Daarbij is regelmatige controle van kalium, natrium en nierfunctie vereist.</p>
<p>Kaliumsparende diuretica</p>	<p><i>Spironolacton</i> en <i>eplerenone</i> kunnen vooral in combinatie met andere kaliumsparende middelen hyperkaliëmie geven, minder bekend is dat ook hyponatriëmie kan optreden. Regelmatig monitoren van kalium, natrium en nierfunctie is daarom gewenst zeker wanneer patiënten gelijktijdig (lis)diuretica en/of RAS remmers gebruiken. Daarnaast kunnen deze middelen de bloeddrukverlagende effecten van andere antihypertensiva en diuretica versterken. Bij symptomen van (orthostatische)hypotensie moet de indicatie dus kritisch worden bekeken. Bij hoge doseringen is doseringsverlaging te overwegen. Indien de dosis reeds laag is dan is staken een optie.</p> <p>Bij <i>triamtereën</i> en <i>amiloride</i> is er minder kans op elektrolytstoornissen.</p>
<p>Bètablokkers</p>	<p>Bètablokkers geven zowel een verlaging van de bloeddruk als een verlaging van de hartfrequentie. De hartfrequentie kan gebruikt worden als middel om de dosering vast te stellen. Bij een hartfrequentie onder de 55 slagen/min moet de dosering worden verlaagd of gestaakt. Het is dus belangrijk om bij gebruikers van bètablokkers ook de hartfrequentie na te vragen.</p> <p>Specifieke problemen van individuele bètablokkers: <i>atenolol</i> en <i>sotalol</i> worden beiden renaal geklaard. De dosering moet daarom worden aangepast bij een klaring < 35 ml/min mag niet meer dan 50 mg atenolol/dag worden gegeven; bij een klaring <60 ml/min niet meer dan 160 mg sotalol/dag. Bij nog slechtere nierfuncties nog lagere doseringen.</p>

	<p>Sotalol heeft binnen de groep bètablokkers een aparte plek. Behalve een bètablokker is sotalol ook een klasse III antiarrhythmicum. De voorkeur gaat uit naar een bètablokker zonder specifieke antiarrhythmische werking zoals metoprolol. Sotalol zal slechts incidenteel nodig zijn. Daarbij is cardiologische controle gewenst.</p> <p>Bètablokkers nooit plotseling staken, maar altijd afbouwen in een periode van 1-2 weken.</p>
Calciumantagonisten	<p>Er zijn verschillende typen calcium antagonisten.</p> <p>De dihydropyridinen (amlodipine, nifedipine, etc) hebben vooral een effect op het vaatbed. Dosisafhankelijke bijwerkingen zijn daarbij opvliegers ('flushing'), hoofdpijn, hartkloppingen, duizeligheid, enkeloedeem en reflux klachten (door verlaging spanning onderste slokdarmsfincter).</p> <p>5 mg amlodipine of 30 mg nifedipine (of nog lager) is voor de meeste oudere patiënten in de meeste gevallen een voldoende hoge dosering.</p> <p>Verapamil en diltiazem worden meestal voorgeschreven bij hartritmestoornissen en angina pectoris. Ten opzichte van bètablokkers is voor de gunstige effecten van deze middelen beperkt bewijs. Wanneer de indicatie angina pectoris of hypertensie is kan daarom worden overwogen de medicatie af te bouwen. Bij gebruik voor ritmestoornissen kan overleg met de cardioloog nodig zijn. Vaak worden deze middelen bewust gelijktijdig met bètablokkers toegepast bij hartritmestoornissen. Regelmatige cardiologische controle is daarbij altijd gewenst.</p>
Alfablokkers	<p>Alfablokkers (doxazosine, prazosine, ketanserine, urapidil) hebben net als calciumantagonisten vooral een effect op perifere arteriën.</p> <p>In het enige onderzoek dat met een α_1-blokker (doxazosine zonder gereguleerde afgifte) is gepubliceerd naar de effecten op harde eindpunten kwam de α_1-blokker ongunstiger naar voren dan een thiazidediureticum. De voorkeur gaat daarom uit naar andere antihypertensiva.</p>
Centraal werkende antihypertensiva en Overige Antihypertensiva	<p>De plaats van clonidine, moxonidine, methyldopa, hydralazine en minoxidil bij de behandeling van hypertensie is zeer beperkt. Van geen van deze middelen is een vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aangetoond. Deze middelen moeten alleen gebruikt worden indien met alle ander middelen onvoldoende resultaat wordt bereikt of bij bijzondere indicaties. Clonidine is niet-effectief bij de profylaxe van migraine en heeft slecht beperkte waarde bij het voorkomen van opvliegers. Met name clonidine en moxonidine hebben tevens directe effecten op het centraal zenuwstelsel.</p>
Perifere vaatverwijders	<p>Perifere vaatverwijders zoals (buflomedil xantinolnicotinaat en pentoxifylline) worden toegepast bij claudicatio intermittens en de ziekte van Raynaud. De effectiviteit van deze middelen is twijfelachtig. De bloeddrukverlagende werking van andere antihypertensiva wordt versterkt.</p>
Dipyridamol	<p>Dipyridamol heeft in het Esprit onderzoek aangetoond een kleine meerwaarde te hebben bij toevoeging aan acetylsalicylzuur bij relatief jonge (65 jaar) patiënten met een recent doorgemaakte TIA of herseninfarct. Dipyridamol heeft centrale effecten als duizeligheid en hoofdpijn. Bij ouderen is daarom gerechtvaardigd het middel te staken in geval deze bijwerkingen optreden.</p>

