

Richtlijn

## NSAID-gebruik en preventie van maagschade

# Richtlijn

## NSAID-gebruik en preventie van maagschade

### Colofon

Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade  
ISBN: 90-76906-69-6

© 2003, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
Postbus 20064, 3502 LB Utrecht  
Internet: <http://www.cbo.nl>

### Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel.: (0172) 476191  
E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst (gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

**Organisatie:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

**Participerende verenigingen:**

Institute for Medical Technology Assessment

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

# Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	6
Inleiding	7
Bestaande richtlijnen	17
1 Effectiviteit van NSAID's: zijn ze alle even werkzaam?	23
2 Zijn er belangrijke verschillen in maagveiligheid tussen NSAID's?	29
3 Welke risicofactoren moeten worden overwogen bij het voorschrijven van een NSAID?	45
4 Welke middelen zijn effectief ter preventie van PUOB's door NSAID's?	59
5 Welke strategie moet worden toegepast ter preventie van maagschade door NSAID's?	69
6 Hoe te handelen wanneer tijdens NSAID-gebruik bovenbuikklachten optreden?	75

## Samenstelling van de werkgroep

- Dr. H.J. Bernelot Moens, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede, voorzitter
- Mw. drs. J.J. van Croonenborg, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- Mw. dr. M.J. Al, wetenschappelijk onderzoeker, Erasmus Universiteit, Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), Rotterdam
- Mw. dr. P.M.L.A. van den Bemt, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg
- Drs. H. Folmer, huisarts, wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht
- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Dr. J. Lourens, gastro-enteroloog, n.p.
- Dr. M.E. Numans, huisarts, Utrecht, tevens Julius Centrum UMC Utrecht
- Dr. W.J.M.J. Rutten, ziekenhuisapotheker, n.p.

## Inleiding

### Aanleiding

‘Non-steroidal anti-inflammatory drugs’ (NSAID’s) behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen. In Nederland wordt jaarlijks aan 18,8% van de bevolking (ca. 3 miljoen personen) een NSAID afgeleverd. Deze personen gebruiken dit middel gemiddeld 6 tot 7 weken per jaar. Met deze voorschriften zijn hoge kosten gemoeid: in 1998 werd € 78 - € 88 miljoen aan NSAID’s uitgegeven.<sup>1,2</sup>

In de afgelopen 30 jaar heeft de omvangrijke toepassing van NSAID’s tot veel onderzoek naar bijkomstige voor- en nadelen ervan geleid. Tot de veronderstelde voordelen behoren:

- verlaging van het risico op hart- en vaatziekten;
- een kleinere kans op het ontstaan van coloncarcinomen;
- een lager risico voor de ziekte van Alzheimer.

Tegenover deze voordelen staan bijwerkingen in de vorm van:

- verergering van bronchospasmen;
- nierfunctiestoornissen;
- gastro-intestinale problemen.

De laatste, en met name het ontstaan van maagulceratie met perforatie, bloeding en/of obstructie als gevolg, gelden als de voornaamste beperking van het gebruik van NSAID’s. De frequentie van deze bijwerkingen wordt op grond van Amerikaanse onderzoeken geschat op 100.000 ziekenhuisopnamen en 16.000 sterfgevallen per jaar.<sup>3</sup> Deze cijfers berusten echter op omstreden aannames. Voor de Nederlandse situatie is op grond van LMR-gegevens voor het jaar 2000 becijferd dat er 2.823 NSAID-gerelateerde ziekenhuisopnamen waren, waarbij 165 patiënten zijn overleden.<sup>4</sup>

Veel onderzoek werd verricht naar risicofactoren voor het ontstaan van deze bijwerkingen, en naar het effect van interventies om de kans op complicaties te verkleinen. Een scala aan interventies is onderzocht en gepropageerd, variërend van modificaties van de geneesmiddelen en hun toedieningswijze, tot toevoeging van gastroprotectieve middelen en de eradicatie van eventueel aanwezige *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-infectie. Deze interventies worden met mate toegepast; in Nederland werd in 1998/1999 bijvoorbeeld aan 23% van oudere NSAID-gebruikers een gastroprotectief middel voorgeschreven.<sup>5</sup> De totale kosten van bijwerkingen van NSAID’s en de preventie ervan voegden in een Italiaans onderzoek 58% en in de Nederlandse situatie 67% toe aan de kosten van de NSAID’s zelf.<sup>2,6</sup>

De ontwikkelingen met betrekking tot maagbescherming bij NSAID-gebruik verlopen in hoog tempo, en voor de voorschrijvende artsen is het moeilijk om een evenwichtige keuze te maken tussen de voorgestelde strategieën ter preventie van maag-darmbijwerkingen van NSAID’s.

Het royale gebruik van NSAID's met potentieel gevaarlijke bijwerkingen en als gevolg daarvan hoge maatschappelijke kosten, leidde in 1997 tot het initiatief van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO tot het ontwikkelen van deze richtlijn.

## Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van preventie van maagulceratie en gevolgen daarvan tijdens het gebruik van NSAID's. De richtlijn is geschreven voor situaties waarin op voorschrift van een arts een NSAID wordt gebruikt. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld FTO-overleg of lokale protocollen en formularia, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

## Richtlijngebruikers

Primaire doelgroep van gebruikers van de richtlijn zijn huisartsen en specialisten die NSAID's voorschrijven, alsmede (ziekenhuis)apothekers die ze afleveren.

## Definities

### NSAID's

Omdat het een richtlijn voor de Nederlandse situatie betreft, zijn alleen in ons land verkrijgbare en geregistreerde middelen beoordeeld. In *tabel A* zijn deze vermeld met de aanbevolen 'daily defined dose' (DDD) en de kosten hiervan in 2003.<sup>7</sup> Eén middel, metamizol, is weggelaten omdat het nagenoeg niet wordt gebruikt en er in de gevonden literatuur niets over wordt vermeld. Etodolac en nimesulide worden wel in de literatuur beschreven, maar zijn niet beschikbaar op de Nederlandse markt.

In deze richtlijn komt veelvuldig de term cyclo-oxygenase (COX) voor. De werking van NSAID's berust op remming van dit enzym, dat nodig is voor de omzetting van arachidonzuur in prostaglandines. De ontdekking dat COX minstens twee isovormen heeft, leidde tot het inzicht dat COX-1 een rol speelt bij maagwandbescherming en trombocytenaggregatie en dat de door COX-2 geïnduceerde prostaglandines vooral betrokken zijn bij ontstekingsreacties. Zo ontstond de hypothese dat het ontstekingsremmende en analgetische effect van NSAID's aangrijpt via de COX-2-receptor, terwijl de belangrijkste bijwerking in de tractus digestivus optreedt via remming van de COX-1-receptoren. De aantrekkelijke eenvoud van deze hypothese heeft bijgedragen aan de populariteit van NSAID's in de afgelopen jaren, die in therapeutische doses een sterkere remming van de COX-2-receptor geven dan van de COX-1-receptor. In de literatuur wordt hieraan gerefereerd als COX-2-specifiek of -selectief. De werkgroep gaat uit

van een continue schaal van remming van COX-1 tot COX-2, waarbij rekening moet worden gehouden met individuele variabiliteit en prefereert daarom de ruimere term COX-2-selectieve NSAID's voor middelen die een sterkere werking op de COX-2-receptor uitoefenen.<sup>8,9</sup> In de tekst zal de term 'conventionele NSAID's' worden gebruikt om de niet-selectieve middelen aan te duiden.

**Tabel A. In Nederland beschikbare NSAID's: Standaarddos (DDD) en prijs per maand**

Generiek	Standaarddos in mg	Merkmamen	Laagste prijs per maand (€)
aceclofenac	200	Aital <sup>®</sup> , Biofenac <sup>®</sup>	15,57
azapropazon	750	Prolixan <sup>®</sup>	10,50
celecoxib	200	Celebrex <sup>®</sup>	28,47
dexibuprofen	800	Seractil <sup>®</sup>	15,56
dexketoprofen	75	Stadium <sup>®</sup>	24,32
diclofenac	100	Voltaren <sup>®</sup>	8,20
diclofenac/misoprostol	2 tabletten (100mg diclofenac)	Arthrotec 50 <sup>®</sup>	18,72
diflunisal	750	Dolocid <sup>®</sup>	9,69
fenylbutazon	300	Butazolidine <sup>®</sup>	3,62
flurbiprofen	200	Froben <sup>®</sup>	12,86
ibuprofen	1.200	Brufen <sup>®</sup> , Nurofen <sup>®</sup> , Advil <sup>®</sup> , Ibosure <sup>®</sup> , Actifen <sup>®</sup> , Zafen <sup>®</sup>	6,91
indometacine	100	Indocid <sup>®</sup>	3,78
ketoprofen	150	Oscorel <sup>®</sup> ; Orudis <sup>®</sup>	10,13
meloxicam	15	Movicox <sup>®</sup>	15,56
naproxen	1.000	Mebutan <sup>®</sup>	13,94
naproxen	550	Naprosyne <sup>®</sup> , Naprocoat <sup>®</sup> , Aleve <sup>®</sup> , Femex <sup>®</sup> , Naprovite <sup>®</sup> , Nycopren <sup>®</sup>	8,86
piroxicam	20	Feldene <sup>®</sup> , Brexine <sup>®</sup>	8,98
rofecoxib	12,5	Vioxx <sup>®</sup>	31,12
sulindac	400	Clinoril <sup>®</sup>	14,80
tenoxicam	20	Tilcotil <sup>®</sup>	15,57
tiaprofeenzuur	600	Surgam <sup>®</sup>	15,57
tolfenaminezuur	300	Rociclyn <sup>®</sup>	15,55

Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas* 2003

## Maagschade

Onder maagschade wordt in deze richtlijn objectief aantoonbare schade aan de maag bedoeld. Veel patiënten ervaren bovenbuikklachten, vaak aangeduid als dyspeptische klachten, tijdens inname van NSAID's. Er is een beperkte relatie tussen deze klachten en het optreden van objectieve afwijkingen die variëren van oppervlakkige ulceratie tot evidente ernstige maagulcera met perforatie, obstructie en/of bloeding: veelal afgekort als PUB, POB of PUOB. Er is discussie over de prognostische betekenis van een aangetoonde oppervlakkige ulceratie met betrekking tot de 'harde' klinische eindpunten. Bij de beoordeling heeft de werkgroep de studies met klinische eindpunten het zwaarst laten wegen. Aan de veelal kortere studies met endoscopie als eindpunt is minder gewicht toegekend.

De in Nederland gebruikte middelen ter preventie of behandeling van maagulcera worden vermeld in *tabel B*.

**Tabel B. In Nederland beschikbare maagzuurremmers: standaarddosering (DDD) en prijs per maand**

Generiek	Standaarddosering in mg	Merknamen	Laagste prijs per maand (€)
algeldraat	10 tab.	Antagel <sup>®</sup> , Maalox <sup>®</sup> , Regla-PH <sup>®</sup>	18,60
sucralfaat	4.000mg	Ulcogant <sup>®</sup>	29,66
cimetidine	800mg	Tagamet <sup>®</sup>	21,00
famotidine	40mg	Pepcidin <sup>®</sup>	28,17
ranitidine	300mg	Zantac <sup>®</sup>	19,23
esomeprazol	20mg	Nexium <sup>®</sup>	41,76
omeprazol	20mg	Losec <sup>®</sup>	36,56
lansoprazol	30mg	Prezal <sup>®</sup>	42,66
pantoprazol	40mg	Pantozol <sup>®</sup>	42,26
rabeprazol	20mg	Pariet <sup>®</sup>	37,84
misoprostol	800mcg	Cytotec <sup>®</sup>	33,38
misoprostol (prijsverschil combinatiepreparaat met diclofenac 150mg/dag)	600mcg	Arthrotec 50 <sup>®</sup>	15,78

Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas 2003*

## Probleemomschrijving en uitgangsvragen

NSAID's worden toegepast voor pijnklachten van het bewegingsapparaat, maar ook voor koliekpijn, postoperatieve pijn en na tandheelkundige ingrepen. Bij de bestrijding van pijn geldt paracetamol als middel van eerste keuze, vanwege de gunstige verhouding van effectiviteit en toxiciteit, en de relatief lage kosten. In deze richtlijn zal niet worden ingegaan op de vraag wanneer een NSAID in plaats van paracetamol moet worden voorgeschreven. Als uitgangspunt wordt gehanteerd dat NSAID's worden toegepast als paracetamol onvoldoende werkzaam is. Dat NSAID's maagulceratie kunnen veroorzaken is in een zeer groot aantal studies aangetoond.

Na een strikte selectie uit 4.881 publicaties betreffende NSAID's berekenden Ofman et al. samengestelde odds ratio's van 3,0 en 5,36 voor het optreden van PUB op basis van respectievelijk case-control-studies en placebogecontroleerde klinische studies.<sup>10</sup> Centraal in deze richtlijn staat de vraag wat de beste wijze is om NSAID's toe te passen met een zo klein mogelijke kans op complicaties in de vorm van PUOB's. Het gaat dus om een afweging van effectiviteit tegen toxiciteit, zowel voor de middelen zelf als voor de methoden die worden toegepast om toxiciteit te voorkomen.

De odds ratio's voor het starten van gastroprotectieve medicatie en hospitalisatie tijdens NSAID-gebruik vergeleken met controles bedragen respectievelijk 6,6 en 5,0.<sup>2</sup> Onder reumatoïde artritis(RA)-patiënten, door reumatologen behandeld, bleek de incidentie van klinisch manifeste maagulcera relatief laag (1,3%) in vergelijking met buitenlandse onderzoeken (2-5%).<sup>11</sup> Men suggereerde, dat dit zou kunnen worden verklaard door de toepassing van preventieve strategieën door specialisten met dagelijkse ervaring in het voorschrijven van NSAID's.

Tijdens het ontwikkelen van de richtlijn is getracht met behulp van systematisch literatuuronderzoek een antwoord te vinden op de volgende deelvragen:

1. Zijn alle NSAID's even werkzaam?
2. Zijn er belangrijke verschillen in maagveiligheid tussen NSAID's?
3. Welke risicofactoren moeten worden overwogen bij het voorschrijven van een NSAID?
4. Welke middelen zijn effectief ter preventie van PUOB's door NSAID's?

Vervolgens zijn op basis van deze deelvragen de volgende vragen beantwoord:

5. Welke strategie moet worden toegepast ter preventie van maagschade door NSAID's?
6. Hoe moet men handelen indien een patiënt NSAID's gebruikt en maagklachten krijgt?

## Beperkingen bij deze richtlijn

De hoeveelheid informatie over de effecten van NSAID's en hun relatie met preëxistente aandoeningen en andere medicamenten is groot. De werkgroep heeft zich daarom bewust beperkt tot de gestelde vraag, namelijk hoe moet worden omgegaan met NSAID's in het licht van complicaties van de kant van de maag. Natuurlijk zijn er in de praktijk meer overwegingen. Zo is de respons op een NSAID variabel, wellicht onder invloed van interindividuele variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek.<sup>12,13</sup> Daarnaast dwingen nevenbestaande darmziekte, hart- en/of vaatziekte, nierfunctiestoornis of gebruik van bloedverdünnende middelen tot zorgvuldige afwegingen bij de keuze en dosering van NSAID's. Desondanks hoopt de werkgroep met deze richtlijn een houvast te bieden dat onafhankelijk van de genoemde variatie en overige bijwerkingen kan worden gebruikt.

Deze beperking tot maagklachten brengt ook met zich mee, dat alleen gebruik van NSAID's langer dan een week en langs orale weg in beschouwing is genomen. Over de effecten van chronische rectale toediening is weinig bekend, maar op farmacologische gronden moet rekening worden gehouden met dezelfde effecten als na orale toediening. De werkgroep gaat ervan uit dat absorptie bij toediening van NSAID's op de huid te gering is om maagulceratie te veroorzaken.

### Samenstelling werkgroep

In 1997 heeft het CBO een werkgroep van huisartsen, ziekenhuisapothekers, reumatologen en gastro-enterologen samengesteld. Omdat naar verwachting kosten-batenafwegingen de te maken keuzen mede beïnvloeden, is de werkgroep versterkt met deskundigheid op dit gebied, vanuit het iMTA te Rotterdam.

Leden van de werkgroep werden via de betreffende wetenschappelijke verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp. Zij ontvingen geen vergoeding voor deze diensten en waren niet verbonden aan mogelijk belanghebbende partijen.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende beroepsgroepen. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Geen van de werkgroepleden heeft een relatie met een farmaceutisch bedrijf, die onafhankelijke beoordeling zou kunnen beïnvloeden.

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende vier jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Om twee redenen namen de activiteiten van deze werkgroep meer tijd in beslag dan was gepland. Ten eerste stond aanvankelijk als nevendoeel het gebruik van elektronische communicatie via een speciaal voor richtlijnontwikkeling ontworpen website voor ogen. Dit bleek geen succes, met name omdat het persoonlijk contact en overleg in het proces van richtlijnontwikkeling onmisbaar bleek. Ook waren voor 1999 de internetfaciliteiten voor veel gebruikers nog relatief traag. Overigens heeft de werkgroep wel intensief gebruikgemaakt van e-mail en internet voor onderlinge communicatie en het opzoeken van de benodigde informatie.

De tweede oorzaak van de vertraging bij het tot stand komen van deze richtlijn is de snelle verandering van mogelijkheden en kennis op het terrein van NSAID-gebruik en maagklachten in de jaren 1998-2001. Met name de introductie in Nederland van nieuwe COX-2-specifieke middelen en de uitkomsten van lopende onderzoeken naar de betekenis van *H. pylori* werden dermate belangrijk geacht, dat deze beter konden worden afgewacht. Overigens volgen nieuwe ontwikkelingen elkaar in hoog tempo op en zal deze richtlijn wellicht binnen een of twee jaar moeten worden bijgesteld.<sup>14</sup>

De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die op de landelijke richtlijnbijeenkomst op 27 september 2002 aan de relevante (beroeps)groepen is aangeboden.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 1990 en mei 2002 in Medline, Cochrane en Embase databases. Bij een aantal uitgangsvragen is ook gezocht naar literatuur voor 1990. Alleen humane studies in de Nederlandse of Engelse taal zijn geselecteerd. De belangrijkste trefwoorden gebruikt in verschillende zoekacties, zijn: NSAID, 'non steroidal', 'anti-inflammatory-agents-non-steroidal', 'cyclo-oxygenase', 'rofecoxib', 'celecoxib', 'meloxicam', 'nabumetone', 'risk factors', 'toxicity', 'perforation', 'peptic ulcer', 'stomach ulcer', 'gastrointestinal bleeding', 'stomach bleeding', 'peptic ulcer bleeding', 'gastrointestinal hemorrhage', 'adverse effect', 'omeprazole', 'pantoprazole', 'lansoprazole', 'rabeprazole', 'misoprostol', 'ranitidine', 'cimetidine', 'famotidine', 'nizatidine'. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen aangaande NSAID-gebruik en maagschade geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling zoals beschreven in *tabel C* gebruikt.

