

NSAID's: wat is nu een goede keuze?

Bart van den Bemt

Afdeling Klinische Farmacie, Sint Maartenskliniek, Nijmegen;

Apotheek, Radboud UMC, Nijmegen.

Correspondentie: b.vandenbemt@maartenskliniek.nl.

Kernpunten

- NSAID's zijn effectieve geneesmiddelen om pijn en ontsteking te remmen.
- Het gebruik van NSAID's kan gepaard gaan met gastro-intestinale (perforaties, ulceraties, bloedingen), cardiovasculaire (trombo-embolische aandoeningen) en renale bijwerkingen.
- Gastro-intestinale bijwerkingen treden minder op bij ibuprofen, diclofenac en COX-2-selectieve NSAID's.
- Cardiovasculaire bijwerkingen treden minder op bij naproxen.
- De keuze voor een NSAID dient maatwerk te zijn, op basis van de comorbiditeit van de patiënt.

Van kennis naar implementatie

Afgelopen zomer heeft het European Medicines Agency (EMA) een brief gestuurd aan alle artsen en apothekers met daarin een nieuw veiligheidsadvies voor diclofenac [1]. In dit advies staat dat het effect van diclofenac op hart- en bloedvaten ongeveer hetzelfde is als bij selectieve COX-2-remmers zoals etoricoxib en celecoxib. Het EMA baseert dit advies onder andere op een meta-analyse van meer dan 600 gerandomiseerde klinische studies door de Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration [2]. Ook zijn de gegevens van de MEDAL-studie (diclofenac versus etoricoxib) [3] en verschillende observationele studies meegenomen.

Natuurlijk is het goed dat het EMA permanent de veiligheid van geneesmiddelen bewaakt en telkens weer de voor- en nadelen van geneesmiddelen evalueert. Maar inbedding van de kennis van het EMA in de dagelijkse praktijk vraagt een volgende stap: implementatie. Veel zorgverleners zullen zich na de brief van het EMA afgevraagd hebben welk NSAID nu dan het beste aan de patiënt kan worden voorgeschreven. Van den Bemt e.a. geven in het overzichtsartikel *Cardiovasculaire en gastro-intestinale veiligheid van NSAID's* op pagina 77 van dit *PW Wetenschappelijk Platform* een wetenschappelijke onderbouwing van de gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's van de beschikbare NSAID's. Deze wetenschappelijke onderbouwing is een goed handvat om te komen tot een klinische handreiking waarmee artsen en apothekers op basis van effectiviteit, maag-, hart- en nierveiligheid een keuze kunnen maken voor het optimale NSAID.

ABSTRACT

NSAIDs: what is a good choice now?

NSAIDs are effective drugs for relieving pain and inflammation, but they are associated with an increased risk for gastro-intestinal (perforations, ulcerations, bleedings), cardiovascular (thromboembolic events, heart failure) and renal complications. The risk for these complications seems to differ between the different NSAIDs. Diclofenac, ibuprofen and COX-2-selective NSAIDs are less frequently associated with gastro-intestinal complications than other NSAIDs (including naproxen). This is in contrast with the cardiovascular risk, as naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. There is no difference in the incidence of either heart failure or renal side effects between the different NSAIDs. Knowing this, it is essential to individualize NSAID treatment, tailored to the patient's gastro-intestinal and cardiovascular risk profile.

van den Bemt B. NSAIDs: what is a good choice now? *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:a1432.

Effectiviteit

Er zijn verschillende studies geweest naar het verschil in effectiviteit tussen de verschillende NSAID's. Er bestaan echter, mits equipotent gedoseerd, geen verschillen in effectiviteit (zowel pijn als functioneren) tussen de verschillende traditionele NSAID's onderling of tussen de traditionele NSAID's en coxibs op populatieniveau. Op individueel niveau kunnen er daarentegen wel verschillen zijn [4].