Nicotinezuur	Nicotinezuur wordt gebruikt als toevoeging aan cholesterolverlagers. Het middel heeft sterke vaatverwijdende eigenschappen die kunnen leiden tot flushing en hypotensie. De effecten op mortaliteit en morbiditeit zijn beperkt. Bij optreden van bijwerking kan staken overwogen worden.
Combinatie van antihypertensiva	Wanneer een patiënt een combinatie gebruikt van verschillende antihypertensiva dan zal afhankelijk van de indicatie moeten worden afgewogen welke middelen als eerste afgebouwd kunnen worden. Voor bètablokkers, diuretica en ACE-remmers is het meeste bewijs voor positieve effecten op de lange termijn. Het ligt dus voor de hand eerst alfablokkers, calciumantagonist of andere vaatverwijders af te bouwen. Wanneer een patiënt meer dan drie bloeddrukverlagers gebruikt is het nuttig te beoordelen in welke mate er sprake is van therapietrouw.

Geneesmiddelen die aangrijpen op het centraal zenuwstelsel

Risicofactoren bij psychofarmaca in het algemeen zijn hoge leeftijd, alcoholgebruik, combinatie van meerdere psychofarmaca, lever- en nierfunctiestoornissen, frailty (kwetsbaarheid), vetpercentage (invloed op verdelingsvolume), bewegingsstoornissen (verhoogde valkans), cognitie