*Tabel C. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijs*

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### Niveau van bewijs van de conclusies

1.	een systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2.	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3.	een onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4.	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving van de verschillende artikelen vindt u terug onder het kopje ‘Wetenschappelijke onderbouwing’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘Conclusie’. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘Overige overwegingen’. De ‘Aanbeveling’ is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn en biedt ruimte voor een efficiënte discussie. Overigens is bij het opstellen van deze richtlijn gebleken dat nagenoeg alle gevonden primaire publicaties berusten op door de industrie gesponsord geneesmiddelonderzoek. Het gevaar van publicatiebias is dus aanwezig.<sup>15</sup> Hoe voorzichtig men dient te zijn bij het beoordelen van geneesmiddelonderzoek werd geïllustreerd door de discussie rond de voor deze richtlijn belangrijke CLASS-studie.<sup>16</sup> Het weglaten van relevante informatie kan van wezenlijk belang zijn en is zeer moeilijk controleerbaar met de door de werkgroep gehanteerde methoden. Echter, bij het ontbreken van voldoende onafhankelijke bronnen zijn er geen betere bewijzen gevonden dan de in deze richtlijn vermelde onderzoeken.

### Kostenoverwegingen

Door toenemende aandacht voor kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. De beoogde effecten van het medisch handelen blijven echter het belangrijkste criterium voor kwaliteit. Omdat bij de onderhavige problematiek landelijk hoge totale kosten voor NSAID's gepaard gaan met eveneens hoge kosten voor geneesmiddelen ter bestrijding van hun bijwerkingen, meenden de betrokken beroepsverenigingen dat kosten een additionele overweging behoren te zijn in deze richtlijn. De werkgroep heeft er voor gekozen geen expliciete kosteneffectiviteitsstudie te verrichten. Dit is vooral ingegeven door het feit dat de uitkomsten van dergelijke studies op het terrein van preventie gevoelig zijn voor de prijsverschillen van de initiële behandeling. Daardoor leiden kleine wijzigingen in de kosten van medicatie tot grote gevolgen wat betreft de rangordening in termen van kosteneffectiviteit. Vanuit dit oogpunt is het verstandiger kosten en effecten los van elkaar mee te wegen in de richtlijn. Daar komt bij dat de reductie van maagschade, ten opzichte van conventionele NSAID's, ongeveer gelijk is voor de belangrijkste strategieën. Dit betekent dat voor deze behandelopties de besparingen ten gevolge van het vermijden van maagschade ook gelijkwaardig zullen zijn en een keuze tussen deze drie opties – naast overwegingen zoals gebruiksgemak en ervaring – bepaald kan worden door kosten van de medicatie zelf.

### Implementatie en indicatorontwikkeling

De richtlijn wordt verspreid via de betrokken wetenschappelijke verenigingen van huisartsen, ziekenhuisapothekers, gastro-enterologen en reumatologen. Daarnaast zal een samenvatting van

de richtlijn worden gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. De richtlijn is tevens beschikbaar op de website van het CBO (www.cbo.nl). Door de werkgroep zijn geen concrete plannen voor meting van het effect ervan ontwikkeld. Gehoopt wordt dat deze richtlijn na publicatie via de daartoe geëigende kanalen de doelgroepen zal bereiken. Indicator van een gewenst effect zouden daling van het aantal opnamen en/of overlijden ten gevolge van maagschade door NSAID's kunnen zijn. Het PHARMO-systeem, dat van één miljoen personen het gebruik van geneesmiddelen en ziekenhuisopnamen volgt, leent zich wellicht voor het schatten van de effecten van de invoering van deze richtlijn.<sup>2,4</sup> Daarnaast zullen farmaceutische kengetallen wellicht verschuivingen in de voorschrijfpatronen laten zien. Omdat er echter meerdere ontwikkelingen gelijktijdig gaande zijn, zal het niet mogelijk zijn om veranderingen met zekerheid aan het publiceren van deze richtlijn te koppelen.

### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### Herziening

Gezien de snelheid van de ontwikkelingen op dit terrein beveelt de werkgroep aan de geldigheid van de richtlijn ten minste eens per twee jaar te herzien. Zonodig dient hiervoor een nieuwe werkgroep te worden geïnstalleerd. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.



## Bestaande richtlijnen

Als hulp bij het schrijven van deze richtlijn zijn bestaande richtlijnen over dit onderwerp en aanverwante problemen beoordeeld. Naast de ons bekende Nederlandse richtlijnen is gezocht in de hiervoor genoemde databases met onder meer de zoektermen ‘non-steroidal’ (en varianten), ‘guideline’ en ‘recommendation’. Ook is gezocht op websites van wetenschappelijke verenigingen en richtlijninstellingen. Alleen na 1995 gepubliceerde richtlijnen zijn opgenomen, in geval van wijzigingen alleen de laatste versie.

De gevonden richtlijnen, gedragen door wetenschappelijke verenigingen of (semi-)overheidsinstellingen kunnen worden verdeeld in de volgende categorieën:

1. Richtlijnen over NSAID's en maagklachten.
2. Richtlijnen betreffende bepaalde NSAID's.
3. Richtlijnen betreffende aandoeningen waarvoor veelvuldig NSAID's worden voorgeschreven.

### 1. Richtlijnen over NSAID's en maagklachten

In Nederland is in de NHG-Standaard ‘Maagklachten’ zowel in 1993 als bij de revisie in 1996 een korte richtlijn voor maagklachten bij NSAID-gebruik beschreven voor huisartsen.<sup>17</sup> Hierin wordt aanbevolen bij klachten het NSAID-gebruik te staken en te volstaan met paracetamol. Als niet gestaakt kan worden, wordt geadviseerd het NSAID met een H<sub>2</sub>-receptorantagonist te combineren, om aldus ulcera duodeni te verminderen. Toevoeging van misoprostol wordt voorbehouden in geval van noodzakelijk NSAID-gebruik bij risicogroepen (>75 jaar, een voorgeschiedenis van ulcus, bloeding of hart- en vaatziekte). Omtrent het effect van toevoeging van protonpompremmers was in 1996 nog onvoldoende bekend. De NHG-Standaard ‘Maagklachten’ wordt in 2002 geactualiseerd en verschijnt simultaan aan de CBO-richtlijn ‘Maagklachten’ en deze richtlijn met een ‘Landelijke Transmurale Afspraak’.

Een Canadese groep experts formuleerde in 1996 een evidence-based aanbeveling voor gebruik van NSAID's met bijzondere aandacht voor het vermijden van maagcomplicaties.<sup>18</sup> Men concludeert dat zwakke remmers van COX-1 veiliger kunnen zijn, adviseert eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met eerdere gastro- of duodenale ulcera en toevoeging van misoprostol bij patiënten met een verhoogd risico op maagulceratie. Ook bij combinatie van NSAID's met coumarines wordt misoprostol aanbevolen met als alternatief een NSAID dat geen trombocyt-aggregatieremming geeft. Het gebruik van protonpompremmers wordt niet genoemd of aanbevolen.

Een ad hoc commissie van het ‘American College for Gastroenterology’ beveelt in de eerste plaats profylaxe met misoprostol aan bij patiënten die NSAID's gebruiken en een verhoogd risico op complicaties hebben.<sup>19</sup> Als alternatief worden protonpompremmers genoemd. H<sub>2</sub>-receptor-

antagonisten worden uitdrukkelijk niet aanbevolen. Als risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties worden genoemd:

- eerder ulcus of bloeding;
- leeftijd boven 60 jaar;
- hoge dosering NSAID;
- gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of anticoagulantia.

De plaats van COX-2-selectieve NSAID's wordt niet nauwkeurig omschreven. De werkwijze bij het opstellen van deze richtlijn, noch mogelijke banden met farmaceutische bedrijven worden vermeld.

## 2. Richtlijnen betreffende bepaalde NSAID's

De 'North of England NSAID Guideline Development Group' heeft een omvangrijke en op systematisch literatuuronderzoek gebaseerde richtlijn geformuleerd.<sup>20</sup> Naast paracetamol als eerste analgeticum adviseert men ibuprofen 1.200mg per dag, met de toevoeging dat dit middel in hogere dosering waarschijnlijk niet veiliger is dan andere NSAID's. Wat betreft maagveiligheid adviseert men de risico's met patiënten te bespreken bij de start van een NSAID en minstens elke zes maanden de noodzaak om een NSAID te continueren te heroverwegen. Bij dyspeptische symptomen tijdens NSAID-therapie worden maagzuurremmende middelen aanbevolen. Bij patiënten met een verhoogd risico op maagulceratie (niet nader gedefinieerd) wordt profylaxe met misoprostol of een protonpompremmer als 'mogelijk kosteneffectief' beschouwd, met de opmerking dat meer bewijs wenselijk is.

In het Verenigd Koninkrijk is door een onafhankelijke commissie van de NHS een richtlijn betreffende het gebruik van COX-2-selectieve NSAID's geschreven.<sup>21</sup> Men beveelt het gebruik van COX-2-selectieve in plaats van niet-selectieve middelen aan voor patiënten met een verhoogd risico. Als verhoogd risico worden vermeld: leeftijd boven 65 jaar en ernstige comorbiditeit en verder de onder 1 genoemde risicofactoren. Expliciet wordt gesteld dat er geen bewijs is voor het nut van gastroprotectieve middelen naast COX-2-selectieve NSAID's.

Hoewel geen richtlijn, verscheen in Nederland een publicatie betreffende de plaats van COX-2-selectieve NSAID's.<sup>22</sup> De auteurs, allen reumatoloog, bevelen 'COXIB's' aan voor patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale toxiciteit, met als tweede keuze het gebruik van een niet-selectief middel in combinatie met misoprostol of een protonpompremmer. Deze aanbeveling riep discussie op.<sup>23</sup>

## 3. Richtlijnen betreffende aandoeningen waarvoor veelvuldig NSAID's worden voorgeschreven

In Nederland verscheen in 2002 de herziene NHG-Standaard 'Reumatoïde artritis', waarin aan huisartsen het advies wordt gegeven met een beperkte groep NSAID's proberen uit te komen. De voorkeur gaat uit naar ibuprofen, diclofenac en naproxen.

Als risicofactoren voor het optreden van gastro-intestinale complicaties van NSAID's bij patiënten met reumatoïde artritis gelden een hogere leeftijd (in de praktijk vanaf 70 jaar), een ulcus, perforatie of gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis en gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, acetylsalicylzuur of corticosteroiden.

Ter vermindering van de kans op gastro-intestinale complicaties kan bij aanwezigheid van een verhoogd risico voor de maag, worden overwogen een NSAID te combineren met een protonpompremmer, misoprostol of een hooggedoseerde H<sub>2</sub>-antagonist, of worden overgegaan op één van de COX 2-selectieve NSAID's. Men merkt op dat met de laatstgenoemde middelen nog betrekkelijk weinig ervaring bestaat, en dat weinig bekend is over langetermijneffecten en mogelijk ernstige bijwerkingen.<sup>24</sup>

Zowel in de Verenigde Staten als in Europa verschenen richtlijnen voor behandeling van artrose.<sup>25,26</sup> In beide richtlijnen is een paragraaf betreffende de toepassing van NSAID's opgenomen. De Europese richtlijn is gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek (gestructureerd bewijs) door 23 experts uit 12 landen; de Amerikaanse richtlijn op consensus van vier experts, die allen banden hebben met meerdere farmaceutische bedrijven. In beide publicaties wordt paracetamol als eerste keuze aanbevolen. In de Europese richtlijn, gebaseerd op gegevens tot 1998, wordt geen advies betreffende het type NSAID en het vermijden van toxiciteit vermeld. In de Amerikaanse richtlijn wordt aandacht besteed aan slechts twee COX-2-selectieve NSAID's, die worden aanbevolen voor alle patiënten. Indien er geen verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties bestaat wordt de mogelijkheid om een niet-selectief NSAID te gebruiken wel open gelaten, mits in lage dosering. Daarnaast wordt de combinatie van niet-selectieve NSAID's met misoprostol of met een protonpompremmer vermeld. Beide richtlijnen vormden aanleiding tot discussie.<sup>27-31</sup>

In de richtlijn van de American College for Rheumatology voor de behandeling van reumatoïde artritis wordt een paragraaf aan NSAID's gewijd.<sup>32</sup> Bij patiënten zonder verhoogd risico wordt een conventioneel NSAID als eerste keuze geadviseerd, vanwege de lagere kosten in vergelijking met COX-2-selectieve middelen. Wanneer sprake is van een verhoogd risico op maagschade, naast de bekende risicofactoren wordt een leeftijd boven 75 jaar genoemd, worden zonder voorkeur als mogelijke preventieve strategieën genoemd:

- gebruik van een lage dosis prednisolon of paracetamol in plaats van een NSAID;
  - een hoogselectief COX-2 remmend middel;
  - toevoeging van hoge dosis H<sub>2</sub>-receptorantagonist, misoprostol of een protonpompremmer.
- Wanneer dyspeptische klachten optreden wordt het routinematig gebruik van een lage dosis H<sub>2</sub>-receptorantagonisten afgeraden vanwege een gerapporteerd verhoogd risico op ulcera door het maskeren van symptomen.<sup>33</sup>

In een Franse richtlijn betreffende behandeling van spondylitis ankylopoetica wordt op grond van 26 vergelijkende onderzoeken bij patiënten met deze ziekte geconcludeerd dat indometacine en fenylbutazon mogelijk effectiever zijn dan andere NSAID's. De verschillen zijn echter gering en er werd geen vergelijking gemaakt op basis van bijwerkingen. Ten tijde van de opstelling van deze richtlijn waren nog onvoldoende gegevens over COX-2-selectieve middelen beschikbaar.<sup>34</sup>

## Conclusie

Bestaande aanbevelingen van experts en richtlijnen stemmen grotendeels overeen wat betreft het advies om, indien een NSAID wordt voorgeschreven, vooraf na te gaan of er risicofactoren zijn. Over de risicofactoren bestaat merendeels overeenstemming, hoewel bijvoorbeeld het afkappunt qua leeftijd varieert van 60 tot 75 jaar. Indien risicofactoren aanwezig zijn wordt aanbevolen preventieve maatregelen te nemen, maar de wijze waarop dat moet gebeuren is niet eensluidend: sommigen pleiten voor gastroprotectiva, anderen voor COX-2-selectieve middelen of geven geen voorkeur aan.

Ook indien er geen risicofactoren zijn verschillen de aanbevelingen, waarbij met name de positie van COX-2-selectieve middelen nog niet vaststaat.

## Literatuur

1. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Pijnstillers. 1999. Pharmaceutisch Weekblad 1-10-1999.
2. Herings RM, Klungel OH. An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in The Netherlands. *PharmacoEconomics* 2001;19(6):655-65.
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340(24):1888-99.
4. Panneman M, Herings RM. Kengetallen NSAID-gerelateerde gastro-intestinale morbiditeit en mortaliteit. Utrecht: PHARMO Institute;2001.
5. Dijk KN van, Huurde K ter, Vries CS de, Berg PB van den, Brouwers JB, Jong-van den Berg LT de. Prescribing of gastroprotective drugs among elderly NSAID users in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2002;24(3):100-3.
6. Sturkenboom MC, Romano F, Simon G, Correa-Leite ML, Villa M, Nicolosi A, et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. *Arthritis Rheum* 2002;47(2):132-40.
7. Prostaglandinesynthetaseremmers in: Farmacotherapeutisch Kompas Amstelveen: College voor Zorgvoorzieningen 2002;958-63.
8. Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000;356(9239):1373-4.
9. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433-42.
10. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 2002;29(4):804-12.
11. Steen KS, Lems WF, Aertsen J, Bezemer D, Dijkmans BA. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):443-7.
12. Day RO, Graham GG, Williams KM, Brooks PM. Variability in response to NSAIDs. Fact or fiction? *Drugs* 1988;36(6):643-51.
13. Day RO. Variability in response to NSAIDs: what progress? *Agents Actions Suppl* 1993;44:3-6.
14. Skelly MM, Hawkey CJ. Potential alternatives to COX 2 inhibitors. *BMJ* 2002;324:1289-90.
15. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154(2):157-63.
16. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
17. Numans ME, Wit NJ de, Geerdes RH, Muris JW, Starmans R, Postema PJ, et al. NHG-Standaard Maagklachten. *Huisarts Wet* 1996;39(12):565-77.
18. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowych W, Huang SH, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ* 1996;155(1):77-88.
19. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2037-46.
20. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 1998;317:526-30.
21. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London: NHS 2001;1-14.
22. Lems WF, Laar MA van de, Bijlsma JW. Veiligheid van specifieke cyclo-oxygenase-2-remmers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(22):1044-7.
23. Swaak AJ, Theunissen DJ. Veiligheid van specifieke cyclo-oxygenase-2-remmers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(30):1476-7.
24. Lagro HAHM, Bosch WJHM van den, Bohnen AM, Boogaard H van de, Fliweert S, Wiersma Tj. NHG-Standaard Reumatoïde artritis. *Huisarts Wet* 2002;45:534-43.
25. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):936-44.
26. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
27. Brandt KD. A critique of the 2000 update of the American College of Rheumatology recommendations for management of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2451-5.
28. Dart RC, Kuffner EK. Use of acetaminophen in alcoholic patients: comment on the 2000 update of the American College of Rheumatology recommendations for management of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2449.
29. Lynch JM, Fox TM. Use of acetaminophen in the treatment of osteoarthritis in patients with liver disease: comment on the 2000 update of the American College of Rheumatology recommendations for management of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2448-9.
30. Dieppe PA. Concerns about the methodology used in developing the 2000 update of the American College of Rheumatology recommendations for management of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2450-1.
31. Jawad AS. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):540.
32. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
33. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156(14):1530-6.
34. Toussiroit E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56(2):225-40.

