

# Cardiovasculaire en gastro-intestinale veiligheid van NSAID's

Patricia M.L.A. van den Bemt <sup>a\*</sup>, Ernst J. Kuipers <sup>b</sup> en Eric T.T.L. Tjwa <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

<sup>b</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

\* Correspondentie: p.vandenbemt@erasmusmc.nl.

## Kernpunten

- De cardiotoxiciteit van NSAID's betreft een groepseffect, waarbij naproxen relatief het veiligst is.
- Coxibs zijn minimaal even effectief in het voorkomen van klinisch relevante gastro-intestinale toxiciteit als niet-selectieve NSAID's plus een protonpompremmer (PPI).
- Niet-selectieve NSAID's plus een PPI zijn effectiever in het voorkomen van dyspepsie.
- Na een ernstige gastro-intestinale complicatie bij NSAID-gebruik, dienen geen NSAID's meer te worden gebruikt. Als dit toch nodig is, gaat de voorkeur uit naar een coxib plus een PPI.

## Inleiding

De remmers van cyclo-oxygenase 2 (COX-2-remmers, 'coxibs') zijn op de markt verschenen met het relatief gunstige gastro-intestinale veiligheidsprofiel als belangrijkste voordeel. Er is nadien veel ophef ontstaan over de cardiovasculaire toxiciteit van deze middelen [1]. Inmiddels is nieuwe informatie beschikbaar gekomen, zowel met betrekking tot de cardiovasculaire als de gastro-intestinale complicaties van (COX-2-selectieve) *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's). In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken.

## Cardiovasculaire toxiciteit van NSAID's

In een netwerk-meta-analyse zijn gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken ingesloten met minimaal twee behandelgroepen met elk minimaal 100 patiëntjaren *follow up*-duur [2]. Ten opzichte van placebo was er bij naproxen, diclofenac en etoricoxib geen bewijs voor een verhoogd risico op een myocardinfarct. Ibuprofen, celecoxib en lumiracoxib toonden wel een verhoogd risico hierop, hoewel de betrouwbaarheidsintervallen in het algemeen geen statistische significantie opleverden. Alle NSAID's bleken geassocieerd met beroerte, overlijden ongeacht oorzaak, en het samengestelde eindpunt van niet-letaal myocardinfarct, niet-letale beroerte en cardiovasculair overlijden. Behalve naproxen waren alle NSAID's ook geassocieerd met cardio-

## ABSTRACT

*Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs*

### OBJECTIVE

To provide an overview of the recent literature on cardiovascular and gastrointestinal toxicity of NSAIDs.

### DESIGN

Narrative literature review.

### METHODS

For this narrative literature review relevant literature on cardiovascular toxicity was searched for using PubMed. Only meta-analyses were selected. The relevant literature on gastrointestinal toxicity was also searched for in PubMed, focussing on three main questions to be answered: are coxibs equal to non-selective NSAIDs combined with a proton pump inhibitor (PPI); what to do in patients with a previous gastrointestinal complication; and does the combination of a coxib with a PPI have additional value above the strategies mentioned in the first question?

### RESULTS AND CONCLUSION

All NSAIDs are cardiotoxic, with naproxen being the relatively safest one. Coxibs prevent gastrointestinal toxicity at least as good as non-selective NSAIDs plus a PPI, but the latter strategy is better in prevention of dyspepsia. After a serious gastrointestinal complication, all NSAIDs should be avoided. If an NSAID is necessary in such patients, a coxib plus a PPI is the safest option.

van den Bemt PMLA, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. Cardiovasculaire en gastro-intestinale veiligheid van NSAID's. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1420.

In iets gewijzigde vorm gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [van den Bemt PMLA, Tjwa ETTL, Van Oijen MGH. Cardiovasculaire en gastro-intestinale veiligheid van NSAID's. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7311].

vasculair overlijden. Eindconclusie van deze meta-analyse is dat alle NSAID's (zowel selectieve als niet-selectieve) het risico op cardiovasculaire toxiciteit verhogen en dat naproxen in dat opzicht relatief het veiligst is [2]. De conclusies uit deze netwerk-meta-analyse worden bevestigd in een recent overzicht van meta-analyses [3], waarin wordt gevonden dat alleen naproxen relatief veilig is.