Veiligheid: de maag

Het is lastig te beoordelen welk traditioneel NSAID het beste is voor de maag, omdat goede vergelijkende onderzoeken met de traditionele NSAID's ontbreken. Ondanks dat, blijkt onder andere uit verschillende onderzoeken dat diclofenac en ibuprofen gunstiger voor de maag zijn dan naproxen, piroxicam en indometacine [2, 5]. Selectieve NSAID's lijken de kans op een perforatie, ulceratie of bloeding (PUB's) ongeveer te halveren in vergelijking met een traditioneel NSAID [4]. Dit effect is minstens even sterk als het effect van de combinatie van traditioneel NSAID plus protonpompremmer [4, 6]. Omdat selectieve NSAID's relatief duurder zijn dan bijvoorbeeld de combinatie traditioneel NSAID plus protonpompremmer, wordt een selectief NSAID vooral aangeraden als therapietrouw een probleem kan zijn. Andersom lijkt bij mensen met dyspepsie de combinatie traditioneel NSAID plus protonpompremmer de voorkeur te hebben [7].

Tabel 1 Keuze van NSAID's bij normale en verhoogde risico's

Risico op hart- vaatziekten	Risico op maag-darmproblemen	
niet verhoogd	niet verhoogd	verhoogd
	(1) naproxen	(1) diclofenac + protonpompremmer
	(1) diclofenac	(1) ibuprofen + protonpompremmer
	(1) ibuprofen	(bij twijfel over therapietrouw: kies een selectief NSAID of een combinatiepreparaat)
verhoogd	(1) naproxen	bij voorkeur NSAID vermijden
		(1) naproxen + protonpompremmer

De combinatie selectief NSAID plus protonpompremmer kan mogelijk extra waarde hebben bij patiënten met een hoog risico op PUB's (bijvoorbeeld bij mensen met een ulcus in het verleden) [8]. Het is echter bij deze patiënten nog belangrijker om de indicatie te heroverwegen.

Veiligheid: het hart

Van den Bemt e.a. maken in hun overzichtsartikel duidelijk dat inmiddels voldoende is onderbouwd dat cardiovasculaire toxiciteit een groepseffect is van alle NSAID's (met uitzondering van naproxen). NSAID's dienen daarom terughoudend te worden voorgeschreven bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico; als gebruik ervan toch absoluut noodzakelijk is, 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.

Een punt van discussie is de interactie tussen acetylsalicylzuur en naproxen. Op basis van ex-vivo-gegevens bij gezonde vrijwilligers zou acetylsalicylzuur mogelijk minder werkzaam worden bij gelijktijdig gebruik met naproxen [9, 10]. Het is echter onduidelijk wat de klinische consequenties zijn, omdat klinische gegevens ontbreken. Hierdoor is het onzeker of de cardiovasculaire voordelen van naproxen afnemen bij mensen die cardiovasculair belast zijn, omdat acetylsalicylzuur in deze zelfde patiëntengroep misschien minder werkzaam zou zijn door de interactie tussen acetylsalicylzuur en naproxen.

Tot slot is het goed om op te merken dat er geen verschil bestaat tussen de NSAID's wat betreft het risico op het verergeren/optreden van hartfalen [2].

Veiligheid: de nieren

Normaal gesproken is de renale perfusie nauwelijks afhankelijk van de prostaglandineproductie. Wanneer er echter sprake is van een verminderd circulerend volume, en daarmee van een verminderde doorbloeding van de nier, compenseert het lichaam dit normaliter met een toegenomen prostaglandineproductie. Wanneer in deze situatie een NSAID wordt gebruikt, wordt dit compensatiemechanisme geremd, wat leidt tot verminderde nierdoorbloeding, vocht-

retentie en soms nierinsufficiëntie. COX-2-selectieve NSAID's lijken hier niet veiliger dan de traditionele NSAID's.