<p>Morfinomimetica</p>	<p>Alle opioïden hebben zowel centrale als perifere effecten die vallen kunnen veroorzaken. Tramadol dat relatief vaak wordt toegepast geeft bij ouderen regelmatig psychiatrische bijwerkingen en kan tevens orthostatische hypotensie veroorzaken. Lage doseringen codeïne zijn in het algemeen niet rationeel.</p> <p>Voorkeur gaat uit naar het combineren van een optimale dosering paracetamol met zo min mogelijk opioïden. Regelmatige beoordeling van de effectiviteit van de pijnstilling is gewenst.</p>
<p>Anxiolytica</p>	<p>De meeste vertegenwoordigers binnen deze groep zijn benzodiazepinen of derivaten. Geen enkel middel binnen deze groep is 'valongevaarlijk'. Bij ouderen moeten vooral de langwerkende middelen (zoals chloordiazepoxide, diazepam, prazepam) vermeden worden. Oxazepam heeft de voorkeur. Bijkomend voordeel is dat 10 mg oxazepam een relatief lage dosering is.</p> <p>Hydroxyzine en Buspiron zijn als enige niet benzodiazepinen geregistreerd voor angststoornissen. Hydroxyzine is een antihistaminicum met tevens anticholinerge effecten. Dit middel is dus evenmin gewenst bij ouderen. Over de werking van buspiron is minder bekend, maar ook dit middel heeft centrale bijwerkingen. Zij het in mindere mate dan benzodiazepinen.</p>
<p>Hypnotica</p>	<p>De meeste vertegenwoordigers binnen deze groep zijn eveneens benzodiazepinen of derivaten. Geen enkel middel binnen deze groep is 'valongevaarlijk'. Er zijn middelen die valgevaarlijker zijn dan andere middelen. Bij ouderen moeten vooral de langwerkende middelen (zoals diazepam, nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam) vermeden worden. De voorkeur gaat uit naar minder langwerkende middelen (zoals temazepam, zolpidem en lormetazepam). Paradoxaal genoeg brengt een ultrakortwerkend middel (zoals midazolam) ook risico's met zich mee door de snelle inwerkingtrede. Zopiclon lijkt relatief meer bijwerkingen te hebben en is daarom ook minder gewenst. Bij alle middelen geldt dat de dosering bij ouderen verlaagd moet worden omdat de eliminatiehalfwaardetijd bij hen verlengd is. Zo zijn 2,5 mg nitrazepam en 10 mg temazepam de maximale dosering bij ouderen.</p> <p>Barbituraten zijn nog onveiliger dan benzodiazepinen. Fenobarbital is in Nederland niet geregistreerd als slaapmiddel.</p> <p>Er zijn geen veilige alternatieven voor benzodiazepinen. Soms worden sederende antidepressiva (TCA's, mirtazapine of trazodon), lage doseringen antipsychotica (quetiapine) of antihistaminica (promethazine, hydroxyzine) toegepast. Sommige patiënten gebruiken in het buitenland soms vrij verkrijgbare sederende antihistaminica als difenhydramine als slaapmiddel. Al deze middelen zijn als slaapmiddel minstens even onveilig als de benzodiazepinen.</p> <p>Alternatieven voor slaapmiddelen zijn Leefregels (geen middagdutje, inrichting slaapkamer, koffie en thee gebruik etc). Hier is foldermateriaal voor beschikbaar.</p>