Een systematische review van observationele onderzoeken [4] heeft onderzoeken ingesloten met een gecontroleerde opzet, die gericht waren op cardiovasculair risico in een groep van huidige NSAID-gebruikers vergeleken met niet-gebruikers van NSAID's. Naproxen, ibuprofen, celecoxib,

diclofenac en indometacine zijn de meest bestudeerde NSAID's. Van deze NSAID's toonden diclofenac en indometacine het hoogste risico op (overlijden door) acuut myocardiinfarct. Het risico nam toe bij hogere doseringen van diclofenac. Bij de lagere doseringen toonden ibuprofen en naproxen geen verhoogd risico, maar bij ibuprofen nam het risico toe bij hogere doseringen, in tegenstelling tot naproxen.

Inmiddels is voldoende onderbouwd dat cardiovasculaire toxiciteit een groepseffect is van alle NSAID's. NSAID's dienen daarom terughoudend te worden voorgeschreven bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en als ze toch absoluut noodzakelijk zijn, gaat de voorkeur uit naar naproxen. Laaggedoseerd ibuprofen zou ook een optie zijn, ware het niet dat dit een interactie geeft met het in deze risicopopulatie veel gebruikte acetylsalicylzuur.

### Gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's

Doordat de selectieve en niet-selectieve NSAID's elkaar niet veel ontlopen met betrekking tot cardiovasculaire toxiciteit, is het van belang het risico op gastro-intestinale complicaties [5] mee te laten wegen en is het vooral de vraag wat de beste strategie is om deze te voorkomen. Op basis van het beschikbare bewijs kon in de CBO-consensus *NSAID-gebruik en preventie van maagschade* uit 2003 [6] geen voorkeur over de beste strategie uitgesproken worden en later is deze vraag ondergesneeuwd door de discussies rondom de cardiovasculaire veiligheid. Desondanks is er aanvullend onderzoek verricht en kan op een aantal belangrijke vragen rondom de gastro-intestinale toxiciteit en de beste strategie ter preventie tegenwoordig beter antwoord worden gegeven. Deze vragen zijn:

- Zijn coxibs gelijkwaardig aan de combinatie van niet-selectieve NSAID's en een protonpompremmer (PPI) ter preventie van maagschade?
- Wat te doen bij mensen die een gastro-intestinale complicatie hebben doorgemaakt (secundaire preventie)?
- Heeft de combinatie coxib plus PPI nog additionele waarde boven de strategieën genoemd onder de eerste vraag?

#### Coxib versus niet-selectief NSAID plus PPI

Een systematische review naar deze vraagstelling omvatte 9 onderzoeken bij 7616 patiënten, waaruit bleek dat coxibs effectiever zijn in het voorkomen van ernstige gastro-intestinale complicaties dan niet-selectieve NSAID's plus PPI (relatief risico [RR] 0,38; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 0,25-0,56). Dit effect werd echter bepaald door selectiebias van enkele subgroepen in de niet-selectieve-NSAID'S-groep (mensen met een hoog risico op NSAID-gerelateerde gastro-intestinale complicaties; langdurig gebruik van het NSAID). Bovendien zijn de resultaten van deze review vooral beïnvloed door het grote CONDOR-onderzoek, waarin niet alleen naar hoge gastro-intestinale toxiciteit is gekeken, maar ook naar toxiciteit lager in het gastro-intestinale stelsel [7].