## Hoofdstuk 1

# Effectiviteit van NSAID's: zijn ze alle even werkzaam?

## Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn veel 'randomised clinical trials' (RCT's), waarin de werkzaamheid van NSAID's onderling is vergeleken. Als belangrijkste uitkomstmaat wordt pijn gehanteerd, soms kwaliteit van leven. Deze zijn uitgevoerd bij artrose (Osteoarthritis: OA), reumatoïde artritis (RA) en ook bij postoperatieve pijn, schouder- en rugpijn en tandheelkundige ingrepen. Bij ieder van deze indicaties blijken NSAID's effectiever dan placebo, en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Deze bevindingen werden bevestigd door middel van enkele meta-analyses. Gezien de enorme hoeveelheid onderzoeken met NSAID's is bij de selectie van literatuur voor deze vraag voor conventionele NSAID's alleen naar systematische reviews en meta-analyses gezocht. Voor de NSAID's met veronderstelde selectieve COX-2-remming (nabumetone, meloxicam, celecoxib en rofecoxib) is naar individuele RCT's met gegevens over effectiviteit gezocht.<sup>1-6</sup> De studies en de mate van bewijs zijn weergegeven in *tabel 1*. Dubbelblinde vergelijkingen tussen COX-2-selectieve en conventionele NSAID's laten ook geen relevante verschillen in effectiviteit zien. In één studie werd een gering verschil tussen rofecoxib 25mg en celecoxib 200mg gerapporteerd, maar was er geen verschil tussen celecoxib 200mg en rofecoxib 12,5mg.<sup>7</sup> De verschillen die zijn beschreven kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven.

## Conclusie

Niveau 1	Er zijn geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen NSAID's aangetoond.
	A1 Zie tabel 1 <sup>1,3,4</sup> (voor de conventionele NSAID's en de vergelijking tussen COX-2-selectieve en conventionele NSAID's)
	A2 Zie tabel 1 <sup>7-32</sup> (voor COX-2-selectieve NSAID's)

### Overige overwegingen

De effectiviteit van NSAID's is dosisafhankelijk. In de praktijk wordt gestreefd naar de laagste effectieve dosis. Patiënten kunnen verschillen wat betreft de reactie op en acceptatie van een NSAID. Er kan daarbij zowel sprake zijn van als onvoldoende ervaren werkzaamheid als van gastro-intestinaal ongemak dat meestal als dyspepsie wordt benoemd. Bij de keuze van een NSAID zal, gezien het ontbreken van objectief meetbare relevante onderlinge verschillen in effectiviteit, de subjectieve beleving van de patiënt over effectiviteit de keuze mede bepalen. Daarnaast moeten doseringsgemak en de daarmee te verwachten therapietrouw worden meegewogen in de keuze van het middel, afgestemd op de wensen en mogelijkheden van de individuele patiënt.

### Aanbeveling

De primaire keuze van een NSAID wordt niet gebaseerd op verschillen in effectiviteit.

Tabel 1. Studies waarin de effectiviteit van verschillende NSAID's is vergeleken. Voor conventionele NSAID's betreft het uitsluitend meta-analyses en systematische reviews, voor COX-2-selectieve middelen zijn ook recente RCT's beoordeeld

Eerste auteur	Soort studie	Patiënten populatie	Middelen/ dososis in mg	Verschuif in effectiviteit (pijn of levenskwaliteit)	Mate van bewijs	Sponsoring
Towheed 2000	systematische review	OA heup	diverse, 39 studies	geen relevante verschillen	A1	nee
Towheed 1997	systematische review	OA knie	diverse, 45 studies, waaronder meerdere zwakke studies	etodolac soms effectiever dan andere NSAID's	B	nee
van Tulder 2000	systematische review	lage ruggen	diverse, 51 studies	geen	A1	nee
van der Windt 1995	systematische review	schouderpijn	diverse, 14 studies die NSAID's vergelijken	geen	A1	nee
Watson 2000	systematische review	OA knie	diverse, 16 studies, waaronder meerdere zwakke studies	kleine verschillen, die deels toe te schrijven zijn aan dosering	B	nee
Riedemann 1993	meta-analyse studies tenoxicam	OA	tenoxicam, piroxicam, diclofenac, indometacine	geen relevante verschillen, niet systematisch	B	waarschijnlijk wel
Geba 2002	RCT	OA knie	rofecoxib 25 celecoxib 200	minimaal, deels toe te schrijven aan dosering	A2	ja
Acevedo 2001	RCT	OA	rofecoxib 12,5 diclofenac 100	geen	A2	ja
Bensen 1999	RCT	OA knie	celecoxib (100-400) naproxen 1.000	geen	A2	gedeeltelijk
Bombardier 2000	RCT (VIGOR)	RA	rofecoxib 50 naproxen 1.000	geen	A2	ja
Cannon 2000	RCT	OA	rofecoxib 12,5-25 diclofenac 150	geen	A2	ja
Day 2000	RCT	OA	rofecoxib 12,5-25 ibuprofen 2.400	geen	A2	ja
Dougados 2001	RCT	AS	ketoprofen 200 celecoxib 200	geen	A2	gedeeltelijk
Dreiser 2001	RCT	ischias	meloxicam 7,5 en 15 diclofenac 150	geen	A2	ja
Emery 1999	RCT	RA	celecoxib 400 diclofenac 150	geen	A2	ja

Tabel 1. vervolg

Eerste auteur	Soort studie	Patiënten populatie	Middelen/ diagnos in mg	Verschil in effectiviteit (pijn of levenskwaliteit)	Mate van bewijs	Sponsoring
Goldstein 2001 <sup>16</sup>	RCT	OA en RA	naproxen 1.000 celecoxib 400	geen	A2	ja
Krug 2000 <sup>17</sup>	RCT	RA	nabumetone 2.000 naproxen 1.000	geen	A2	ja
McKenna 2001 <sup>18</sup>	RCT	OA	celecoxib 200 diclofenac 150	geen	A2	ja
McKenna 2001 <sup>19</sup>	RCT	OA	celecoxib 200 rofecoxib 25	geen	A2	ja
Morgan 2001 <sup>20</sup>	RCT	OA	nabumetone 1.000-2.000 diclofenac 100-150	geen	A2	ja
Saag 2000 <sup>21</sup>	2 RCT's	OA	rofecoxib 12,5-25 ibuprofen 2400, diclofenac 150	geen	A2	ja
Scott 2000 <sup>22</sup>	2 RCT's	OA	nabumetone 1.500-2.000 diclofenac 100, piroxicam 20-30	geen	A2	ja
Simon 1999 <sup>23</sup>	RCT	RA	celecoxib 200-400 naproxen 1.000	geen	A2	ja
Truitt 2001 <sup>24</sup>	RCT	OA, >80 jaar	rofecoxib 12,5-25 nabumetone 1,500	geen	A2	ja
Yocum 2000 <sup>25</sup>	RCT	OA	meloxicam 3,75-15 diclofenac 100	geen	A2	ja
Zhao 1999 <sup>26</sup>	RCT; overlap met Simon <sup>18</sup>	OA knie	celecoxib 100-400 naproxen 1.000	geen (QoL)	A2	ja
Laine 1999 <sup>27</sup>	RCT	OA	rofecoxib 50 ibuprofen 2.400	geen	A2	ja
Cha 2001 <sup>28</sup>	RCT, single blind	OA knie	naproxen 1.000 nabumetone 1.000	geen relevante verschillen	A2	ja
Vidal 2001 <sup>29</sup>	RCT, 14 dagen	schouderpijn	meloxicam 15 piroxicam 20	geen	A2	ja
Valat 2001 <sup>30</sup>	RCT	OA LWK	meloxicam 7,5 diclofenac 100	geen	A2	ja
Furst 2002 <sup>31</sup>	RCT	RA	meloxicam 7,5 en 22,5 diclofenac 150	geen	A2	ja
Barner 1996 <sup>22</sup>	review van 5 RCT's met meloxicam	OA, RA	meloxicam (7,5-15), piroxicam 20, diclofenac 100, naproxen 750	geen	B (geen systematische review)	ja

RCT = randomised controlled trial; RA = reumatoïde artritis; OA = osteoarthritis (arthrose); LWK = lumbale wervelkolom; QoL = Quality of Life

## Literatuur

- Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000517.
- Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(5):755-70.
- Tulder MW van, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000396.
- Windt DA van der, Heijden GJ van der, Scholten RJ, Koes BW, Bouter LM. The efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for shoulder complaints. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 1995;48(5):691-704.
- Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000142.
- Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, Torrance GW, Tugwell PX. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol* 1993;20(12):2095-103.
- Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287(1):64-71.
- Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, Beaulieu AD, Pons-Estel B, Caeiro F, et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):19-24.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74(11):1095-105.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
- Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):978-87.
- Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs. ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160(12):1781-7.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Heijde D van der, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):180-5.
- Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P, Llleu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: Two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl 1):S17-23.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354(9196):2106-11.
- Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1019-27.
- Krug H, Broadwell LK, Berry M, DeLapp R, Palmer RH, Mahowald M. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2000;22(1):40-52.

18. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):11-8.
19. McKenna F, Weaver A, Fiechtner JJ, Bello AE, Fort JG. COX-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee: A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Clin Rheumatol* 2001;7:151-9.
20. Morgan GJ, Kaine J, DeLapp R, Palmer R. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: Gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(4):310-4.
21. Saag K, Heide D van der, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000;9(10):1124-34.
22. Scott DL, Palmer RH. Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(4):443-52.
23. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(20):1921-8.
24. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q, et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2001;13:112-21.
25. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160(19):2947-54.
26. Zhao SZ, McMillen JJ, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999;19(11):1269-78.
27. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117(4):776-83.
28. Cha HS, Koh JH, Jeon CH, Lee CK, Kim JS, Koh EM. Comparison of the efficacy and safety of naproxen CR and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39(12):539-45.
29. Vidal L, Kneer W, Baturone M, Sigmund R. Meloxicam in acute episodes of soft-tissue rheumatism of the shoulder. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:S24-9.
30. Valat JP, Accardo S, Reginster JY, Wouters M, Hettich M, Lieu PL. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:S30-4.
31. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436-46.
32. Barner A. Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam. *Scand J Rheumatol* 1996;25(102 suppl):29-37.

## Hoofdstuk 2

# Zijn er belangrijke verschillen in maagveiligheid tussen NSAID's?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Al voordat er sprake was van het COX-2-selectiviteitsconcept, werd vastgesteld dat de NSAID's verschillen in maagtoxiciteit. In opklimmende toxiciteit (gedefinieerd als: 'opnames vanwege bloeding of perforatie') is deze rangorde als volgt weergegeven in een meta-analyse van 12 gecontroleerde epidemiologische onderzoeken naar klinische complicaties: ibuprofen, diclofenac, diflunisal, fenoprofen, acetylsalicylzuur, sulindac, naproxen, indometacine, piroxicam, ketoprofen, tolmetine en azapropazon.<sup>1</sup> In deze meta-analyse van Henry et al. wordt tevens een dosisafhankelijkheid van de maagtoxiciteit vastgesteld: ibuprofen en diclofenac hebben alleen in lagere doseringen een voordeel boven de andere NSAID's. De relevantie van een onderscheid in maagtoxiciteit bij de conventionele NSAID's valt daarom te betwijfelen.

Toen bleek dat het ontstekingsremmende effect van NSAID's vooral berust op de remming van het enzym COX-2 en de maagschade ontstaat door remming van het enzym COX-1, is men de bekende NSAID's gaan screenen op mate van COX-2-selectiviteit. Daarnaast is men stoffen gaan ontwikkelen die min of meer selectief COX-2 remmen. Door deze screening en ontwikkeling zijn de volgende COX-2-selectieve NSAID's gevonden: nabumetone, meloxicam, rofecoxib en celecoxib. *In-vitro*-tests geven voor deze verbindingen een selectiviteit voor COX-2 aan, maar het gaat uiteindelijk om de klinisch vastgestelde veiligheid bij patiënten.<sup>2</sup> Omdat niet vaststaat hoe de precieze relatie is tussen de mate van (*in vitro* gemeten) selectiviteit voor COX-2 en klinisch vastgestelde maagtoxiciteit, moeten voorsnog objectief vast te stellen klinische eindpunten de basis vormen voor de beoordeling van de maagtoxiciteit van de diverse NSAID's. NSAID's worden dan als relatief veilig voor de maag beschouwd, indien ten aanzien van PUOB's de maagtoxiciteit:

- a. niet statistisch verschillend is van placebo;
- b. statistisch significant verschillend is van de conventionele NSAID's (met bewezen maagtoxiciteit), mits in even effectieve doseringen toegediend.

Onderdeel a. van de definitie is het belangrijkste, maar wanneer er geen placebogecontroleerde onderzoeken met PUOB's als eindpunt aanwezig zijn, dient naar onderdeel b. te worden gekeken. Indien geen studies met PUOB's als eindpunt beschikbaar zijn, kunnen studies met endoscopie als eindpunt een aanwijzing voor maagveiligheid verschaffen, maar deze studies wegen minder zwaar mee in het uiteindelijke oordeel. Een overzicht van de gebruikte studies staat in *tabel 2a-d*.<sup>3,4,7</sup>

### 'Tolerability'

In nagenoeg alle studies van NSAID's worden de frequentie van subjectieve gastro-intestinale klachten en de uitval vanwege deze klachten vergeleken. De als COX-2-selectief beschreven middelen (nabumetone, meloxicam, celecoxib en rofecoxib) blijken statistisch significant minder uitval te geven dan conventionele NSAID's. De frequentie van deze bijwerkingen verschilt sterk tussen verschillende studies, omdat de definitie van 'tolerability' wisselt.

### Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat nabumetone, meloxicam, celecoxib en rofecoxib minder subjectieve maagklachten veroorzaken dan conventionele NSAID's.
A2	Tabellen 2a <sup>3,5,7-14</sup> (nabumetone), 2b <sup>15,16,19-21,23</sup> (meloxicam), 2c <sup>27-30,32,33</sup> (rofecoxib), 2d <sup>34-36,40,41,43-47</sup> (celecoxib)

### Overige overwegingen

De verschillen met betrekking tot subjectieve klachten zijn relatief klein. Ze vormen geen bedreiging voor de patiënt en voorspellen geen ernstiger problematiek (zie ook hoofdstuk 6). Daarom is de werkgroep van mening dat deze verschillen geen belangrijke overweging zijn bij de primaire keuze van een NSAID.

### Endoscopische studies en 'harde eindpunten'

Nabumetone lijkt veiliger dan de conventionele NSAID's, maar de kwaliteit van de studies laat het niet toe om te beoordelen of dit bij equivalente effectiviteit is (vaak open studies; geen harde klinische eindpunten; slechts geblindeerd voor endoscopist; dus alleen beoordeling veiligheid mogelijk, 'crossover'-studies zonder 'wash-out'-periode tussen de behandelingen).<sup>3-13</sup> De enige studie met harde klinische eindpunten (PUB's), vergelijkt vermoedelijk geen equivalente doseringen.<sup>6</sup> In een onafhankelijk uitgevoerde meta-analyse (met gebruik van gegevens uit de hier vermelde studies en enkele 'post-marketing'-studies) concluderen Huang et al. dat nabumetone zowel minder endoscopische afwijkingen als minder PUB's veroorzaakt in vergelijking met conventionele NSAID's.<sup>14</sup> Ook bij deze meta-analyse blijft de kanttekening staan dat de gebruikte doseringen niet in alle studies equivalent waren.

Meloxicam 7,5mg blijkt wat minder gastro-intestinale bijwerkingen te hebben, maar is in deze dosis ook minder effectief in vergelijking met andere NSAID's.<sup>15-23</sup> PUB's worden in twee van deze studies vermeld.<sup>17,18</sup> Het onderzoek waarin het aantal PUB's verschilt (niet statistisch significant) tussen meloxicam en piroxicam gebruikt echter een relatief lage meloxicam dosis (7,5mg tegenover 20mg piroxicam).<sup>18</sup> In een meta-analyse van deze en andere studies met meloxicam wordt een significante vermindering van gastro-intestinale bijwerkingen gevonden, maar wat betreft de harde klinische eindpunten is dit gebaseerd op de twee korte (vier weken) studies met meloxicam 7,5mg.<sup>22</sup> In de enige langerdurende studie (24 weken) wordt geen significant verschil gevonden met betrekking tot PUB's. Endoscopische studies werden met gezonde vrijwilligers uitgevoerd, waarbij 20mg piroxicam meer ulceratie gaf dan 7,5mg meloxicam.<sup>22</sup>

Rofecoxib en celecoxib veroorzaken – in lage en hoge dosering – de minste maagschade. De resultaten van onderzoeken met lange behandelduur bij grote groepen patiënten ontbreken echter nog grotendeels.

Voor rofecoxib zijn een aantal studies gepubliceerd die specifiek over maagtoxiciteit handelen.<sup>24-33</sup> Alleen de meta-analyse van Langman et al.<sup>24</sup> en de studie van Bombardier et al.<sup>26</sup> hebben harde eindpunten (respectievelijk PUB's en PUOB's). Het onderzoek van Bombardier et al. (met doseringen rofecoxib hoger dan de geregistreerde doseringen) en de meta-analyse laten beide een statistisch significant lagere incidentie van deze complicaties zien in de rofecoxib-groep. In het onderzoek van Bombardier et al. zijn risicopatiënten voor ulcera ingesloten. Celecoxib is even effectief als andere NSAID's, maar vertoont endoscopisch minder ulcera.<sup>35-37,42,45</sup> De CLASS-studie (8.059 patiënten, waarvan 57% zes maanden behandeling afmaakte) laat zien dat celecoxib – in doseringen hoger dan de geregistreerde doseringen – minder POB's veroorzaakt dan de NSAID's ibuprofen en diclofenac. Patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis zijn uitgesloten.<sup>38</sup> Op deze studie is ernstige kritiek geuit, vooral ten aanzien van het weglaten van gegevens uit de publicatie.<sup>48</sup>

Bij het betrekken van deze gegevens in de analyse, zou celecoxib geen voordeel meer hebben ten opzichte van de conventionele NSAID's.

