

NSAID'S BIJ PATIENTEN MET RISICO VAN GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES

Indien een NSAID werkelijk noodzakelijk is bij een patiënt met risico van gastro-intestinale complicaties (o.a. gevorderde leeftijd, ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van andere geneesmiddelen die gastro-intestinale complicaties kunnen veroorzaken), worden verschillende opties voorgesteld: hetzij een COX-2-selectief NSAID (in associatie met een PPI bij zeer hoog ulcusrisico), hetzij een klassiek NSAID in associatie met een PPI, met misoprostol of met een H₂-antagonist (deze laatste in voldoende hoge dosis). De beschikbare evidentie laat niet toe een bepaalde optie naar voren te schuiven als eerste keuze, en men mag niet vergeten dat het risico door deze maatregelen niet volledig verdwijnt. Bij de keuze moet men ook rekening houden met de cardiovasculaire ongewenste effecten van de NSAID's; een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies versterkt het gegeven dat voor geen enkel NSAID cardiovasculaire ongewenste effecten zijn uit te sluiten. In ieder geval dient men de dosis van het NSAID zo laag mogelijk te houden, en de behandelingsduur te beperken.

NSAID's hebben een plaats bij het bestrijden van de symptomen van inflammatie en kunnen soms ook gebruikt worden bij pijn. De ongewenste effecten van NSAID's zijn frequent en potentieel ernstig [voor meer details, zie Folia september 2004 en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. In dit artikel worden de opties besproken om het risico van gastro-intestinale complicaties te beperken wanneer behandeling met een NSAID noodzakelijk is bij patiënten met risicofactoren voor dergelijke complicaties.

Risico van gastro-intestinale complicaties

- In hoeverre de NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac komen naar voren als NSAID's met een hoger risico van gastro-intestinale ongewenste effecten (met inbegrip van ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie), en ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's als NSAID's met een

lager risico. Voor ibuprofen kan de bevinding van een laag risico te maken hebben met het gebruik van vrij lage doses in de studies. Voor de COX-2-selectieve NSAID's lijkt men het er over eens dat het eventuele voordeel voor wat betreft het risico van ulcuscomplicaties gering is; bij patiënten die ook lage doses acetylsalicylzuur nemen in het kader van cardiovasculaire preventie, verdwijnt waarschijnlijk dit voordeel.

- Gebruik van NSAID's en aanwezigheid van *Helicobacter pylori* zijn onafhankelijke risicofactoren voor gastro-intestinale ulcera en complicaties. Bij *H. pylori*-positieve personen bij wie een behandeling met een NSAID zal worden gestart, vermindert voorafgaande *H. pylori*-eradicatie het globale risico van ulcera, althans bij patiënten zonder antecedenten van ulcus pepticum; eradicatie is daarbij waarschijnlijk even doeltreffend als louter profylactische toediening van een PPI [zie Folia april 2009]. Bij patiënten die reeds NSAID's nemen, vermindert *H.*

pylori-eradicatie het risico van NSAID-gerelateerde complicaties niet.

Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties

Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's zijn: gevorderde leeftijd (≥ 75 jaar), ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van meer dan één NSAID (met inbegrip van acetylsalicylzuur in lage dosis), gelijktijdige behandeling met anti-aggregantia, anticoagulantia, corticosteroiden of SSRI's (met inbegrip van duloxetine) [zie Folia april 2005], en waarschijnlijk ook alcoholgebruik en roken. Er zijn suggesties dat bisfosfonaten (in het bijzonder alendronaat) eveneens het risico van gastro-duodenale ongewenste effecten door NSAID's verhogen. Voor volgende geneesmiddelen zijn er aanwijzingen dat ze het risico van gastro-intestinale bloedingen verhogen, en ze moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten op NSAID's: erlotinib, bevacizumab, venlafaxine, deferaxirox, tocilizumab.