Conclusie: maatwerk

Wat moet je nu in de praktijk? Het lijkt erop dat maatwerk de beste oplossing is (tabel 1). Wanneer iemand geen verhoogd gastro-intestinaal of cardiaal risico heeft, zijn ibuprofen, naproxen en diclofenac de eerste keuzen. Hier is veel ervaring mee en de prijs is laag. Zodra er sprake is van een verhoogd risico op maagproblemen [4] hebben diclofenac of ibuprofen met een protonpompremmer de voorkeur; bij hartpatiënten (zoals een myocardinfarct in het verleden) is dat naproxen. Als patiënten een groot gastro-intestinaal risico hebben (bijvoorbeeld een oudere patiënt met een ulcus in het verleden), lijkt de combinatie van een selectief NSAID met een protonpompremmer een meerwaarde te hebben.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 New safety advice for diclofenac. New measures aim to minimise cardiovascular risks. London: European Medicines Agency; 2013 sep 25. [EMA/592685/2013]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/European_Commission_final_decision/WC500155819.pdf. Geraadpleegd 2014 apr 28.
- 2 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.
- 3 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 nov 18;368(9549):1771-81.
- 4 Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2003.
- 5 Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 jun 22;312(7046):1563-6.

- 6 Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 jul 17;376(9736):173-9.
- 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 Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007 mei 12;369(9573):1621-6.
- 9 Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*. 2011 mrt;63(3):850-9.
- 10 Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005 apr 19;45(8):1295-301.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR 2014;8:E1406

Identificatie risicopatiënten door apotheker leidt niet tot meer prescriptie bisfosfonaten

Sander Borgsteede

Het gebruik van glucocorticoïden is geassocieerd met versneld botverlies en een verhoogd risico op fracturen. Richtlijnen adviseren dat aan risicopatiënten (postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 70 jaar) die langdurig glucocorticoïden gebruiken, eveneens een bisfosfonaat wordt voorgeschreven. Klop e.a. onderzochten in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek of aan meer patiënten bisfosfonaten werden voorgeschreven wanneer apothekers hun huisartsen informeerden over het ontbreken van een bisfosfonaat.

In 29 Nederlandse apotheken werden de patiëntgegevens geanalyseerd en werd bepaald welke risicopatiënten het afgelopen halfjaar langdurig een glucocorticoïde gebruikten en daarbij géén bisfosfonaat kregen. Er werden 695 patiënten geïncludeerd die werden verdeeld in een controle- en een interventiegroep. De interventie bestond uit het verstrekken van de CBO-consensus en een lijst met de risicopatiënten zonder bisfosfonaat. Van apothekers werd vervolgens verwacht dat zij de huisartsen zouden informeren over het starten van een bisfosfonaat. Het aantal patiënten dat startte met een bisfosfonaat was laag (9,1%) en er was geen

verschil tussen patiënten uit de interventie- en de controle-groep – al werden er in de interventiegroep wel meer bisfosfonaten voorgeschreven aan mannen en patiënten ouder dan 70 jaar.

Helaas is onbekend wat de redenen zijn voor het lage succespercentage. Mogelijk is bewust gekozen voor het achterwege laten van bisfosfonaten, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen. Ook is het waarschijnlijk dat er betere resultaten behaald zouden zijn wanneer deze interventie gecombineerd zou zijn met bijvoorbeeld een FTO over dit onderwerp. Dit onderzoek toont het belang aan van implementatie(onderzoek) en laat zien dat een richtlijn geen garantie is voor succesvolle implementatie in de praktijk.

- Klop C, de Vries F, Vinks T, Kooij MJ, van Staa TP, Bijlsma JW, Egberts AC, Bouvy ML. Increase in prophylaxis of glucocorticoid-induced osteoporosis by pharmacist feedback: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2014 jan;25(1):385-92.

Borgsteede S. Identificatie risicopatiënten door apotheker leidt niet tot meer prescriptie bisfosfonaten. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:e1406.