In een meta-analyse van 14 gecontroleerde klinische onderzoeken (en één open onderzoek, dat hier verder buiten beschouwing gelaten wordt) is celecoxib vergeleken met zowel placebo als andere NSAID's.<sup>39</sup> Celecoxib heeft dan een POB-incidentie vergelijkbaar met placebo. De frequentie van bijwerkingen werd beschreven in twee andere onderzoeken.<sup>43,44</sup> Een deel van de genoemde studies werd opgenomen in de systematische reviews van Ashcroft<sup>42</sup> en Deeks.<sup>45</sup> Deze leiden tot de conclusie dat celecoxib een grotere veiligheid en minder gastro-intestinale bijwerkingen heeft dan naproxen en diclofenac, met de kanttekening dat de reeds genoemde CLASS-studie de enige is waarin harde klinische eindpunten na langere tijd adequaat zijn onderzocht. De voortgaande discussie over de interpretatie van deze gegevens en de betrouwbaarheid van de uit gesponsorde onderzoeken verkregen data laat zien dat er nog geen volledige consensus bestaat (zie de boeiende discussie op de website <http://bmj.com/cgi/eletters/>).

Celecoxib en rofecoxib zijn in twee onderzoeken met elkaar vergeleken<sup>46,47</sup>, maar hierbij is niet gekeken naar harde eindpunten.

Met uitzondering van deze twee onderzoeken zijn nabumetone, meloxicam, rofecoxib en celecoxib nooit in één onderzoek met elkaar vergeleken. Ze kunnen daarom alleen indirect met elkaar vergeleken worden. Uitspraken over relatieve maagtoxiciteit dienen in dit licht bekeken te worden.

In tabel 2a-d is een overzicht van alle eerdergenoemde onderzoeken te zien, met uitzondering van de meta-analyse van Henry et al.<sup>1</sup> Deze meta-analyse is van niveau B qua mate van bewijs, omdat het voornamelijk om case-control-studies gaat.



**Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat conventionele NSAID's onderling verschillen in de mate van maagtoxiciteit, waar de rangorde echter dosisafhankelijk is.  <i>B Henry 1996<sup>1</sup></i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat rofecoxib in endoscopische studies en op harde klinische eindpunten een grotere maagveiligheid (na 9-12 maanden) heeft dan conventionele NSAID's.  <i>A2 Tabel 2c<sup>24-26,31</sup></i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat celecoxib in endoscopische studies en op harde klinische eindpunten (na zes maanden) een grotere maagveiligheid heeft dan conventionele NSAID's. Over de veiligheid op langere termijn bestaat minder zekerheid.  <i>A1 Deeks 2002<sup>45</sup> A2 Tabel 2d<sup>35-39,42</sup></i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat meloxicam en nabumetone in endoscopische studies en op harde klinische eindpunten een grotere maagveiligheid hebben dan conventionele NSAID's. De zwakkere mate van bewijs bestaat op grond van het gebruik van niet-equivalente doseringen of de korte duur van de studies.  <i>B Tabel 2a<sup>4-6,14</sup> (nabumetone); tabel 2b<sup>17,18,22</sup> (meloxicam)</i>

**Overige overwegingen**

De stoffeïenschappen van NSAID's verschillen onderling zodanig, dat de werkgroep het niet juist acht om een 'klasse-effect' toe te kennen aan de COX-2-selectieve NSAID's. Aan de gevonden studies kunnen de recente gegevens van Mamdani et al. worden toegevoegd.<sup>49</sup> Aan deze observatieve cohortstudie onder patiënten van 66 jaar en ouder werden geneesmiddelen-databases en de ziekenhuisadministratie gekoppeld. Gebruikers van niet-selectieve NSAID's, diclofenac/misoprostol, celecoxib en rofecoxib werden vergeleken met even oude personen die geen NSAID gebruikten, met een follow-up van drie tot zes maanden. Het aantal opnamen per 1.000 persoon/jaren bedroeg 2,2 voor controles, 3,6 voor celecoxib, 7,3 voor rofecoxib, 9,6 voor diclofenac/misoprostol en 12,6 voor niet-selectieve NSAID's. Samenvattend is het beste bewijs voor maagveiligheid geleverd voor rofecoxib en celecoxib.

**Aanbeveling**

Voor de aanbevelingen die voortvloeien uit eerdervermelde conclusies wordt verwezen naar *hoofdstuk 5*.

**Tabel 2a. COX-2-selectieve NSAID's en maagveiligheid: nabumetone**

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Bellamy 1995 <sup>3</sup>	multicenter (17 centra)	6 maanden	OA; 62 jr; 71% vrouw; N=382 excl.: comediatie cortico's/ H <sub>2</sub> -antagonisten, ulcera in anamnese	nabumetone 1.000-1.500mg dd (192)	diclofenac 100-150mg dd (190)	tolerability (maag en darm)	50 resp. 71 patiënten met bijwerkingen (p=0,02)	A2	ja
Roth 1993 <sup>4</sup>	multicenter (6 centra)	12 weken	OA; 60 jr en ouder; 79% vrouw; N=171 excl.: comediatie cortico's/ulcu- stherapie, ulcera in anamnese	nabumetone 1.000mg dd (58)	ibuprofen 600mg 4dd resp. (53) misoprostol 600/0,2mg 4dd (60)	endoscopie	1 resp. 8 resp. 0 patiënten met ulcera (p<0,01 voor ibuprofen vs. nabumetone)	B	ja
Becvar 1995 <sup>5</sup>	multicenter (12 centra)	12 weken	OA; 61 jr; 77% vrouw; N=395 excl.: comediatie cortico's/ ulcu- stherapie, ulcera in anamnese	nabumetone 1.500mg dd (202)	diclofenac 100mg dd (193)	endoscopie en tolerability	meer erosies en ulcera in diclofenac groep; 11 resp. 16,5% van de patiënten heeft maag- darmbijwerking	B	ja
Scott 1999 <sup>6</sup>	2 studies/ beide multicenter (aantal centra onbekend)	6 maanden	OA; 61 jr; 61% vrouw; N=399 (studie 1) OA; 62 jr; 58% vrouw; N=295 (studie 2) excl.: comediatie cortico's/ ulcu- stherapie, ulcera in anamnese	nabumetone 1.500-2.000mg dd (200 resp. 148)	diclofenac 100mg dd (199) resp. piroxicam 20-30mg dd (147)	Sympto- matische ulcera en bloedingen	4/348 resp. 12/346 patiënten met ulcera of bloedingen (2 studies gepoold)	B	ja
Emery 1992 <sup>7</sup>	multicenter (18 centra)	3 maanden	RA; 53 jr; 73% vrouw; N=284 excl.: comediatie anticoag., ulcera of GI-bloeding in anamnese	nabumetone 1.000mg 2dd (142)	naproxen 500mg 2dd (142)	tolerability	0 vs. 1 ulcus	A2	ja
Carle 1992 <sup>8</sup>	Multicenter (2 centra) N.B. dubbelblind?	6 weken	OA; 56 jr; 64% vrouw; N=197 excl.: actief ulcus	nabumetone 1.000-2.000mg dd (98)	Indometacine 25-50mg 3dd (99)	tolerability	24 en 18 vs. 32 en 48 maag- darmbijwerkingen	A2	ja

Tabel 2a. vervolg

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
De Bock 1993 <sup>9</sup>	Multicenter (40 huisarts-praktijken)	6 weken	OA; 67 jr; 84% vrouw; N=198 excl.: comedicaat antioag., cortico's, actief ulcus	nabumetone 1.000mg dd (100)	piroxicam 20mg dd (98)	tolerability	33 vs. 42 maag-darmbijwerkingen	A2	ja
Morgan 2001 <sup>10</sup>	Multicenter (34 centra)	12 weken	OA; 72 jaar; 71% vrouw; N=335 excl.: comedicaat cortico's of anti-ulcus medicatie of antioag., actieve GI-bloeding of ulcus in anamnese	nabumetone 1.000mg dd (167)	diclofenac 50mg zdd (168)	tolerability	0 vs. 2 patiënten met GI-bloedingen	A2	ja
Krug 2000 <sup>11</sup>	Multicenter (31 centra)	3 maanden	RA; 54 jaar; 71% vrouw; N=346 excl.: comedicaat cortico's of anti-ulcus medicatie, GI-aandoening in anamnese	nabumetone 2.000mg dd (173)	naproxen 1.000mg dd (173)	tolerability	0 vs. 0 ernstige GI-bijwerkingen	A2	ja
Fleischmann 1997 <sup>12</sup>	Multicenter (12 centra)	4 weken	OA; 62 jaar; 69% vrouw; N=279 excl.: comedicaat cortico's of antioag., GI-bloeding of ulcus in anamnese	nabumetone 1.500mg dd (93)	naproxen 1.000mg dd (92) of placebo (94)	tolerability	19,6% en 17,2% en 18,1% GI-bijwerkingen	A2	ja
Pisko 1987 <sup>13</sup>	Multicenter (13 centra)	6 maanden	OA; 61 jaar; 76% vrouw; N=455 excl.: comedicaat cortico's, ulcus of GI-bloeding in anamnese	nabumetone 1.000mg dd (227)	naproxen 250mg zdd (228)	tolerability	22 vs. 22% GI-bijwerkingen	A2	?
Huang 1999 <sup>14</sup>	meta-analyse, 13 studies	1 maand tot 2,5 jr	OA en RA; 49-501 patiënten, waarvan 41.789 in post-marketing 'open label'-studies	nabumetone 1.000-2.000mg dd	naproxen, diclofenac, piroxicam, aspirine, indometacine, ibuprofen	tolerability, endoscopie, PUB's	25,3 % vs. 28,2% A1 2,6% vs. 21% 0,08% vs. 2,9% per 100 pt exposure/jaren	A1	niet vermeld

<sup>1</sup>RA = Reumatoïde artritis; OA = osteoarthritis; bij exclusiecriteria worden telkens alleen diegenen genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; 'ulcera in anamnese' slaat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (in het algemeen zes maanden); <sup>2</sup>tolerability = door patiënten gemelde bijwerkingen; GI = gastro-intestinale; vetgedrukt = studies met harde eindpunten (perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies)

Tabel 2b. COX-2-selectieve NSAID's en maagveiligheid: meloxicam

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Hosie 1996 <sup>15</sup>	Multicenter (52 centra)	6 maanden	OA; 64 jaar; 69% vrouw; N=335 excl.: ulcera in anamnese	meloxicam 7,5mg 1dd (169)	diclofenac 100mg dd (166)	tolerability	27 resp. 28% van patiënten maag-darmbijwerkingen	A2	ja
Hosie 1997 <sup>16</sup>	Multicenter (aantal centra onbekend)	6 maanden	OA; 65 jaar; 56% vrouw; N=455 excl.: comedicaat cortico's/ulcusterapie, ulcera in anamnese	meloxicam 15mg 1dd (306)	piroxicam 20mg 1dd (149)	tolerability	24 resp 30% van patiënten maag-darmbijwerkingen	A2	ja
Hawkey 1998 <sup>17</sup>	Multicenter (aantal centra onbekend; 1.136 onderzoekers in 27 landen)	28 dagen	OA; 62 jaar; 67% vrouw; N=9.323 excl.: comedicaat cortico's, ulcera in anamnese	meloxicam 7,5mg dd (4.635)	diclofenac 100mg dd (4.688)	PUB's	5 resp. 7 patiënten met PUB	B <sup>3</sup>	ja
Dequeker 1998 <sup>18</sup>	Multicenter (aantal centra onbekend; 922 onderzoekers in 12 landen)	28 dagen	OA; 62 jaar; 68% vrouw; N=8.656 excl.: comedicaat cortico's, ulcera in anamnese	meloxicam 7,5mg dd (4.320)	piroxicam 20mg dd (4.336)	PUB's	7 resp. 16 patiënten met PUB's (p<0,1)	B <sup>3</sup>	ja
Yocum 2000 <sup>19</sup>	Multicenter (61 centra)	12 weken	OA; 63 jaar; 65% vrouw; N=774 excl.: comedicaat cortico's/ulcusterapie, ulcera in anamnese	meloxicam 3,75/7,5/15mg dd (154/154/156)	diclofenac 50mg zdd (153) of placebo (157)	tolerability	19 (meloxicam) vs. 28 vs. 17% van patiënten GI-bijwerkingen (p=0,02 diclofenac t.o.v. placebo; p>0,7 meloxicam t.o.v. placebo)	A2	ja
Lund 1998 <sup>20</sup>	Multicenter (41 centra)	3 weken	OA; 68 jaar; 73% vrouw; N=411 excl.: -	meloxicam 7,5/15mg dd (140/134) (ook 30mg maar apart geëvalueerd)	placebo (137)	tolerability	12,9/12,7% en 12,4% patiënten met GI-klachten	A2	ja
Goei Thè 1997 <sup>21</sup>	Multicenter (23 centra)	6 weken	OA; 71 jaar; 84% vrouw; N=258 excl.: comedicaat cortico's	meloxicam 15mg dd (128)	diclofenac 100mg dd (130)	tolerability	16,4 en 26,2% patiënten met GI-klachten	A2	?

Tabel 2b. vervolg

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deel-nemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van van bewijs	Sponsoring
Schoenfeld 1999 <sup>22</sup>	Meta-analyse, o.m. ref. 15-17, 20	1-6 weken, 1 studie 24 weken	OA; RA; lumbago	meloxicam 7,5/15mg dd	diclofenac 100mg piroxicam 20mg naproxen 750mg	GI-bijwerkingen	Zie Hawkey <sup>6</sup> en Dequeker <sup>7</sup> ; OR 0,52 (0,28-0,67) voor PUB's	B <sup>3</sup>	ja, echter niet door de producent van meloxicam
Furst 2002 <sup>23</sup>	Multicenter (onbekend aantal centra)	12 weken	RA; 56 jaar; 75% vrouw; N=894 excl.; prednison >10mg of cortico's intra-articulair	meloxicam 7,5/15/22,5mg dd (174/184/177)	diclofenac 150mg dd (180) of placebo (173)	tolerability	27,7/27,2/27,1 % A2 vs. 32 en 23,2% patiënten met gastro-intestinale bijwerkingen (niet sign.)	A2	ja

<sup>1</sup>RA = *Rheumatoïde artritis*; OA = *osteoartritis*; bij *exclusiecriteria* worden telkens alleen diegenen genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; *ulcera in anamnese* slaat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (in het algemeen zes maanden); <sup>2</sup>tolerability = door patiënten gemiddelde bijwerkingen; <sup>3</sup>Lagere mate van bewijs door korte duur studie en/of het vergelijken van niet equivalente doseringen; GI = *gastro-intestinale*; *veigedrukt* = studies met harde eindpunten (*perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies*)

Tabel 2c. COX-2-selectieve NSAID's en maagveiligheid: rofecoxib

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deel-nemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van van bewijs	Sponsoring
Langman 1999 <sup>24</sup>	multicenter (meta-analyse: 8 studies)		OA; 63 jaar; 73% vrouw; N=5-435 'inclusief patiënten met ulcera in anamnese' (exclusiecriteria niet nader gespecificeerd)	Rofecoxib 12,5/25/50mg dd (1.209/1.603/ 545)	NSAID (1.564) (ibuprofen, diclofenac, nabumetone) of placebo (514) (separate analyse)	PUB's	1,3 resp. 1,8% PUB's in 12 maanden (p=0,046) (rofecoxib vs. NSAID's); 0,9%/0,9%/1,6% voor rofecoxib, placebo, NSAID's	A2	ja
Laine 1999 <sup>25</sup>	multicenter (34 centra)	24 weken	OA; 62 jaar; 68% vrouw; N=689 excl.: comedicatie cortico's/ aspirine, actief ulcus	Rofecoxib 25/50mg 1dd (186/178)	ibuprofen 2.400mg dd (167) of placebo (158)	endoscopie	4,1% vs. 7,3% vs. A2 27,7% vs. 9,9% ulcera na 12 weken (p<0,001)	A2	ja
Bombardier 2000 <sup>26</sup> (VICOR)	multicenter (301 centra)	Mediaan 9 maanden	RA; 8 jaar; 80% vrouw; N=8.076 excl.: comedicatie aspirine/ulcustherapie	Rofecoxib 50mg 1dd (4.047)	naproxen 500mg 2dd (4.029)	PUOB's	2,1 resp. 4,5 PUOB's per 100 patiënt-jaren (p<0,001)	A2	ja
Watson 2000 <sup>27</sup>	zie Langman	zie Langman	OA; onderdeel van meta-analyse van Langman 1999 <sup>23</sup>	zie Langman 1999 <sup>23</sup>	zie Langman 1999 <sup>23</sup>	stoppen behandelingen dyspeptische klachten	8,2 resp. 12,0 stakers per 100 patiënt-jaren (p=0,02); geen verschil in dyspepsie	A2	ja
Day 2000 <sup>28</sup>	multicenter (49 centra)	6 weken	OA; 64 jaar; 81% vrouw; N=809 excl.: comedicatie cortico's/ anti-coag./acetylsalicylzuur; occult bloedverlies faecaal	Rofecoxib 12,5mg/25mg dd (244/242)	ibuprofen 2.400mg dd (249) of placebo (74)	tolerability	uitval door bijwerkingen 4,1/3,7 en 8,4/1,4%, voor namelijk door GI-bijwerkingen	A2	ja
Acevedo 2001 <sup>29</sup>	multicenter (21 centra)	6 weken	OA; 62 jaar; 80% vrouw; N=483 excl.: comedicatie cortico's/ acetylsalicylzuur; occult bloedverlies faecaal	Rofecoxib 12,5mg dd (242)	arthrotec 50/200 2dd (241)	tolerability	19,4 en 41,5% patiënten met GI-klachten	A2	ja