	<p>Van valeriaan, hop, melisse en andere kruidenmiddelen is het effect niet objectief aangetoond, maar er is een groot placebo-effect. Melatonine is alleen bij een verstoord slaap/waakritme een optie.</p>
Lithium	<p>Lithium heeft centrale effecten, maar bij een goede dosering valt dat in het algemeen mee. Lithiumspiegels dienen, bij ingestelde patiënten, eens per 3 maanden gecontroleerd te worden.</p>
Antidepressiva	<p>Alle antidepressiva hebben een verhoogd valrisico door effecten op het CZS. Er zijn toenemende aanwijzingen dat SSRIs daarnaast een effect hebben op de botopbouw. De voorkeur voor SSRIs bij ouderen staat dus ter discussie. In het algemeen geldt dat de effectiviteit van antidepressiva bij ouderen minder goed onderbouwd is dan bij andere volwassenen. Antidepressiva moeten daarom terughoudend gebruikt worden en de effectiviteit moet regelmatig worden geëvalueerd.</p> <p>De lage dosering van amitryptiline die wordt toegepast bij neuropathische pijn is relatief veilig. Desondanks is nortriptyline hierbij een minder versuffend alternatief.</p> <p>Mirtazapine en trazodon zijn relatief versuffend en worden soms ook gebruikt als slaapmiddel, maar zijn daar niet voor geïndiceerd.</p> <p>Tenslotte moet er rekening mee worden gehouden dat 5% van de populatie behoort tot de slechte metaboliseerders die verschillende veel gebruikte antidepressiva veel langzamer metaboliseren en daarom gevoeliger zijn voor bijwerkingen van deze middelen.</p>
Neuroleptica en antipsychotica	<p>Neuroleptica en antipsychotica worden bij ouderen vaak off-label toegepast. Er zijn verschillende onderzoeken die aangeven dat het gebruik in met name verpleeghuizen overmatig groot is. Het is dus van belang om de indicatie van de middelen na te gaan. Wanneer gekozen wordt voor een middel is geen enkel middel veilig. Bij de nieuwere middelen (risperidon, olanzapine, quetiapine) staan sederende effecten meer op de voorgrond bij klassieke middelen (haloperidol, droperidol) extrapyramidale effecten. Beide type middelen verhogen echter de valkans. In het algemeen moeten ouderen een zo laag mogelijke dosering krijgen.</p>
Vertigomiddelen	<p>Betahistine en cinnarizine worden toegepast bij duizeligheidsklachten. De effectiviteit van deze middelen is alleen onderzocht bij zogenaamde draaiduizeligheid (Ménière). Zelfs bij echte Ménière is de effectiviteit van deze middelen twijfelachtig. Betahistine heeft nauwelijks tot geen bijwerkingen op het CZS, maar cinnarizine kan duizeligheid door de sterke CZS effecten verergeren.</p>
Anti-epileptica	<p>Alle antiepileptica zijn in meer of mindere mate versuffend. Met name middelen als fenytoïne en fenobarbital zijn sterk versuffend. Wanneer er sprake is van epilepsie is controle van de aandoening natuurlijk van belang. Het kan echter mogelijk zijn om de dosering van antiepileptica te verlagen aangezien de T_{1/2} bij ouderen verlengd kan zijn. Wanneer patiënten langere tijd aanvalsvrij zijn kan afhankelijk van het type en de oorzaak van de epilepsie in sommige gevallen medicatie voorzichtig worden afgebouwd. Hierover is overleg met een neuroloog gewenst.</p>

	<p>Antiepileptica worden ook voorgeschreven bij andere indicaties zoals neuropatische pijn, profylaxe van migraine en als stemmingsstabilisator. Met name bij neuropatische pijn en migraine zijn de effecten vaak beperkt en moet worden geëvalueerd worden of de patiënt baat heeft bij de behandeling of deze beter kan stoppen.</p>
--	---

Overige potentieel valgevaarlijke geneesmiddelen

Deze restgroep bevat een aantal andere geneesmiddelen, waarvan het valrisico vaak samenhangt met effecten op bloeddruk of centraal zenuwstelsel. Deze geneesmiddelen worden echter primair voor andere indicaties ingezet.