In een cohortonderzoek [8] zijn chronische (>60 dagen) en acute gebruikers (<60 dagen) van coxibs en van de combinatie niet-selectief NSAID plus PPI vergeleken ten aanzien van ziekenhuisopnames die zijn veroorzaakt door gastro-intestinale toxiciteit. Uiteindelijk zijn vier groepen met elkaar vergeleken: niet-selectief NSAID; niet-selectief NSAID plus PPI; coxib; coxib plus PPI. Het gecorrigeerde relatieve risico ( $RR_{adj}$ ) voor het optreden van hoge gastro-intestinale toxiciteit bij de acute gebruikers van coxibs ten opzichte van niet-selectieve NSAID's plus PPI's bleek 0,21. Bij de chronische gebruikers was de  $RR_{adj}$  0,35 voor hoge gastro-intestinale toxiciteit. Dit grote observationele onderzoek lijkt dus de resultaten van de systematische review te bevestigen. Dit type observationeel onderzoek is echter gevoelig voor bias. Conclusies dienen daarom voorzichtig geformuleerd te worden en vooralsnog kan geen duidelijke voorkeur voor een van beide strategieën uitgesproken worden.

Om uiteindelijk de juiste maagprotectiestrategie te kiezen, is het comfort voor de patiënt ook van belang. Een veel voorkomende, niet ernstige maar wel lastige maagdarmklacht bij gebruik van coxibs en andere NSAID's is dyspepsie.

In de eerder besproken meta-analyse is ook gekeken naar het optreden van dyspepsie [7]. Gecombineerde onderzoeken leverden een totaal aantal patiënten van ruim 3000 op en binnen deze populatie gaf een coxib significant vaker dyspepsie dan een niet-selectief NSAID plus PPI (RR 1,58; BI95 1,26-1,89).

Het lijkt er dus op dat niet-selectieve NSAID's plus PPI's een strategie belichamen die patiëntvriendelijker is dan een coxib, maar vanwege de indirecte vergelijking kan dit slechts met voorzichtigheid gesteld worden.

#### Secundaire preventie na gastro-intestinale complicatie: coxib versus niet-selectief NSAID plus PPI

Drie relatief kleine onderzoeken hebben geprobeerd antwoord te geven op de vraag welke strategie de voorkeur heeft als secundaire preventie [9-11].

Het eerste onderzoek is uitgevoerd bij 290 patiënten die een ulcusbloeding kregen bij gebruik van NSAID's [9]. Na genezing van de ulcera werden patiënten gerandomiseerd naar een groep die tweemaal daags 200 mg celecoxib kreeg en een groep die even lang tweemaal daags 75 mg diclofenac vertraagde afgifte kreeg plus eenmaal daags 20 mg omeprazol.

Het tweede onderzoek [10] betrof 287 patiënten en is qua opzet sterk vergelijkbaar met het eerder genoemde onderzoek [9]; een verschil was dat er in het tweede onderzoek ook naar endoscopisch vastgestelde ulcera is gekeken.

Recidieve ulcuscomplicaties traden in beide onderzoeken op bij 4,9% respectievelijk 6,0% van de coxibgebruikers en bij 6,4% respectievelijk 8,5% van de diclofenacgebruikers, hetgeen niet statistisch significant verschilde [9, 10]. Het percentage endoscopisch vastgestelde ulcera verschilde ook niet significant (18,7% tegen 25,6%) [10].

Het derde onderzoek [11] laat een soortgelijk beeld zien,

maar in tegenstelling tot de twee andere onderzoeken [9, 10] waren in dit onderzoek acetylsalicylzuurgebruikers uitgesloten. Hier werd de behandeling met dagelijks 200 mg celecoxib vergeleken met dagelijks 750 mg naproxen plus 30 mg lansoprazol. Recidieve ulcuscomplicaties traden op bij 3,7% van de coxibgebruikers en bij 6,3% van de naproxengebruikers, hetgeen niet statistisch significant verschilde.

Uit deze onderzoeken blijkt dat beide strategieën een vergelijkbare effectiviteit hebben en dat het percentage recidieve complicaties bij hervatting van de (al dan niet COX-selectieve) NSAID-therapie hoog is. Er kan dus geen gefundeerd advies gegeven worden ten aanzien van de effectiefste secundaire preventie. Gezien het hoge percentage recidieve complicaties is de beste strategie het vermijden van niet-selectieve NSAID's of coxibs. Indien dit echt niet mogelijk is, wordt de vraag relevant of het combineren van twee maagveilige strategieën in één, te weten de combinatie coxib met PPI, nog zin heeft. Die wordt beantwoord in de laatste vraag rondom gastro-intestinale toxiciteit.