Tabel 2c. vervolg

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Ehrlich 1999 <sup>30</sup>	multicenter (27 centra)	6 weken	OA; 63 jaar; 71% vrouw; N=219 excl.: ulcus of GI-bloeding in anamnese	Rofecoxib 25mg/125mg dd (73/74)	placebo (72)	tolerability	N=1/N=4 vs. N=2 dyspepsie; N=4/N=1 vs. N=0 misselijkheid	A2	ja
Hawkey 2000 <sup>31</sup>	multicenter (36 centra)	24 weken	OA; 62 jaar; 74% vrouw; N=775 excl.: comeditatie cortico's/ anticoag./acetylsalicyl-zuur; actief ulcus bij endoscopie, occult bloed faecaal	Rofecoxib 25mg/50mg dd (195/193)	ibuprofen 800mg 3dd (193) of placebo (194) N.B. placebo maar 16 weken	endoscopie	5,3/8,8 vs. 29,2/5,1% ulcera na 12 weken; 9,9/12,4 vs. 46,8% ulcera na 24 weken	A2	ja
Truitt 2001 <sup>32</sup>	multicenter (48 centra)	6 weken	OA; 83 jaar; 63% vrouw; N=341 excl.: comeditatie acetylsalicyl- zuur >325mg/cortico's; occult bloed; GI-bloeding in anamnese	Rofecoxib 12,5mg/25mg dd (118/56)	nabumetone 1,500mg dd (115) of placebo (52)	tolerability	N=1/N=0/N=0/ N=0 gastritis; N=0/N=1/N=0/ N=0 occult bloed; n=0/n=0/n=1/ n=0 rectale bloeding	A2	ja
Saag 2000 <sup>33</sup>	multicenter (62 resp. 43 centra)	6 weken resp. 1 jaar	Studie 6 weken: OA; 62 jr.; 75% vrouw; N=736 excl.: comeditatie cortico's/ acetylsalicylzuur/ulcusmiddel; actieve GI-bloeding Studie 1 jr: OA; 62 jr.; 80% vrouw; N=693 excl.: zie 6 weken studie	Rofecoxib 12,5mg/25mg dd (219/227)	ibuprofen 2,400mg dd (221) of placebo (69)	tolerability	N=5/N=8/N=7/ N=2 staken ivm GI-bijwerkingen	A2	ja
				Rofecoxib 12,5mg/25mg dd (231/232)	diclofenac 150mg dd (230)	tolerability	N=9/N=12/N=19 staken i.v.m. GI-bijwerkingen		

<sup>1</sup>RA = Reumatoïde artritis; OA = osteoartritis; bij exclusiecriteria worden telkens alleen diegenen genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; 'ulcera in anamnese' slaat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (in het algemeen zes maanden); <sup>2</sup>tolerability = door patiënten gemelde bijwerkingen; GI = gastro-intestinale; vetgedrukt = studies met harde eindpunten (perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies)

Tabel 2d. COX-2-selectieve NSAID's en maagveiligheid: celecoxib

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Zhao 1999 <sup>34</sup>	multicenter (71 centra)	12 weken	OA; 62 jr.; 71% vrouw; N=1.004 excl.: ulcera in anamnese	celecoxib 50/100/200mg 2dd (203/197/202)	naproxen 500mg 2dd (198) of placebo (204)	tolerability	0 vs. 2 vs. 0 ernstige maag- darmbijwerkingen	A2	ja
Simon 1999 <sup>35</sup>	multicenter (79 centra)	12 weken	RA; 54 jr.; 73% vrouw; N=1.149 excl.: comeditatie cortico's ini/ ulcus therapie, ulcera in anamnese	celecoxib 100/200/400mg 2dd (225) of placebo (231)	naproxen 500mg 2dd (225) of placebo (231)	endoscopie en tolerability	6 resp. 4 resp. 6 resp. 26% resp. 4% ulcera (p<0,001 voor naproxen t.o.v. rest); 28 resp. 25 resp. 26 resp. 31 resp. 19% maag-darm- bijwerkingen	A2	ja
Emery 1999 <sup>36</sup>	gesponsored multicenter (132 centra)	24 weken	RA; 56 jr.; 74% vrouw; N=655 excl.: comeditatie cortico's, ulcera in anamnese	celecoxib 200mg 2dd (326)	diclofenac 75mg 2dd (329)	endoscopie en tolerability	4% resp. 15% ulcera (p<0,001); 36 resp. 48% maag-darm- bijwerkingen	A2	ja
Goldstein 2001 <sup>37</sup>	multicenter (75 centra)	12 weken	OA/RA; 57/58 jr.; 67/67% vrouw; N=537 excl.: ulcera in anamnese	celecoxib 200mg 2dd (270)	naproxen 500mg 2dd (267)	endoscopie	9% vs. 41% ulcera	A2	ja
Silverstein 2000 <sup>38</sup>	multicenter (386 centra) (CLASS)	6 maanden	OA/RA; 61 jr.; 69% vrouw; N=7.968 excl.: ulcera in anamnese	celecoxib 400mg 2dd (3.987)	NSAID (3.981) (ibuprofen en diclofenac)	PUOB's	2,08 resp. 3,54 PUOB's per 100 patiëntjaren (p=0,02)	A2	ja
Goldstein 2000 <sup>39</sup>	multicenter (meta-analyse: 14 trials)	2-24 weken	OA/RA; 60 jr.; 70% vrouw; N=11.008 excl.: ulcera in anamnese	celecoxib 25-400mg 2dd (6.376)	NSAID (2.768) (naproxen, diclofenac, ibuprofen) of placebo (1.864)	POB's	0,03% vs. 0,33% vs. 0% [jaarlijkse incidentie 0,2% vs. 1,68% vs. 0%]	A2	ja
Williams 2000 <sup>40</sup>	multicenter (50 centra)	6 weken	OA; 63 jaar; 67% vrouw; N=686 excl.: comeditatie cortico's/ acetylsalicylzuur >325mg; ulcus	celecoxib 100mg 2dd/200mg 1dd (231/223)	placebo (232)	tolerability	N=7/N=7/N=14 GI-bijwerkingen	A2	ja

Tabel 2d. vervolg

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
McKenna 2001 <sup>41</sup>	multicenter (54 centra)	6 weken	OA; 61 jaar; 66% vrouw; N=600 excl.: comeditatie cortico's; actieve GI-ziekte	celecoxib 100mg 2dd (201)	diclofenac 50mg 3dd (199) of placebo (200)	tolerability	18/25/19% patiënten met GI-bijwerkingen	A2	ja
Ashcroft 2001 <sup>42</sup>	2 studies vs. placebo 2 studies verschillende doses celecoxib 3 studies vs. naproxen 2 studie vs. diclofenac 1 studie vs. ibuprofen	Alle trials 12 weken (m.u.v. 1 diclofenac 24 weken)	niet beschreven (OA/RA, systematic review) Alle trials 12 weken (m.u.v. 1 diclofenac trial: 24 weken; echter alleen 12 weken gerapporteerd in tabel)	celecoxib 100mg 2dd (480), 200mg 2dd (468) celecoxib 200mg 2dd (468) en 400mg 2dd (218) celecoxib 100mg 2dd (480) en 200mg 2dd (738) celecoxib 200mg 2dd (691) celecoxib 200mg 2dd (365)	placebo (473/473)	endoscopie	RR 1,96 (0,85-4,55) A1 en RR 2,35 (1,02-5,38) RR 1,21 (0,62-2,38) en RR 0,98 (0,38-2,49) en RR 0,22 (0,13-0,37) en RR 0,24 (0,17-0,33) RR 0,73 (0,45-1,20) RR 0,30 (0,20-0,46)	A1	nee
Kivits 2001 <sup>43</sup>	multicenter (176 centra)	12 weken	OA; 63 jaar, 66% vrouw, N=1.061 excl.: comeditatie cortico's, actieve GI-ziekte, ulcus in anamnese	celecoxib 100mg dd (216) of 200mg dd (207) of 400mg dd (213)	naproxen 1.000mg dd (207) vs. placebo (207)	tolerability	17% vs. 29% vs. 30% vs. 35% vs. 39% GI-bijwerkingen	A2	ja
McKenna 2002 <sup>44</sup>	meta-analyse van 3 studies (2 eerder gepubliceerd <sup>34,45</sup> )	6/24 weken	OA/RA, 55-63 jaar, 65-73% vrouw excl.: comeditatie ulcusmedicatie, GI-bloeding, actief ulcus	celecoxib 100mg 2dd (OA) of 200mg 2dd (RA)	diclofenac 50mg 2-3 dd vs. placebo (OA) of diclofenac 75mg 2dd (RA)	tolerability	17,6% vs. 11,1% vs. 13,3% (p=0,002) GI-bijwerkingen (OA) 20,7% vs. 15,9% (p=0,013) GI-bijwerkingen (RA)	A2	ja

Tabel 2d. vervolg

Eerste auteur	Studiekenmerken (aantal deelnemende centra)	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en) m.b.t. veiligheid <sup>2</sup>	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Deeks 2002 <sup>45</sup>	systematische review	12-52 weken	OA, RA, totaal 15.187 patiënten, omvat enkele hier reeds genoemde studies: <sup>34-36,38</sup>	celecoxib 200-800mg	naproxen 500mg 2dd diclofenac 75mg 2dd	tolerability, endoscopie en PUOB's	reductie symptomatische ulcera en bloedingen na 6 maanden 4% tot 61% (NNT 208)	A1	nee
McKenna 2001 <sup>46</sup>	multicenter (20 centra)	6 weken	OA; 65 jaar; 70% vrouw; N=182 excl.: comeditatie cortico's; actieve GI-ziekte; recent ulcus	celecoxib 200mg 1dd (63)	rofecoxib 25mg 1dd (59) of placebo (60)	tolerability	N=7/N=20/N=6 patiënten met GI-bijwerkingen	A2	ja
Geba 2002 <sup>47</sup>	multicenter (29 centra)	6 weken	OA; 62,6 jr; 68,3% vrouw; N=382 excl.: comorbiditeit interfererend met evaluatie van de effectiviteit of contra-indicatie studiemedicatie	celecoxib 200mg 1dd (97) en rofecoxib 12,5mg 1dd (96) en rofecoxib 25mg 1dd (95)	paracetamol 1g 4dd (94)	tolerability	N=21/N=19/N=12 vs. N=19 GI-bijwerkingen in de verschillende groepen (geen PUB's opgetreden)	A2	ja

1RA = Reumatoïde artritis; OA = osteoarthritis; bij exclusiecriteria worden telkens alleen diegenen genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; 'ulcera in anamnese' slaat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (in het algemeen 6 maanden); 2tolerability= door patiënten gemelde bijwerkingen; GI = gastro-intestinale; veige-drukt = studies met harde eindpunten (perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies)

## Literatuur

- Henry D, Lim LL-Y, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000;356:1373-74.
- Bellamy N, Bensen WC, Beaulieu A, Siminovitch KA, Kraag GR, Lussier A, et al. A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:915-20.
- Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med* 1993;153:2565-71.
- Becvar R, Urbanova Z, Vlasakova V, Vitova J, Rybar I, Maldyk H, et al. Nabumetone induces less gastrointestinal mucosal changes than diclofenac retard. *Clin Rheumatol* 1999;18:273-8.
- Scott DL, Palmer RH. Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:443-52.
- Emery P, Clarke A, Williams P, Kill D, Cree F, Redhead R, et al. Nabumetone compared with naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a multicenter, double blind, randomized, parallel group trial in hospital outpatients. *J Rheumatol* 1992;19(suppl. 36):41-7.
- Carle WK, Wade AG, Kill DC, Poland M. Nabumetone compared with indomethacin in the treatment of osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* 1992;19(suppl. 36):58-62.
- De Bock GH, Hermans J, Mulder JD. Randomized double-blind study of nabumetone and piroxicam in the treatment of osteoarthritis in Dutch general practice: efficacy and tolerability. *Pharm World Sci* 1993;15:132-8.
- Morgan GJ, Kaine J, DeLapp R, Palmer R. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:310-4.
- Krug H, Broadwell LK, Berry M, DeLapp R, Palmer RH, Mahowald M. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2000;22:40-52.
- Fleischmann RM, Flint K, Constantine G, Kolecki B, and the Naprelan Study Group. A double-masked comparison of Naprelan and nabumetone in osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 1997;19:642-55.
- Pisko EJ, Bockow BI, Box P, Brodsky AL, Burch FX, Collins RL, et al. Six-month multi-center study comparing nabumetone with naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987;83(suppl. 4B):86-91.
- Huang JQ, Sridhar S. Gastrointestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107(6A):S55-64.
- Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl.1):39-43.
- Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Efficacy and tolerability of meloxicam versus piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee. A six-month double-blind study. *Clin Drug Invest* 1997;13:175-84.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
- Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: A 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160:2947-54.
- Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998;27:32-7.
- Goei The HS, Lund B, Distel MR, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15mg with diclofenac 100mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 1997;5:283-8.
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107 (suppl) S48-54.
- Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436-46.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
- Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs. ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:1781-7.
- Acevedo E, Castañeda O, Ugaz M, Beaulieu AD, Pons-Estel B, Caeiro F, et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. *Scand J Rheumatol* 2001;30:19-24.
- Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999;26:2438-47.
- Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
- Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q, et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2001;13:112-21.
- Saag K, Heijde van der D, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-34.
- Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999;19:1269-78.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999;282:1921-8.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.

37. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1019-27.
38. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
39. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
40. Williams GW, Ettlinger RE, Ruderman EM, Hubbard RC, Lonien ME, Yu SS, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib. *J Clin Rheumatol* 2000;6:65-74.
41. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-8.
42. Ashcroft DM, Chapman SR, Clark WK, Millson DS. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2001;35:829-34.
43. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29:467-79.
44. McKenna F, Arguelles L, Burke T, Lefkowitz J, Geis GS. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:35-43.
45. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.
46. McKenna F, Weaver A, Fiechtner JJ, Bello AE, Fort JG. COX-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Clin Rheumatol* 2001;7:151-9.
47. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2001;287:64-71.
48. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
49. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-9.

## Hoofdstuk 3

# Welke risicofactoren moeten worden overwogen bij het voorschrijven van een NSAID?

### Wetenschappelijke onderbouwing

De kans op maagschade is afhankelijk van het type en de dosering van de NSAID, maar ook andere factoren spelen hierbij een rol. Er zijn diverse studies gedaan om vast te stellen wat deze risicofactoren zijn. In deze studies (die allen betrekking hebben op conventionele NSAID's) werden een aantal belangrijke risicofactoren gevonden:

- Leeftijd (een hogere leeftijd leidt tot een hoger risico).
- Voorgeschiedenis met ulcus of complicaties daarvan.
- Gebruik van corticosteroiden.
- Gebruik van coumarines of acetylsalicylzuur.
- Hoge dosering NSAID en/of meerdere NSAID's gelijktijdig.
- *H. pylori*-infectie.

Meestal wordt aan cohortstudies en case-control-studies dezelfde mate van bewijs (*tabel 1c*, inleiding) toegekend. Toch is er een groot verschil tussen prospectieve cohortstudies, retrospectieve cohortstudies en case-control-studies. Voor studies die bijvoorbeeld als 'case' hospitalisatie vanwege maagbloeding/perforatie definieerden werden controles geselecteerd op basis van 'community', opname in een ziekenhuis voor niet-gastro-intestinale klachten of het hebben van een niet-gecompliceerd ulcus. Het gevonden effect van een risicofactor hangt dan af van de keuze van de controlegroep. Voor het beantwoorden van deze vraag heeft de werkgroep, wanneer meerdere typen studies beschikbaar waren, steeds de voorkeur gegeven aan cohortstudies boven case-control-studies, en aan prospectieve studies boven retrospectieve studies. Verder kan onderscheid gemaakt worden tussen studies waarin via multivariate analyse de belangrijke risicofactoren worden geïdentificeerd en studies waarin alleen univariate analyses gedaan worden op risicofactoren. Dit onderscheid is van belang, omdat factoren die in een univariate analyse significant blijken te zijn, dit niet altijd blijven wanneer gecorrigeerd wordt voor andere factoren.

Ten slotte is het belangrijk te constateren dat niet alle studies uitgaan van NSAID-gebruik. In sommige studies zijn risicofactoren onderzocht gegeven NSAID-gebruik, in andere studies is NSAID-gebruik onderzocht als één van de risicofactoren te midden van een aantal andere factoren. Getracht is zo veel mogelijk gebruik te maken van relatieve risico's en odds ratio's binnen de NSAID-populatie.

De grootste studies op het gebied van risicofactoren betreffen analyses van de ARAMIS-database. Een uitgebreide beschrijving van de data kan worden gevonden in een artikel van Fries et al.<sup>1</sup> Het betreft patiënten met reumatoïde artritis. Bij elk patiëntencontact en bij elke hospitalisatie worden relevante gegevens genoteerd. Verder krijgen de patiënten elke zes maanden een vragenlijst met betrekking tot hun kwaliteit van leven. In een analyse (door middel van logistische regressie) worden gegevens van 114 RA-patiënten met een gastro-intestinale complicatie (leidend tot hospitalisatie of dood) vergeleken met die van 1.921 patiënten zonder complicatie.<sup>2</sup> Een andere publicatie beschrijft de gegevens uit één van de ARAMIS-centra, die naast RA ook artrose (osteoarthritis: OA) betreffen.<sup>3</sup> Uit de vergelijking tussen RA- en OA-patiënten blijkt, na correctie voor leeftijd, geslacht, prednison en dosering NSAID, geen verschil tussen beide groepen wat betreft de incidentie van hospitalisatie voor gastro-intestinale klachten.

Opmerkelijk is dat factoren die in de ene studie duidelijk significant zijn, dat in andere studies niet zijn. Enerzijds kan dat verschil ontstaan door verschillende methoden: cohort versus case-control. Een andere oorzaak ligt in de selectie van onderzoekspopulatie, en het voorkomen van de verschillende risicofactoren in die populatie.

Hieronder worden, per risicofactor, de belangrijkste resultaten weergegeven. In de begeleidende tabel (tabel 3) worden alle resultaten schematisch gepresenteerd.

### Leeftijd

Uit de meeste studies blijkt dat de kans op maagbloedingen en perforaties toeneemt met de leeftijd. Bijvoorbeeld, in de studies gebaseerd op de ARAMIS-database blijkt leeftijd, gecorrigeerd voor andere risicofactoren, een odds ratio van 1,04 te hebben (95% BI 1,02-1,06). Leeftijd was hier een continue variabele, dus deze odds ratio geeft aan dat per jaar leeftijdsstijging het risico 4% groter wordt. Ook in diverse case-control-studies werden dergelijke resultaten gevonden, zie tabel 3.

### Voorgeschiedenis met ulcus of complicaties daarvan

Een belangrijke risicofactor is een eerdere ulcus of maagbloeding/perforatie. In de ARAMIS-studie wordt een significante verhoging van het risico gevonden; een gecorrigeerde odds ratio van 1,59 (95% BI 1,03-2,44). Andere studies rapporteren odds ratio's variërend van 1,7 tot 2,52.<sup>4,5</sup>

### Comorbiditeiten en/of invaliditeit

In een case-control-studie van Weil et al. werden diverse risicofactoren onderzocht door middel van een logistische regressie.<sup>6</sup> NSAID-gebruik werd als één van de factoren opgenomen. Uit deze analyse volgde een odds ratio voor hartfalen van 5,9 (95% BI 2,3-13,1) en voor diabetes van 3,1 (95% BI 1,2-4,3). In de ARAMIS-studie bleek de 'disability index' (0-3, 3 geeft de hoogste mate van invaliditeit weer) een verklarende variabele voor het ontstaan van gastro-intestinale complicaties, met een odds ratio van 1,33 (95% BI 1,03-1,72).