Bloedglucoseverlagende middelen (inclusief insuline)	Bloedglucoseverlagende middelen zullen de valkans alleen verhogen wanneer er hypoglycaemie optreedt. Het is dus van belang om te evalueren of er sprake is van hypoglycaemie. Bij regelmatige hypoglycaemie kan het gewenst zijn de patiënt minder 'scherp' in te stellen.
Indometacine	Indometacine is een bijzonder middel binnen de groep NSAIDs. In tegenstelling tot de meeste andere NSAIDs heeft indometacine vrij sterke centrale effecten. Indometacine heeft geen bewezen voordelen boven andere NSAIDs. Indometacine is bovendien vanwege de sterke ulcerogene effecten minder gewenst bij ouderen. Het is daarom aan te raden indometacine te vervangen door een andere NSAID.
Anticholinergica	<p>Zeer veel geneesmiddelen hebben in meer of minder sterke mate anticholinerge effecten. Bekende anticholinergica zijn: antipsychotica, atropine, antidepressiva (TCA's en in mindere mate SSRIs), antihistaminica (zie hieronder) en antiparkinsonmiddelen, blaasspasmolytica (oxybutinine, tolterodine etc) en darmspasmolytica (butylscopolamine).</p> <p>Maar ook opiaten, de antiarrhythmica flecainide en disopyramide, corticosteroiden, furosemide, digoxine, H2 antagonisten (cimetidine), antiemetica (metoclopramide, alizapride) en anxiolytica (hydroxyzine).</p> <p>Regelmatig gebruiken ouderen meerdere middelen met een anticholinerge werking. Aan de hand van anticholinerge bijverschijnselen is te beoordelen of er sprake is van een te sterke anticholinerge belasting. Denk aan verschijnselen als droge mond, visusproblemen (wazig zien, accommodatiestoornis), mictieproblemen (urineretentie), verwardheid en hallucinaties, duizeligheid, obstipatie en vertraagde maaglediging, cognitieve problemen en tachycardie.</p>
Alfablokkers	Alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine en terazosine zijn geregistreerd voor de behandeling van Benigne Prostaat Hypertrofie. Prazosine (UDH) en Doxazosine worden ook gebruikt bij hypertensie. Zie ook bij cardiovasculaire middelen. Al deze middelen hebben ook cardiovasculaire effecten. De effecten van deze middelen op de symptomen van BPH zijn vaak beperkt. Het is nuttig dit met de patiënt te evalueren.
Spierverslappers	Behalve benzodiazepinen (met name diazepam) worden ook een aantal andere middelen gebruikt ivm hun spierverslappende werking. De werkingsmechanismen van deze middelen zijn divers. Het betreft baclofen , dantroleen en tizanidine . Deze middelen zijn alleen geïndiceerd bij specifieke indicaties. Er moet gestreefd worden naar zo laag mogelijk doseringen. Behalve door centrale bijwerkingen als duizeligheid en sufheid is het valrisico ook verhoogd door de spierverslappende werking zelf.

	Bij restless legs worden regelmatige dopamine agonisten (ropinirol en pramipexol) in lage doseringen toegepast. Deze middelen hebben centrale effecten als duizeligheid en kunnen in zeldzame gevallen slaapaanvallen geven. Verder kunnen deze middelen orthostatische hypotensie verergeren.
Antihistaminica	Binnen de groep antihistaminica hebben de oudere middelen (alimemazine, clemastine, dexchlorfeniramine, dimetindeen, ketotifen en mebhydroline) sterkere effecten op het centraal zenuwstelsel dan nieuwere middelen. Bij voorkeur deze middelen vervangen door bijvoorbeeld loratadine of cetirizine.
Toediening per inhalatie en oogdruppel Ook na toediening als inhalatie en via het oog kunnen systemische effecten optreden.	
Anticholinergica per inhalatie	Ipratropium en tiotropium zijn quaternaire ammoniumverbindingen die slechts in beperkte mate systemisch worden opgenomen. Bij overdosering en in combinatie met anticholinergica zijn systemische effecten echter niet uit te sluiten.
Mydriatica oogdruppels	Mydriatica worden gebruikt om de pupil te verwijden. Deze bevatten anticholinerge geneesmiddelen die beperkte systemische effecten kunnen hebben ((hom)atropine, cyclopentolaat en tropicamide) De systemische effecten van oogdruppels kunnen grotendeels worden beperkt door instructie aan de patiënt om de traanbuis na druppelen enige tijd ingedrukt te houden.
Bètablokkers in oogdruppels	Speciale aandacht gaat uit naar bètablokkers in oogdruppels. Omdat bij toediening via het oog het first pass effect via de lever wordt omzeild, kunnen relevante plasmaconcentratie worden bereikt na oculaire toediening van een bètablokker. Wanneer tevens een orale bètablokker wordt gebruikt kan het effect daarvan versterkt worden. De systemische effecten van oogdruppels kunnen grotendeels worden beperkt door instructie aan de patiënt om de traanbuis na druppelen enige tijd ingedrukt te houden.