### Additionele waarde van coxib plus PPI bij primaire en secundaire preventie

Het inzetten van PPI's bovenop therapie met coxibs als additionele gastro-intestinale protectie is bestudeerd in drie onderzoeken [12-14], waarvan er slechts één secundaire preventie betrof [14].

In het eerste artikel worden twee onderzoeken gerapporteerd: VENUS en PLUTO, met respectievelijk 844 en 585 patiënten die gedurende zes maanden gevolgd werden [12]. De gecombineerde resultaten laten zien dat endoscopisch vastgestelde ulcera optraden bij 16,5% in de groep met celecoxib-monotherapie, bij 0,9% in groep met coxib plus 20 mg esomeprazol en bij 4,1% in de groep met coxib plus esomeprazol 40 mg. Beide esomeprazolgroepen waren significant verschillend ten opzichte van monotherapie.

In een retrospectief cohortonderzoek [13] werden patiënten geïncludeerd met een eerste voorschrift voor celecoxib of een niet-selectieve NSAID. Ten opzichte van de celecoxibgroep was de kans op ziekenhuisopname vanwege een ulcusperforatie of ulcusbloeding in de groep met celecoxib plus PPI (*hazard ratio*) 0,69 (BI95 0,52-0,93), in de groep met niet-selectief NSAID 2,18 (BI95 1,82-2,61) en in de groep niet-selectief NSAID plus PPI 0,98 (BI95 0,67-1,45). Uit een subgroepanalyse bleek dat dit positieve effect vooral optrad bij patiënten van 75 jaar en ouder. De subgroep van patiënten met eerdere gastro-intestinale risicofactoren was te klein om zinvolle uitspraken te doen.

Ten slotte is een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uitgevoerd waarin tweemaal daags 200 mg celecoxib in combinatie met dagelijks 20 mg esomeprazol is vergeleken met tweemaal daags 200 mg celecoxib in combinatie met placebo ten aanzien van het heroptreden van ulcusbloedingen [14]. Opvallend is dat het percentage in de coxibgroep (8,9%, tegen 0% in groep coxib plus PPI) hoger is dan in de

eerdere onderzoeken waarin een coxib vergeleken werd met een niet-selectieve NSAID plus PPI [9-11]. Die onderzoeken duurden echter zes maanden, terwijl dit onderzoek twaalf maanden duurde. Mogelijk heeft dat bijgedragen aan het hogere percentage bloedingen.

De onderzoeken laten zien dat de combinatie coxib plus PPI additionele waarde kan hebben, maar het is de vraag of op basis van slechts één onderzoek naar secundaire profylaxe aangeraden kan worden om bij patiënten met een eerdere gastro-intestinale complicatie een coxib plus PPI aan te raden als strategie van keuze. Het belangrijkste blijft het om in deze groep alle NSAID's te vermijden. Alleen als dat echt niet kan, is een coxib plus PPI – ondanks de geringe mate van bewijs – toch te verkiezen, gezien het hoge percentage hernieuwde complicaties dat in onderzoeken is gevonden [9-11]. In een recente consensus wordt dit ook als strategie gekozen bij die hoogrisicopatiënten [15].

### Klinische consequenties

De cardiovasculaire toxiciteit van NSAID's is een groeps-effect. Aanbevolen wordt om bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen NSAID's te vermijden. Indien absoluut NSAID's nodig zijn bij deze risicopatiënten, dan is naproxen het veiligst. Coxibs lijken minimaal even effectief bij het voorkomen van klinisch relevante gastro-intestinale toxiciteit als niet-selectief NSAID plus PPI, mits de patiënt geen acetylsalicylzuur als comedicatie heeft. De combinatie niet-selectief NSAID plus PPI lijkt effectiever in het voorkomen van dyspepsie. Bij patiënten met risicofactoren voor gastro-intestinale toxiciteit (zie de CBO-consensus [6]) kan zowel voor een coxib als voor de combinatie niet-selectief NSAID plus PPI gekozen worden. Alleen als er sprake is van acetylsalicylzuurgebruik en/of dyspepsie heeft de combinatie niet-selectief NSAID plus PPI de voorkeur.