### Gebruik van corticosteroiden

In de ARAMIS-studie bleken patiënten die naast NSAID's ook corticosteroiden gebruikten een hogere kans op gastro-intestinale complicaties te hebben, de gevonden odds ratio was 1,8 (95% BI 1,21-2,66).

In een case-control-studie van Piper et al. werd ook gekeken naar NSAID-gebruikers die al dan niet corticosteroiden gebruikten.<sup>7</sup> Een relatief risico werd berekend door middel van logistische regressie, waarbij gecorrigeerd werd voor leeftijd, geslacht, ras, verpleeghuisstatus en eerdere hospitalisatie. De gevonden waarde was 4,4 (95% BI 2,0-9,7).

In een vergelijkbare nested case-control-studie bleek ook dat patiënten die zowel NSAID's als corticosteroiden gebruikten vaker gastro-intestinale complicaties hadden dan patiënten die alleen NSAID's gebruikten.<sup>8</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ulcus in anamnese, roken, coumarines en acetylsalicylzuur werd een odds ratio gevonden van 2,7 (95% BI 1,55-4,77).

De meta-analyse van Gabriel et al. toonde (na combinatie van uitkomsten uit drie studies, het is niet duidelijk of dit case-control-, cohortstudies of een combinatie van beide zijn) binnen de groep NSAID-gebruikers een odds ratio voor het gebruik van corticosteroiden 1,83 (95% BI 1,2-2,78).<sup>9</sup>

Uit deze gegevens blijkt dat patiënten die naast een NSAID ook corticosteroiden gebruiken een grotere kans hebben op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Hiermee wordt niet bewezen dat de corticosteroiden zelf ulcera veroorzaken. Het kan zijn, dat patiënten met ernstige RA een grotere kans hebben op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (zie *Voskuyl*<sup>10</sup>) en tevens vaker corticosteroiden gebruiken. Ook is het mogelijk dat corticosteroiden de genezing van erosies en ulcera belemmeren, zoals door Piper et al. wordt gesuggereerd.<sup>7</sup>

### Gebruik van coumarines en acetylsalicylzuur

Shorr et al. deden een retrospectieve cohortstudie om het verband tussen het gebruik van NSAID's en anticoagulantia en het ontstaan van bloedende ulcera te onderzoeken.<sup>11</sup> Hiervoor werd de Medicaid-database van Tennessee gebruikt. Binnen de groep patiënten die NSAID's gebruiken was de odds ratio voor orale anticoagulantia 3,8 (95% BI 1,9-7,8).

In de studie van Weil et al. werd in de logistische regressie (met onder andere ook NSAID als factor) een odds ratio voor warfaringebruik van 7,8 (95% BI 2,8-21,5) gevonden.<sup>6</sup>

Uit een case-control-studie van Henry bleek dat patiënten die een NSAID én acetylsalicylzuur gebruiken een odds ratio van 1,87 hadden (95% BI 1,23-2,83) ten opzichte van patiënten die alleen een NSAID gebruiken.<sup>12</sup>

### Hoge dosering NSAID, meerdere NSAID's gelijktijdig en duur van gebruik

In de ARAMIS-studie werd onderzocht of de kans op gastro-intestinale complicaties afhangt van de dosering van de NSAID. Er werd een odds ratio gevonden van 1,45 (95% BI 1,04-2,02) waarbij het uitgangspunt de maximale aanbevolen dosering is. Dat wil zeggen, als in plaats van de maximale aanbevolen dosering de dubbele dosering wordt gebruikt, stijgt de kans op gastro-intestinale complicaties met 45%.



Uit de studies van Gutthann<sup>13</sup> en Garcia-Rodriguez<sup>4,14</sup> (zie tabel 3) blijkt dat het gebruik van meerdere NSAID's tot een verhoging van de kans op maagbloedingen/perforaties leidt.

Uit de cohortstudie van MacDonald<sup>7</sup> blijkt dat er geen bewijs was voor een afnemende kans op een gastro-intestinale bijwerking (zowel ongecompliceerd als gecompliceerd) bij langer gebruik van NSAID's. Na het stoppen van het NSAID duurt het langer dan een jaar voor de kans op een gastro-intestinale bijwerking terug is op het basisniveau. De case-control-studie van Moller<sup>15</sup> daarentegen laat zien dat de kans in de eerste drie maanden groter is dan in de maanden daarna.

In de klinische studies met celecoxib vond men dat de kans op dyspeptische klachten wel afnam naarmate de patiënt langer een NSAID gebruikte, maar dat de kans op symptomatische ulcera constant bleef.<sup>16</sup> Laine vond in de VIGOR-data een constant risico op het optreden van een maagcomplicatie gedurende 12 maanden follow-up.<sup>17</sup> Een probleem bij het onderzoeken van een tijdseffect (bijvoorbeeld gewinning van de maag aan het NSAID-gebruik) is dat er mogelijk selectieve uitval is, dat wil zeggen, dat de patiënten die niet tegen het NSAID kunnen, eerder uitvallen. Op basis van bovenstaande studies is er weinig reden om aan te nemen dat de kans op gastro-intestinale bijwerkingen afneemt naarmate een patiënt een NSAID langer gebruikt.

### **Helicobacter pylori-infectie**

Er zijn twee RCT's gepubliceerd over de invloed van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) op het ontstaan van ulcera bij NSAID-gebruikers.

Hawkey onderzocht *H. pylori*-positieve patiënten met ulcera (op moment van studie of in de voorafgaande vijf jaar) en/of matige tot ernstige dyspepsie.<sup>18</sup> Deze patiënten gebruikten allen NSAID's. Gestart werd met *H. pylori*-eradicatie ('triple'-therapie) versus omeprazole 20mg (tweemaal daags) + placebo. Alle patiënten die na vier of acht weken geen ulcera meer hadden en hooguit milde dyspepsie, werden gedurende zes maanden gevolgd, met na een, drie en zes maanden een endoscopie. Er bleek geen significant verschil tussen de groepen, noch voor het ontstaan van nieuwe ulcera, noch voor het ontstaan van dyspepsie.

Chan onderzocht *H. pylori*-positieve patiënten met een endoscopisch ulcus in de anamnese en/of matige dyspepsie op het moment van inclusie.<sup>19</sup> Het exclusie criterium was het gebruik van een NSAID langer dan een maand en in de acht weken voor aanmelding. Gestart werd met *H. pylori*-eradicatie ('triple'-therapie) versus omeprazole 20mg (tweemaal daags) + placebo. Na zes maanden werd een endoscopie uitgevoerd. Ook konden tussentijds endoscopieën uitgevoerd worden als een patiënt ernstige dyspepsie had of er een vermoeden van een maagbloeding was. Primair eindpunt was een endoscopisch ulcus, secundaire eindpunten een symptomatisch ulcus, bloedend ulcus of daling in hemoglobine van meer dan 2g/dL. Op beide eindpunten was een significant verschil te zien tussen de twee groepen. Voor het primaire eindpunt waren de percentages 12,1% in de eradicatiegroep versus 34,4% in de placebogroep (log rank test,  $p=0,0085$ ). Voor het secundaire eindpunt waren deze percentages 4,2% versus 27,1% (log rank test,  $p=0,0026$ ).

De beide studies laten zeer verschillende resultaten zien. Door Chan wordt als mogelijke verklaring gegeven dat de laatste studie NSAID-naïeve patiënten betrof, in tegenstelling tot de studie van Hawkey.

Aanvullende informatie is afkomstig uit de prospectieve cohortstudie van Kim et al.<sup>20</sup> In deze studie werden 181 patiënten die een NSAID gebruikten drie maanden gevolgd; 51% van deze patiënten was *H. pylori*-positief. Eindpunt was het ontstaan van een endoscopisch ulcus (endoscopieën op vier, acht en twaalf weken). Na twaalf weken had 13% van de *H. pylori*-positieve patiënten een ulcus ontwikkeld, versus 14% in de negatieve patiënten. Dit komt neer op een relatief risico van 0,92 (95% BI 0,38-2,15).

Tot slot is onlangs een meta-analyse gepubliceerd van studies die de rol van *H. pylori* en NSAID-gebruik bij het ontstaan van ulcera en bloedingen onderzochten.<sup>21</sup> Deze analyse omvatte vooral case-control-studies (slechts één cohortstudie), waarbij een deel van de controle-groepen in overeenstemming gebracht waren voor wat betreft leeftijd en geslacht. Voor het ontstaan van ongecompliceerde ulcera bij NSAID-gebruikers blijkt *H. pylori* een risicofactor, met een odds ratio van 3,53 (95% BI 2,16-5,75). Voor het ontstaan van een bloedend ulcus wordt geen odds ratio binnen de groep NSAID-gebruikers gerapporteerd. Wel werd berekend dat de odds ratio voor NSAID-gebruik 4,85 (95% BI 3,77-6,23) en voor *H. pylori*-infectie 1,79 is (95% BI 0,79-3,32). Voor NSAID-gebruik plus *H. pylori*-positief versus geen NSAID-gebruik plus *H. pylori*-negatief is de odds ratio 6,13 (95% BI 3,93-9,56), hetgeen ongeveer de som is van beide effecten afzonderlijk. Op deze meta-analyse werd in correspondentie de kritiek geuit, dat de selectie van de geïncludeerde studies bias vertoont.

Op basis van bovenstaande resultaten is het moeilijk om tot een definitieve conclusie te komen wat betreft *H. pylori*-infectie als risicofactor.

### **Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI's)**

Serotonine is nodig voor trombocytenuitstrooming. SSRI's, veelgebruikte antidepressiva, remmen opname van serotonine uit het bloed door trombocyten en kunnen daardoor bloedingen veroorzaken. In drie case-control-studies is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding tijdens het gebruik van SSRI's aangetoond. Vooral bij personen met eerder ulcuslijden of een leeftijd boven 80 jaar was dit het geval. In subgroepen is berekend dat wanneer een SSRI en een NSAID gelijktijdig worden gebruikt, het risico hoger is dan bij elk van deze middelen afzonderlijk (RR 2,8 tot 4,6, zie tabel 3<sup>22-24</sup>). Hoewel deze studies niet primair op NSAID-gebruikers waren gericht is aannemelijk dat combinatie van NSAID's met SSRI's tot een verhoging van het risico op gastro-intestinale bloedingen leidt.

### Geslacht, roken, alcoholgebruik

De ARAMIS-studie geeft aan dat geslacht geen significante risicofactor is. Ook de meta-analyse van Gabriel (waarin factoren univariaat onderzocht zijn) laat geen verschil zien tussen man en vrouw.<sup>9</sup> Een case-control-studie binnen de populatie van nieuwe NSAID-gebruikers van Moller et al. liet een verlaagde odds ratio (0,6) voor vrouwen zien, welke net statistisch significant was (95% BI 0,3-1,0; multivariaat model).<sup>15</sup>

Wat betreft roken en consumptie van koffie en alcohol blijkt uit een prospectieve cohortstudie van Aldoori dat dit geen invloed heeft op het ontstaan van een ulcus duodenum (na correctie voor leeftijd, consumptie voedingsvezels, Quetelet Index, NSAID-gebruik en acetylsalicylzuur-gebruik).<sup>25</sup>

In een case-control-studie van Henry et al. werd onder andere alcoholgebruik als risicofactor onderzocht.<sup>12</sup> Uit de gepresenteerde cijfers kan afgeleid worden dat binnen de groep NSAID-gebruikers alcoholgebruik niet tot extra verhoging van het risico op maagbloedingen/perforaties leidt (odds ratio 1,4, 95% BI 0,83-2,36). In de multivariate analyse van hun case-control-studie konden Moller et al. geen verband aantonen tussen roken of alcoholconsumptie en het ontstaan van maagbloedingen/perforaties.<sup>15</sup>

### Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat bij patiënten die NSAID's gebruiken de kans op gastro-intestinale complicaties wordt vergroot door:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leeftijd (een hogere leeftijd leidt tot een hoger risico).</li> <li>• Ulcus in de anamnese.</li> <li>• <i>H. pylori</i>-infectie.</li> </ul> <p>A2 Tabel 3<sup>18,19</sup>                  B Tabel 3<sup>2,4,5,15,17,20,21,26-28</sup></p>
----------	--

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat ook de volgende factoren de kans op gastro-intestinale complicaties bij NSAID-gebruik enigszins verhogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gebruik van corticosteroïden.</li> <li>• Ernstige invaliderende reumatoïde artritis.</li> <li>• Gebruik van coumarines of acetylsalicylzuur.</li> <li>• Gebruik van Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI's).</li> <li>• Hoge dosering NSAID en/of meerdere NSAID's gelijktijdig.</li> <li>• Hartfalen, diabetes.</li> </ul> <p>B tabel 3<sup>2-4,7-9,11-15,22-25,29</sup></p>
----------	--

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat bij patiënten die NSAID's gebruiken de volgende factoren de kans op gastro-intestinale complicaties niet verhogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geslacht.</li> <li>• Roken.</li> <li>• Alcoholgebruik.</li> </ul> <p>B tabel 3<sup>2,6,9,12,15,17,25</sup></p>
----------	--

### Overige overwegingen

Gezien de anti-inflammatoire werking van corticosteroïden en het verhoogde risico op gastro-intestinale complicaties bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en NSAID's dient overwogen te worden of het NSAID vervangen kan worden door paracetamol. In geen geval is het aan te raden verschillende NSAID's gelijktijdig voor te schrijven.

De beschikbare studies naar *H. pylori* hebben de overige risicofactoren niet meegenomen in de analyse. Wordt dit wel gedaan, dan zou kunnen blijken dat een ulcus in de anamnese niet een op zichzelf staande risicofactor is, maar dat het verhoogde risico bij een eerder ulcus verklaard kan worden uit de *H. pylori*-status. Het is mogelijk dat iets dergelijks ook voor leeftijd geldt, daar er een samenhang lijkt te zijn tussen leeftijd en *H. pylori*-status. Ten slotte is de relatie tussen corticosteroïdgebruik en *H. pylori* niet goed onderzocht en is het mogelijk dat het ontstaan van ulcera via een *H. pylori*-infectie verloopt.

Zoals onder andere uit het model van ARAMIS blijkt, is er een additief effect van de risicofactoren. Dit betekent dat patiënten met meer risicofactoren ook meer kans hebben op een gastro-intestinale complicatie. De meeste risicofactoren zijn eenvoudige ja/nee-factoren, met als belangrijke uitzondering leeftijd: hoe hoger de leeftijd, hoe hoger het risico, zodat geen enkelvoudig afkappunt kan worden gegeven. De studie van Gabriel<sup>9</sup> kiest als grens 60 jaar, terwijl in de studie van Moller<sup>15</sup> drie groepen worden onderscheiden: ≤60, 61-75, >75. In andere studies worden weer andere groepen onderscheiden. De werkgroep heeft, gelet op commentaren op de conceptrichtlijn van onder meer huisartsen, geoordeeld dat artsen in staat zijn om met risicoschattingen om te gaan, en geeft daarom geen expliciete grens aan. Om praktische redenen wordt, conform de 'Landelijke Transmurale Afspraak' (2002) aanbevolen om bij patiënten van 70 jaar en ouder preventieve maatregelen te overwegen tijdens NSAID-gebruik.<sup>30</sup> Ook wat betreft de zwaarte van de diverse risicofactoren of combinaties daarvan is een exacte afweging op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk. Bij een overigens kerngezonde diabeet van 40 jaar is er vermoedelijk nauwelijks enige verhoging van het risico. Het lijkt goed mogelijk dat artsen in individuele situaties op basis van de hiervoor samengevatte conclusies beoordelen of sprake is van een relevante verhoging van het risico.

### Aanbevelingen

De uit deze conclusies en overwegingen voortkomende aanbevelingen zijn vermeld in hoofdstuk 5.