Preventie van gastro-intestinale complicaties bij NSAID-gebruik

In meerdere bronnen worden volgende opties naar voren geschoven:

- een COX-2-selectief NSAID (bij zeer hoog ulcusrisico, bv. patiënten met antecedenten van gastro-intestinale bloeding, in associatie met een protonpompinhibitor (PPI)),
- een klassiek NSAID in associatie met een PPI, misoprostol of een H₂-antagonist (dubbele dosis).

Wat is de evidentie?

- Misoprostol, H₂-antagonisten in dubbele dosis (bv. ranitidine 600 mg p.d. in 2 giften) en PPI's verminderen het risico van endoscopische maag- en duodenumulcera.

H₂-antagonisten in standaarddosis verminderen het risico van endoscopische duodenumulcera, maar niet van endoscopische maagulcera.

- Voor misoprostol (0,8 mg per dag) en PPI's is er beperkte evidentie van een beschermend effect ten opzichte van ulcuscomplicaties.
- In meerdere gerandomiseerde studies bleek gebruik van een COX-2-selectief NSAID even veilig als een associatie van een klassiek NSAID + PPI voor wat betreft het (her) optreden van ulcuscomplicaties. Er zijn geen studies waarin een associatie van een COX-2-selectief NSAID + PPI werd vergeleken met een associatie van een klassiek NSAID + PPI.
- Het is op dit ogenblik niet mogelijk om één van de bovenvermelde opties naar voren te schuiven als eerste keuze. Ongewenste effecten, vooral diarree, beperken het gebruik van misoprostol. De keuze zal o.a. ook worden bepaald door het cardiovasculaire risico van het NSAID. Inderdaad kan een (dosis-afhankelijk) risico van cardiovasculaire events (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) voor geen enkel NSAID worden uitgesloten. Dit gegeven werd recent nogmaals versterkt in een meta-analyse van gerandomiseerde studies. Naproxen kwam naar voren als het NSAID met het geringste cardiovasculaire risico. Op basis van de beschikbare gegevens en rekening houdende met de beperkingen van de gegevens, raadt de auteur van het editoriaal bij de meta-analyse aan om COX-2-selectieve NSAID's (zeker in hoge doses) en diclofenac te mijden bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Er zijn vermoedens dat ibuprofen het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur tegengaat, maar ook hier is een gelijkaardig effect voor andere NSAID's niet uit te sluiten.

- Men mag niet vergeten dat deze maatregelen het risico van ulcera met complicaties wel verminderen, maar niet volledig wegnemen.
- Enkele referenties**
- Anoniem. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire. Le Guide 2010.
 - Anoniem. Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB+PPI? *Minerva* 2007;6:132-3
 - American College of Rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American college of Rheumatology White Paper. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59:1058-73
 - Chan FKL, Lanas A, Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet* 2010;376:173-9, met editoriaal: Rahme E en Bernatsky S. NSAID's and risk of lower gastrointestinal bleeding 2010;376:146-8
 - Gotzsche PC. NSAIDs. *BMJ Clin Evid* 2007;12:1108 (Search date: december 2006)
 - Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, 36ste editie, 2009
 - Masso Gonzales EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:1592-1601
 - Rostom A, Dube C, Wells GA et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. *Cochrane Database of systematic reviews* 2002, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD002296 (geüpdatet tot mei 2009)
 - Scheiman JM en Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAID's in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clinical Therapeutics* 2010;32:667-77
 - Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Brit Med J* 2011;342:c7086, met editoriaal: Ray WA. Cardiovascular safety of NSAID's. *Brit Med J* 2011;342:c6618

Goed om te weten

LINK NAAR DE "SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT" (SKP) VIA ONZE WEBSITE

De wetenschappelijke bijsluiters (de "Samenvatting van de kenmerken van het product", SKP) kunnen op onze website (www.bcfi.be) worden geraadpleegd, door aanklikken van het symbool "blauwe gelule" ter hoogte van de verpakking bij de speciali-

teiten. Deze service kwam tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De SKP's zijn beschikbaar voor zover ze ook op de website van het FAGG beschikbaar zijn.