Bij patiënten die eerder een ernstige gastro-intestinale complicatie hebben gehad bij NSAID-gebruik, dienen geen NSAID's meer te worden gebruikt. Als er toch zeer zwaarwegende redenen zijn om bij deze groep NSAID's te gebruiken, dan gaat de voorkeur uit naar een coxib plus PPI.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### Literatuur

- 1 Bijlsma JWJ, Lems WF, Van de Laar MAFJ. Nadere plaatsbepaling van coxibs en NSAID's bij patiënten met nociceptieve pijn. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 apr 7;151(14):795-8.
- 2 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 jan 11;342:c7086.
- 3 Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 aug 31;382(9894):769-79.
- 4 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 sep;8(9):e1001098.

- 5 Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, et al. Role of coxibs in the strategies for gastrointestinal protection in patients requiring chronic non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Pharmacol Res.* 2009 feb;59(2):90-100.
- 6 Bernelot Moens HJ, van Croonenborg JJ, Al MJ, et al. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2003.
- 7 Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2013 jul;48(7):830-8.
- 8 van der Linden MW, Gaugris S, Kuipers EJ, et al. COX-2 inhibitors: complex association with lower risk of hospitalization for gastrointestinal events compared to traditional NSAIDs plus proton pump inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 okt;18(10):880-90.
- 9 Chan FKL, Hung LCT, 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 dec 26;347(26):2104-10.
- 10 Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004 okt;127(4):1038-43.
- 11 Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005 nov;118(11):1271-8.
- 12 Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006 apr;101(4):701-10.
- 13 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 jun 15;57(5):748-55.
- 14 Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007 mei 12;369(9573):1621-6.
- 15 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010 jan 19;152(2):101-13.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1407

# Farmacokinetiek van panitumumab bij een patiënt met verminderde leverfunctie

Sander Borgsteede

Panitumumab is geregistreerd voor de behandeling van dikkedarmkanker met uitzaaiingen. Het is waarschijnlijk dat ook patiënten met een verminderde leverfunctie baat kunnen hebben bij behandeling met panitumumab: veel patiënten met dikkedarmkanker hebben uitzaaiingen naar de lever en/of deze patiënten hebben al een leveraandoening. De farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde leverfunctie is evenwel niet onderzocht.

In deze casus presenteren Krens e.a. de farmacokinetiek van panitumumab bij een patiënt met verminderde leverfunctie gedurende twee cycli van twee weken en vergelijken die met patiënten met een gewone leverfunctie (uit bestaande gegevens). De resultaten toonden aan dat de farmacokinetiek vergelijkbaar was en dat de verminderde leverfunctie bij zulke patiënten geen belemmering was om panitumumab te gebruiken.

De hier besproken studie draagt op een praktische manier bij aan de kennis over geneesmiddelen bij een specifieke patiëntenpopulatie, in dit geval patiënten met een verminderde leverfunctie. Aan dergelijke studies is veel behoef-

te: veel middelen worden in de praktijk toegepast bij speciale populaties zoals kinderen of andere patiënten met een andere farmacokinetiek bij verminderde nier- of leverfunctie. De afgelopen periode is over doseeradviezen bij patiënten met nierfunctiestoornissen en bij kinderen veel kennis ontwikkeld die toegankelijk is via het *Kinderformularium* en het zakboek *Verminderde nierfunctie*. Kennis over een goede dosering bij leverfunctiestoornissen ontbreekt voor veel geneesmiddelen. Voor een goede begeleiding van patiënten met een leverziekte is deze kennis essentieel. Dit *case report* laat zien dat een nauwkeurige beschrijving van de farmacokinetiek bij één patiënt inzicht kan geven in de veilige toepassing van een middel bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

- Krens LL, Baas JM, de Jong FA, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacokinetics of panitumumab in a patient with liver dysfunction: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 feb;73(2):429-33.

Borgsteede S. Farmacokinetiek van panitumumab bij een patiënt met verminderde leverfunctie. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:e1407.