Tabel 3. Risicofactoren voor het ontstaan van maagschade

Eerste auteur	Soort studie	Studieperiode/ follow-up	Populatie/ cases	Controles	Bijzonderheden	Risicofactoren	Odds ratio/ relatief risico	95% BI	Mate van bewijs	Sponsoring
Singh 1999 <sup>5</sup>	cohortstudie	15 jaar follow-up	114 RA-patiënten met GI-complicaties	1.921 RA-patiënten zonder GI-complicaties	logistische regressie; alleen significante variabelen hier gegeven; bijv. leeftijd, geslacht, roken, alcohol; geen significante variabelen.	leeftijd (per jaar); prednison; NSAID dosering; disability index; eerdere GI-bijwerkingen	1,04 1,8 1,45 1,33 1,59	1,02-1,06 1,21-2,66 1,04-2,02 1,03-1,72 1,03-2,44	B	nee
Wolfe 2000 <sup>3</sup>	cohortstudie	1983-1996	1.405 RA-patiënten,	726 OA-patiënten, gebaseerd op ARAMIS-database; deel van SINGH studie, daarom alleen gebruikt voor RA/OA-vergelijking	- op ontstaan - op ontstaan bloeding		1,07 0,63	0,66-1,74 0,29-1,35	B	ja
Garcia-Rodriguez 1994 <sup>4</sup>	case-control-studie	1990-1993	1.457 bloeding/perforatie	10.000, geselecteerd uit GP-database	univariaat, merk op: ook andere factoren worden besproken, maar niet specifiek voor NSAID-populatie	eerdere GI-klachten; meerdere NSAID's	2,52 1,65	1,67-3,78 1,05-2,55	B	ja
Mac-Donald 1997	cohortstudie	jan. 1989-dec. 1991	personen >50 jaar die NSAID's kregen voorgeschreven (52.293)	personen >50 jr die geen NSAID's kregen voorgeschreven (73.792)	geen tijdstrend wat betreft duur NSAID-gebruik; RR schommelt rond 8 t.o.v. voor NSAID-gebruik	eerdere opname voor GI-klacht; - op ontstaan enige GI-klacht - op ontstaan bloeding perforatie	2,32 1,7	1,64-3,31 1,00-2,88	B	ja
Weil 2000 <sup>6</sup>	case-control-studie	1986-1991	1.121 patiënten >60 jr: haematemesis en melaena	989 community controls	gecorrigeerd voor NSAID-gebruik (i.p.v. gebruik) ook comorbiditeiten risicofactoren: hartfalen, diabetes, gebruik warfarin	prednison roken	3,3 1,1	1,38-7,88 0,80-1,51	B	nee
Piper 1991 <sup>7</sup>	case-control-studie	1984-1986	1.415 personen, Medicaid (>65 jaar), opname ulcera of bloeding	7.063 personen die niet aan inclusiecriteria voldeden	relatief risico gecorrigeerd voor leeftijd, groep, geslacht ras jaar verpleeghuis status eerdere hospitalisatie	corticosteroiden (gegeven NSAID-gebruik)	4,4	2,0-9,7	B	nee

Tabel 3. vervolg

Eerste auteur	Soort studie	Studieperiode/ follow-up	Populatie/ cases	Controles	Bijzonderheden	Risicofactoren	Odds ratio/ relatief risico	95% BI	Mate van bewijs	Sponsoring
Hernandez-Diaz 2001 <sup>8</sup>	nested case-control-studie	zie Garcia-Rodriguez (2001)	zie Garcia-Rodriguez (2001)	zie Garcia-Rodriguez (2001)	logistische regressie, gecorrigeerd voor: leeftijd, geslacht, roken, kalenderjaar, eerdere GI-klachten, anti-coagulantia, aspirine	corticosteroiden (gegeven NSAID-gebruik)	2,7	1,6-4,8	B	
Gabriel 1991 <sup>9</sup>	meta-analyse case-control-studie + cohortstudie	1975-1990	9 case-control- en 7 cohortstudies		univariaat, merk op: ook andere factoren worden besproken, maar niet specifiek voor NSAID-populatie	corticosteroiden (gegeven NSAID-gebruik)	1,83	1,2-2,78	B	nee
Shorr 1993 <sup>11</sup>	retrospectieve cohortstudie	1984-1986	103.954 Medicaid (>65 jaar), 209.066 patiënt-jaar		anticoagulantia (gegeven NSAID-gebruik)		3,79	1,85-7,75	B	nee
Henry 1993 <sup>12</sup>	case-control-studie	2 fasen >60 jr 1985-1987 allen 1988-1989	46 patiënten, 598 patiënten, bloeding	1.268 gemengd, hospitaal en gemeenschap	univariaat, merk op: ook andere factoren worden besproken, maar niet specifiek voor NSAID-populatie	alcohol >5 eenheden per keer: gegeven NSAID + aspirine; geen NSAID, geen aspirine	1,07 1,6	0,32-2,92 0,88-2,89	B	ja
Gutthann 1997 <sup>13</sup>	nested case-control-studie ('claims' database)	1982-1986	1.377 bloeding/perforaties	10.000	odds ratio's gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, kalenderjaar, gecompliceerd ulcus in anam- t.o.v. geen; nese, aspirine, (gebruik meerdere NSAID's corticosteroiden)	corticosteroiden (gegeven NSAID-gebruik); 1 NSAID	2,7 3,8 7,8	1,6-4,8 3,3-4,5 5,2-11,7	B	ja
Garcia-Rodriguez 2001 <sup>14</sup>	nested case-control	1993-1998	2.105 bloedingen/perforaties	11.500 gematched logistische regressie, voor leeftijd en geslacht, GP-database	gecorrigeerd voor: leeftijd, geslacht, roken, kalenderjaar, eerdere GI-klachten, gebruik steroiden, anticoagulantia, paracetamol, H <sub>2</sub> -RA, ormeprazole, misoprostol en aspirine	lage/medium dosis NSAID t.o.v. geen; hoge dosis NSAID t.o.v. geen; 1 NSAID t.o.v. geen; meerdere NSAID's t.o.v. geen	2,4 4,9 3,9 11,0	1,9-3,1 4,1-5,8 3,4-4,6 6,0-20,1	B	?

Tabel 3. vervolg

Eerste auteur	Soort studie	Studieperiode/ follow-up	Populatie/ cases	Controles	Bijzonderheden	Risico-factoren	Odds ratio/ relatief risico	95% BI	Mate van bewijs	Sponsoring
Moller 1996 <sup>5</sup>	case-control-studie	3 jr (1990-1992)	94 patiënten met bloedingen en perforaties	324 NSAID-gebruikers	logistische regressie; model voor patiënten die al langer NSAID's gebruiken (artikel geeft ook model nieuwe NSAID-patiënten)	leeftijd: 61-75 t.o.v. <60; >75 t.o.v. <60; dyspepsie; NSAID-related dyspepsie; ulcus in anamnese; duur NSAID	5,7 12,7 0,5 2,0	2,6-12,6 5,5-29,4 0,3-1,0 1,0-4,2	B	nee
Laine <sup>7</sup> , 2002	RCT, VIGOR-studie	ca. 1998	8.076 patiënten met reumatoïde artritis,	177 upper GI-events, waarvan 53 gecompliceerd	multifactorieel model om GI-events te voorspellen; logistische regressie; effecten als relatief risico	leeftijd 65-74 jr; leeftijd >75 jr; eerder gecompliceerd ulcus; ernstige RA; Corticosteroiden	2,37 3,87 3,08	1,70-3,30 2,41-6,22 1,98-4,77	B	ja
Hawley 1998 <sup>8</sup>	RCT		142 eradicatee, daarna NSAID	143 omeprazole + placebo, daarna NSAID	eindpunt endoscopische ulcera, niet bloedingen	Hp (gegeven NSAID-gebruik)	1,06	p=0,8	A2	nee
Chan 2002 <sup>9</sup>	RCT	6 maanden, inclusie 1999-2000	51 Hp+ patiënten eradicatee + NSAID	49 Hp+ patiënten omeprazole + placebo + NSAID	time-to-event-analyse	Hp (gegeven NSAID-gebruik)	6,45	log-rank p=0,0026	A2	nee
Kim 1994 <sup>20</sup>	prospectieve cohortstudie	3 maanden	181 patiënten die NSAID gebruikten			Hp (gegeven NSAID-gebruik)	0,91	0,38-2,15	B	ja
Huang 2002 <sup>23</sup>	meta-analyse	1989-2000	16 studies die 1.625 NSAID-gebruikers betroffen,			Hp op ontstaan ongecompliceerde ulcera (gegeven NSAID-gebruik); Hp op ontstaan bloedingen (onafhankelijk van NSAID-gebruik)	3,53 1,79	2,16-5,75 1,02-2,72	B	nee

Tabel 3. vervolg

Eerste auteur	Soort studie	Studieperiode/ follow-up	Populatie/ cases	Controles	Bijzonderheden	Risico-factoren	Odds ratio/ relatief risico	95% BI	Mate van bewijs	Sponsoring
Dalton 2003 <sup>22</sup>	retrospectieve cohortstudie	1991-1995	26.005 patiënten die antidepressiva gebruiken (Noord-Jutland, Denemarken)	Overige inwoners Noord-Jutland, die geen antidepressiva of andere medicijnen gebruikten	in artikel zijn m.n. ratio's observed/expected gerapporteerd. Door combinatie met gegevens uit Mellemkjaer (2002) is ook RR bij SSRI-gegeven NSAID-gebruik berekend.	NSAID geg. SSRI SSRI geg. NSAID	4,1 4,6	2,4-7,0 2,8-7,5	B	nee
van Walraven 2001 <sup>23</sup>	retrospectieve cohortstudie	1992-1998	317.824 inwoners Ontario >65 jr, die startte met antidepressiva	10.000 patiënten gematched voor leeftijd en geslacht		NSAID geg. SSRI	2,8	2,4-3,3	B	nee
de Abajo 1999 <sup>24</sup>	case-control-studie	1993-1997	1.651 patiënten met bloedend ulcus	10.000 patiënten gematched voor leeftijd en geslacht		SSRI geg. NSAID	3,8	1,7-8,7	B	ja
Aldoori 1997 <sup>25</sup>	prospectief cohortstudie (follow-up 6 jaar)	1986-1992	47.806 mannen, 138 ulcera duodenum		logistische regressie met correctie voor NSAID-gebruik, aspirine, leeftijd, Quetelet Index	alcohol (hoogste gebruik t.o.v. geen); cafeïne (hoogste t.o.v. laagste); roken	0,74 1,14 1,07	0,28-1,29 0,62-2,1 0,61-1,89	B	nee
Cullen 1997 <sup>26</sup>	case-control-studie	1986-1991, Hp-test 1993	82, >60 jr, opgenomen voor bloedend ulcus	93, gematched voor leeftijd en geslacht, geen info uit welke populatie geselecteerd	ook opgenomen in meta-analyse Huang	Hp (gegeven NSAID-gebruik)	1,16	0,44-3,03	B	nee
Wu 1998 <sup>27</sup>	case-control-studie	1996	72 patiënten met bloedend ulcus	72 leeftijd en geslacht gematched met niet-bloedend-ulcus		Hp (gegeven NSAID-gebruik)	2	0,82-4,88	B	nee

Tabel 3. vervolg

Eerste auteur	Soort studie	Studieperiode/ follow-up	Populatie/ cases	Controles	Bijzonderheden	Risicofactoren	Odds ratio/ relatief risico	95% BI	Mate van bewijs	Sponsoring
Garcia-Rodriguez 1998 <sup>28</sup>	nested case-control-studie	1991-1995	1.505 bloedingen/perforaties (4 regio's Italië)	20.000 uit zelfde populatie	univariaat, merk op: ook andere factoren worden besproken, maar niet specifiek voor NSAID-populatie	ulcus-antecedent (gebruik maagzuurremmers en/of opname voor ulcera)	2,23	1,68-3,04	B	nee
Miellm-kjaer 2002 <sup>9</sup>	retrospectieve cohortstudie	1991-1995	156.138 patiënten met ten minste 1 NSAID-recept (Noord-Jutland, Denemarken)	Overige inwoners Noord-Jutland, geen gebruik medicatie die GI-klachten kan veroorzaken	effecten vermeld als ratio observed/expected	NSAID alleen; NSAID + corticosteroiden; NSAID + anticoagulantia; NSAID + aspirine;	3,6 7,2 11,5 5,5	3,3-4,0 5,5-9,4 4,9-22,6 4,3-6,9	B	ja

RCT = randomised controlled trial; RA = reumatoïde artritis, OA = osteoartritis; Hp = *Helicobacter pylori*; GI = gastro-intestinale

## Literatuur

- Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. Am J Med 1991;91(3):213-22.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol 1999;26 Suppl 56:18-24.
- Wolfe F, Hawley DJ. The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients. J Rheumatol 2000; 27(7):1668-73.
- Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:769-72.
- MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. BMJ 1997;315(7119): 1333-7.
- Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000; 46(1):27-31.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;114(9):735-40.
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol 2001;153(11):1089-93.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Ann Intern Med 1991;115:787-96.
- Voskuyl AE, Laar MAFJ van de, Moens HJB, Korst JK van der. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Risk factors for serious gastrointestinal events. Ann Rheum Dis 1993;52:771-5.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti inflammatory drugs and oral anti-coagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1993;153(14):1665-70.
- Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 1993;105(4):1078-88.
- Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology 1997;8(1):18-24.
- Garcia-Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001;12(5):570-6.
- Moller HJ, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: A risk factor analysis for clinical decision-making. Scand J Gastroenterol 1996;31:126-30.
- Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D, Maniadas N, Maurath CJ, Goldstein JL. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. PharmacoEconomics 2001;19 suppl. 1:33-47.
- Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2002;123(4):1006-12.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, Rensburg CJ van, Filipowicz-Sosnowska A, Lanasa A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study, Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet 1998;352(9133):1016-21.

19. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9300-13.
20. Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. The Misoprostol Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994;89(2):203-7.
21. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
22. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003 Jan 13;163(1):59-64.
23. Walraven C van, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323(7314):655-8.
24. Abajo FJ de, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319(7217):1106-9.
25. Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Wing AL, Willett WC. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiology* 1997;8(4):420-4.
26. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H, Shepherd V, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41(4):459-62.
27. Wu CY, Poon SK, Chen GH. Is *Helicobacter pylori* a risk factor for NSAID-associated gastric ulcer bleeding? A sex- and age-matched case-control study. *Adv Ther* 1998;15:85-91.
28. Garcia-Roderiguez LA, Cattaruzzi C, Tronxon MG, Agostinis L. Risk of hospitalisation for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
29. Mellekjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: A population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:173-8.
30. Flikweert S, Heijde DMFM van der, Wiersma Tj, Bohnen AM, Bosch WJHM van den, Hissink Muller W, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Reumatoïde artritis. *Huisarts Wet* 2002;45:544-7.

## Hoofdstuk 4

# Welke middelen zijn effectief ter preventie van PUOB's door NSAID's?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Ulcera, bloedingen en perforaties zijn het gevolg van aantasting van het slijmvlies van de maag. Om deze beschadiging van de maagmucosa door NSAID's te voorkomen is klinisch onderzoek gedaan met zowel de gebruikelijke middelen voor de behandeling van ulcera (antacida, mucosaprotectiva, H<sub>2</sub>-antagonisten en protonpompremmers) als met middelen die antagonistisch werken op het specifieke mechanisme dat aan de NSAID-beschadiging ten grondslag ligt. Dit mechanisme berust voor een deel op remming van de prostaglandinesynthese. Prostaglandines E en I zijn sterke vasodilatoren die gevormd worden in het endotheel van de bloedvaten. De remmende werking van de NSAID's leidt tot vasoconstrictie en dus tot reductie van de maag-slijmvliesperfusie. Ook vindt er instroom van polynucleaire leukocyten in de mucosa plaats. De aanwezigheid van deze leukocyten is een belangrijke voorwaarde voor het ontstaan van NSAID-schade.

Om tot een gefundeerde aanbeveling te komen zijn de studies die geneesmiddelen vergelijken met placebo of met elkaar verzameld. In verband met de vraagstelling zijn studies gericht op effectiviteit ter preventie van NSAID-ulcera in beschouwing genomen. Studies die primair de behandeling van ulcera tijdens NSAID-gebruik betreffen zijn hier buiten beschouwing gelaten. De relatie tussen vroege endoscopische bevindingen en het later optreden van klinisch manifeste ulcera of complicaties daarvan is niet nauwkeurig bekend, hetgeen de bewijskracht met betrekking tot het optreden van klinisch manifeste ulcera en complicaties beperkt. Het meest relevant voor de gestelde vraag zijn dan ook studies met een duur van ten minste 12 weken die klinisch gedefinieerde eindpunten hebben. Studies met kortere duur kunnen ook aanwijzingen geven voor effectiviteit van interventies ter preventie van maagschade, maar zijn beperkt tot endoscopische eindpunten.

Ter onderbouwing en toelichting van de adviezen zijn de gevonden studies verdeeld naar de onderzochte middelen:

- conventionele maagmiddelen zoals antacida en mucosaprotectiva;
- maagzuurproductieremmers, zoals H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers;
- het prostaglandine E<sub>1</sub> analoog misoprostol.

In een meta-analyse op basis van een systematisch literatuuronderzoek betreffende chronisch NSAID-gebruik zijn de relevante onderzoeken tot en met 1998 (laatst aangevuld in 2002) beoordeeld en bewerkt.<sup>1</sup> De werkgroep heeft de aan deze meta-analyse ten grondslag liggende studies niet separaat opgenomen, en vermeldt aanvullend (*Tabel 4a* en *4b*) alleen studies die niet in de publicatie van Rostom et al. zijn opgenomen. Een meta-analyse van studies naar (endoscopische) gastro-intestinale schade na kort (4-30 dagen) NSAID-gebruik is ook beoordeeld.<sup>2</sup> In deze laatste meta-analyse zijn ook studies met gezonde vrijwilligers opgenomen, waarbij werd vastgesteld dat deze groep vaker (68% vs. 22%) endoscopische afwijkingen vertoont dan patiënten met artritis. Omdat deze analyse geen wezenlijk andere uitkomsten liet zien dan die van Rostom et al., voor een belangrijk deel gezonde personen betrof en alleen endoscopische uitkomsten in beschouwing nam, wordt hij niet separaat vermeld bij de mate van bewijs bij de conclusies.

In het hiernavolgende wordt volstaan met de wetenschappelijke onderbouwing en de conclusies. Omdat de adviezen, die voortvloeien uit de conclusies alleen in samenhang met elkaar en met de in andere hoofdstukken beschreven aspecten kunnen worden geformuleerd, wordt hiervoor verwezen naar *hoofdstuk 5*. Alleen waar een negatieve aanbeveling is gegeven wordt dat hier vermeld.

### Antacida en mucosaprotectiva

Eén onderzoek is verricht met algeldraat/magnesiumoxide. Deze medicatie had een onverwacht averechts effect.<sup>3</sup> Sucralfaat, dat in een dosering van 4 gram per dag werkzaam is bij bestaande ulcera, bleek in een preventieve onderhoudsdosering van 2 gram per dag minder effectief dan misoprostol.<sup>4</sup>

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat algeldraat en sucralfaat werkzaam zijn bij de preventie van maagulceratie door NSAID's
	<i>B Sievert 1991<sup>3</sup> (algeldraat); Agrawal 1991<sup>4</sup> (sucralfaat)</i>

### Aanbeveling

Mucosaprotectiva en antacida dienen niet te worden voorgeschreven ter preventie van maagulceratie door NSAID's.

### Misoprostol

In de Cochrane review<sup>1</sup> werden 18 studies gevonden naar het langetermijneffect van misoprostol ter preventie van NSAID-gerelateerde ulcera. Hiervan vergeleken negen onderzoeken met 3.329 patiënten de incidentie van endoscopische ulcera na minimaal drie maanden misoprostol-

therapie met placebo. Misoprostol gaf een significante reductie van het absolute risico op maagulcera met 10,4% (RR 0,25; 95% BI 0,18-0,33) en op ulcera duodeni met 3,5% (RR 0,46; 95% BI 0,31-0,35). Het relatieve risico was dosisafhankelijk; bij 400mcg misoprostol per dag 0,38 (95% BI 0,30-0,49) en bij 800mcg per dag 0,18 (95% BI 0,11-0,28).

In slechts één studie (de MUCOSA-trial) werd gekeken naar klinisch relevante NSAID geïnduceerde ulcuscomplicaties.<sup>5</sup> Hierbij werden 8.843 patiënten gedurende zes maanden gevolgd op het optreden van complicaties (POB's). Misoprostol zorgde voor een statistisch significante risicoreductie van 40% (absoluut risicoverschil 0,38%) (OR 0,598, 95% BI 0,364-0,982).

Diarree is een belangrijke bijwerking van misoprostol, die statistisch significant vaker voorkomt dan bij placebo (misoprostol 400mcg: RR 1,92; 95% BI 1,64-2,26 en misoprostol 800mcg: RR 3,05, 95% BI 2,42-3,83). Het aantal uitvallers in de onderzoeken was alleen bij de 800mcg statistisch significant (RR 2,45; 95% BI 2,09-2,88).

Na de Cochrane review zijn nog studies verschenen die de conclusies van de Cochrane review verder bevestigen (zie *tabel 4a*).<sup>6,8</sup> Slechts één van deze artikelen kijkt naar klinisch relevante eindpunten, maar dit betreft een onderzoek bij een kleine populatie.<sup>7</sup>

### Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat misoprostol in doseringen van 400-800mcg per dag het risico op endoscopische ulcera vermindert. Het is aangetoond dat misoprostol in doseringen van 800mcg per dag het risico op klinisch relevante eindpunten (POB's) vermindert. Het is aangetoond dat misoprostol in alle doseringen meer diarree geeft dan placebo. In dosering van 800mcg per dag stoppen meer patiënten dan met placebo.
	<i>A1 Rostom 2000-2002<sup>1</sup></i>

### Overige overwegingen

Indien voor misoprostol wordt gekozen, is het beschikbare combinatiepreparaat van misoprostol 200mcg met diclofenac 50mg de voor de hand liggende keuze. Omdat de dosering van misoprostol dan oploopt met de gebruikte dosering diclofenac is het naar het oordeel van de werkgroep aannemelijk dat daarmee vermindering van het risico op maagschade wordt bereikt. Wanneer een patiënt met een verhoogd risico een NSAID 'zo nodig' gebruikt zal dit combinatiepreparaat de trouw aan de maagbeschermende therapie dus optimaliseren. Wanneer tijdens het gebruik van misoprostol diarree optreedt kan worden gekozen voor een alternatieve strategie voor maagbescherming.

### H<sub>2</sub>-receptorantagonisten

Sinds 1987 is veel onderzoek over ranitidine en zijn enkele artikelen over famotidine verschenen. Na de meta-analyse van Rostom zijn er geen nieuwe onderzoeken gevonden. In het algemeen

blijkt dat de standaarddoseringen van ranitidine (tweemaal 150mg) en famotidine (tweemaal 20mg) wel bescherming tegen ulcus duodeni, maar geen bescherming tegen ulcus ventriculi geven.<sup>1</sup> Een dubbele dosering geeft significante reductie van zowel duodenum- als maag-ulcera. Deze dosering reduceert tevens bovenbuikklachten in vergelijking met placebo. In twee studies werd een standaarddosis ranitidine vergeleken met omeprazol 20mg. Hierin is omeprazol effectiever wat betreft de preventie van ulcera, en komen bovenbuikklachten in gelijke mate voor.

## Conclusie

Niveau I	Ranitidine en famotidine zijn in standaarddosering onvoldoende effectief ter preventie van maagulcera door NSAID's. Een dubbele dosering ranitidine is in endoscopische studies wel effectief ter preventie van zowel maag- als duodenumulcera.  A1 Rostom 2000-2002 <sup>1</sup>
----------	---

## Overige overwegingen

Van andere H<sub>2</sub>-receptorantagonisten dan de in de conclusie genoemde zijn geen onderzoeken naar hun effectiviteit ter preventie van bijwerking door NSAID's gevonden. De werkgroep acht het evenwel aannemelijk dat de eigenschappen van ranitidine en famotidine ook voor andere stoffen uit deze groep gelden.

Wanneer ter preventie van de bijwerking van een NSAID een tweede geneesmiddel moet worden ingenomen, zal meerdaagse dosering de therapietrouw niet bevorderen. Alternatieven waarbij geen extra geneesmiddel nodig is of één keer daags kan worden toegediend hebben de voorkeur.

## Protonpompremmers

De Cochrane review vermeldt vier studies waarin het preventieve effect van omeprazol (20mg/dag) werd vergeleken met placebo, misoprostol of ranitidine.<sup>1</sup> Omeprazol blijkt effectiever dan placebo voor zowel maag- als duodenum ulcera. Dit geldt voor primaire en secundaire preventie. In een directe vergelijking met misoprostol (400mcg/dag) bleek omeprazol superieur in het voorkomen van ulcus duodeni, maar dat gold niet voor ulcus ventriculi.<sup>9</sup> Omeprazol bleek effectiever dan ranitidine voor beide typen ulcus.<sup>10</sup> Bij deze studies moet worden opgemerkt, dat omeprazol het optreden van 'dyspeptische' symptomen significant reduceert in vergelijking met placebo. In dit opzicht is omeprazol niet verschillend van ranitidine, terwijl misoprostol meer uitvalers geeft ten gevolge van buikpijn of diarree. In een latere versie van de Cochrane review<sup>1</sup> is een studie van Jensen<sup>11</sup> toegevoegd, die in 2000 in abstractvorm is verschenen. Het betreft een vergelijking van omeprazol 40mg en misoprostol 800mcg bij 46 patiënten met een eerdere maagbloeding tijdens NSAID-gebruik. Op klinische eindpunten bleek deze dosering omeprazol gunstiger. Vanwege het feit dat de gegevens (nog) niet zijn gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift, baseert de werkgroep geen aanbeveling op deze bevindingen.\*

\*Een poging van de werkgroep om nadere informatie van de auteurs te krijgen leverde geen reactie op.

Na de Cochrane review van Rostom zijn nog twee studies naar het preventieve effect van protonpompremmers gepubliceerd.<sup>8,12</sup> Conform de bevindingen met omeprazol bleken pantoprazol en lansoprazol effectiever dan placebo ter preventie van endoscopische maagulceratie na 12 weken. Lansoprazol was echter significant minder effectief dan 800mcg misoprostol. Studies met rabeprazol zijn niet gevonden.

## Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat omeprazol (20mg), lansoprazol (15mg) en pantoprazol (40mg) het risico op endoscopische ulcera verminderen.  A1 Rostom 2000-2002 <sup>1</sup> (omeprazol) A2 Graham 2002 <sup>8</sup> (lansoprazol) ; Bianchi-Porro 2000 <sup>12</sup> (pantoprazol)
----------	--

## Overige overwegingen

Samenvattend is de preventieve werkzaamheid van protonpompremmers niet aangetoond op harde klinische eindpunten. Analoog aan de redenering met betrekking tot de maagveiligheid van meloxicam en nabumetone in hoofdstuk 2 wordt gesteld dat het aannemelijk is dat deze middelen PUOB's in belangrijke mate reduceren.

In strikte zin is de bewijsvoering voor lansoprazol en pantoprazol onvoldoende voor de conclusie op niveau.<sup>1</sup> In 2002 werd pantoprazol 20mg per dag geregistreerd voor de toepassing als maag-protectivum bij NSAID-gebruik. Deze registratie is onderbouwd met 3 studies, die in abstractvorm zijn gepubliceerd en daarom niet als onderbouwing van deze richtlijn zijn gebruikt. Met rabeprazol is geen gericht onderzoek gedaan naar de waarde bij de maagbescherming tijdens NSAID-gebruik. Voor zover onderzoek met verschillende doseringen van protonpompremmers is gedaan, blijkt de laagst onderzochte dosis effectief.

In december 2002 verschenen de resultaten van de eerste rechtstreekse vergelijking van de COX-2-remmer celecoxib met de combinatie van diclofenac en omeprazol 20mg bij patiënten die een maagbloeding tijdens NSAID-gebruik hadden doorgemaakt en negatief waren voor *H. pylori*.<sup>13</sup> Na zes maanden zijn bij respectievelijk 4,9 % (CI 3,1 tot 6,7%) en 6,4% (CI 4,3% tot 8,4%) recidiefbloedingen opgetreden. Dit geeft steun aan de gelijkwaardigheid van beide strategieën, maar illustreert ook dat geen van beide het risico op maagschade geheel kan wegnemen in deze categorie patiënten.

## *Helicobacter pylori*-eradicatie

In hoofdstuk 3 werd beschreven dat het aannemelijk is dat infectie met *H. pylori* de kans op maagschade door NSAID's vergroot. Dit roept de vraag op of *H. pylori*-eradicatie het risico hierop verkleint. Twee onderzoeken uit 1997 en 1998 (tabel 4b) tonen tegenstrijdige resultaten: in de studie van Chan blijken patiënten bij wie eradicatie heeft plaatsgevonden minder maagschade te ondervinden, in die van Hawkey is geen verschil.<sup>14,15</sup>



Twee latere onderzoeken werden ook door Chan en medewerkers uitgevoerd. Patiënten met een bloedend ulcus werden na genezing gerandomiseerd over *H. pylori*-eradicatie gedurende een week gevolgd door placebo, of zes maanden omeprazol.<sup>16</sup> In de groep die naproxen gebruikte bleek eradicatie zonder verdere profylaxe tot 14% meer nieuwe bloedingen te leiden dan omeprazol (95% BI 4,4-24,4; absoluut verschil). Hieruit blijkt dat bij patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis *H. pylori*-infectie eradicatie alleen onvoldoende bescherming biedt. In de volgende studie werden patiënten met dyspepsie of een ulcus in de voorgeschiedenis voor aanvang van NSAID-therapie getest op de aanwezigheid van *H. pylori*.<sup>17</sup> Degenen met een positieve ademtest werden gerandomiseerd tussen eradicatie of placebo. Ook hier werd een significante reductie van het risico op een ulcus na zes maanden vastgesteld. In een korte (een maand) en kleine (69 patiënten) studie vond Pilotto dat pantoprazol gedurende vier weken continu effectiever was dan alleen een *H. pylori*-eradicatiekuur.<sup>18</sup>

**Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat <i>H. pylori</i> -eradicatie voorafgaand aan NSAID-gebruik tot vermindering van de kans op ulcera en complicaties daarvan leidt.  A2 Chan 2001 <sup>16</sup> ; Chan 2002 <sup>17</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na eradicatie van <i>H. pylori</i> een verhoogd risico op maagulceratie tijdens NSAID-gebruik blijft bestaan.  A2 Chan <sup>16</sup>

**Overige overwegingen**

In de heftige discussie van de afgelopen jaren over het nut van *H. pylori*-eradicatie voorafgaand aan NSAID-gebruik komt door de recente onderzoeken meer duidelijkheid, zoals onder meer toegelicht door Pounder.<sup>19</sup> De werkgroep meent echter dat de tegenstrijdigheid van de verschillende onderzoeken nog ruimte voor onzekerheid overlaat. Daarbij moet ook worden opgemerkt dat de belangrijkste gegevens die vóór eradicatie pleiten alle berusten op onderzoek in één Aziatisch centrum, en de resultaten niet zonder meer naar de Nederlandse populatie kunnen worden vertaald.

De aanbevelingen, zoals verwoord in hoofdstuk 5, houden rekening met deze onzekerheden.

**Aanbevelingen**

De uit deze conclusies en overige overwegingen voortkomende aanbevelingen zijn vermeld in hoofdstuk 5.

Tabel 4a. Onderzoeken naar het effect van preventieve interventies

Studie	Studie-kenmerken	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusicriteria) <sup>1</sup>	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en)	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Sievert, 1991 <sup>3</sup>	RCT, crossover design	3 weken	Gezonde vrijwilligers (50), naproxen 1.000mg/dag	algedraat 4 dd 1 tablet (20)	placebo (20)	Endoscopie	Significant meer maagerosies in de algedraat groep	B	?
Agrawal, 1991 <sup>4</sup>	RCT, multicenter	12 weken	OA, ibuprofen, piroxicam of naproxen	sucralfaat 4 gram (177)	misoprostol 200mcg 4dd (179)	Endoscopie	maagulcus: 2/122 (1,6%) misoprostol: 21/131 (9,2%)	A2	?
Agrawal, 1999 <sup>6</sup>	RCT, multicenter	6 weken	OA, 62 jr, 67% vrouw, 1203 pt, excl.: cortico's of anticoagulantia, actieve GI-ziekte	diclofenac 75mg en misoprostol 400mcg 2dd (393)	nabumetone 1.500mg (426) of placebo (380)	Endoscopie	maagulcera: diclofenac/ nabumetone: 11% placebo: 5%	A2	ja
Chan, 2001 <sup>7</sup>	RCT, 1 centrum	24 weken	OA of RA, 75 jr, 64% vrouw, 90 pt, excl.: comeditatie cortico's, anticoagulantia, zuurremmers; actieve GI-ziekte, Hp-eradicatie in verleden	naproxen 500-1.000mg dd met misoprostol 200mcg 2dd (45)	nabumetone 1.000-1.500mg dd (45)	GI-bloeding	nabumetone: 22,2% nab./ misoprostol: 6,7%	A2	Nee
Graham, 2002 <sup>8</sup>	RCT, multicenter, 63 centra	12 weken	NSAID-gebruikers, evt. met lage dosis aspirine gem. 60 jr, 65% vrouw, 537 pt, excl.: GI-ulcera of erosie, Hp-positief	lansoprazol 15mg (136) of 30mg (133)	misoprostol 200mcg 4dd (134) of placebo (134)	Endoscopie	maagulcus: placebo: 49% misoprostol: 7% lansoprazol 15mg: 20% lansoprazol 30mg: 18%	A2	ja
Bianchi-Porto, 2000 <sup>2</sup>	RCT	12 weken	RA of OA, chronisch NSAID-gebruik, 22-80 (gem. 59) jaar, 104 pt	pantoprazol 40mg (70)	placebo (34)	Endoscopie	maagulcus: placebo: 41% pantoprazol: 28%	A2	ja

<sup>1</sup>RA = Reumatoïde artritis; OA= osteoarthritis; Hp= Helicobacter pylori. Bij exclusicriteria worden telkens alleen de gene genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; 'ulcera in anamnese' staat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (i.h.a. 6 maanden); GI = gastro-intestinale; vetgedrukt = harde eindpunten (= perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies)

Nota bene: studies die in de Cochrane review van Rostom et al.<sup>1</sup> zijn opgenomen zijn niet in de tabellen 4a en 4b vermeld.

Tabel 4b. Onderzoeken naar het effect van preventieve *H. pylori*-eradicatie

Studie	Studie-kenmerken	Studie-duur	Populatie kenmerken (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria)	Behandelgroep (aantal patiënten)	Controlegroep (aantal patiënten)	Eindpunt(en)	Resultaten	Mate van bewijs	Sponsoring
Chan, 1997 <sup>4</sup>	RCT	8 weken	Eerste NSAID, naproxen 750mg, 10opt, Hp-positief, geen ulcus	Hp-eradicatie: 'triple'-therapie en bismuth (45)	Alleen naproxen (47)	Endoscopie	Maagulcus: 'Triple'-therapie: 7% Naproxen alleen: 26%	A2	Nee
Hawkey, 1998 <sup>5</sup>	RCT, Multicenter	6 maanden	langdurig NSAID behandeling noodzakelijk, Hp-positief, thans dyspepsie en/of ulcus in afgelopen 5 jaar, 55 jr, 70% vrouw (141)	Hp-eradicatie: 1 week omeprazol 20mg + amoxiciline 2000mg + bismuth (141)	1 week omeprazol 20mg + placebo (138)	Recurrence dyspeptische klachten en/of endoscopisch ulcus	Recurrence: Eradicatie 44% Placebo 47%	A2	Nee
Chan, 2001 <sup>6</sup>	RCT, 1 centrum	6 maanden	Eerder maagbloeding, aspirine (80mg) of naproxen 1.000mg, Hp-positief, 66 jr, 49% vrouw	Hp-eradicatie gedurende 1 week, 'triple'-therapie en bismuth, daarna placebo (75)	Omeprazol 20mg (75)	GI-bloeding	Omeprazol 4% Eradicatie 19%	A2	Nee
Chan, 2002 <sup>7</sup>	RCT, 1 centrum	6 maanden	Eerste NSAID, diclofenac 100mg, 102pt, Hp-positief, thans dyspepsie of eerder ulcus, 63 jr, 67% vrouw	Hp-eradicatie: 1 week omeprazol 20mg + amoxiciline 2000mg (51)	1 week omeprazol 20mg + placebo (49)	Endoscopische ulcera Symptomatische en bloedende ulcera	Endoscopisch ulcus: Eradicatie 12% Placebo 34% Gecomplificeerd ulcus: Eradicatie 4% Placebo 27%	A2	Nee
Piloto, 2000 <sup>8</sup>	RCT, 1 (?) centrum	1 maand	NSAID-therapie, 60 jr of ouder en thans dyspeptische klachten en/of ulcus in voorgeschiedenis, Hp-positief (N=?) excl.: ernstige GI-afwijkingen bij eerste scope	Hp-eradicatie: 1 week pantoprazol + antibiotica (35)	pantoprazol 40mg (34)	Endoscopie	'Severe' Gastroduodenal damage pantoprazol: 9% Hp-eradicatie: 29%	A2	Nee

RA = *Rheumatoïde artritis*; OA = *osteoartritis*; Hp = *Helicobacter pylori*. Bij exclusiecriteria worden telkens alleen degene genoemd die van belang zijn in verband met de beoordeling van de maagtoxiciteit; ulcera in anamnese slaat meestal op de periode direct voorafgaand aan de studie (i.h.a. 6 maanden); GI = *gastro-intestinaal*; vetgedrukt = *harde eindpunten* (= perforatie, ulcera, bloedingen, obstructies)

## Literatuur

- Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000;27:9-14 en Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, Bertin T, Lichino E, Di Mario F. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1924-36.
- Sievert W, Stern AI, Lambert JR, Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. *J Clin Gastroenterol* 1991;13 Suppl 1:S145-8.
- Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115(3):195-200.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1995;123:241-9.
- Chan FK, Sung JJ, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Leung WK, et al. Randomized trial of low-dose misoprostol and naproxen vs. nabumetone to prevent recurrent upper gastrointestinal haemorrhage in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(1):19-24.
- Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ, Weaver AL, Bocanegra TS, Ball J, et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of Arthrotec 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999;21(4):659-74.
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162(2):169-75.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared to misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;91:223-7.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Rensburg CJ van, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338(11):719-26.
- Jensen D, Ho S, Hamamah S, et al. (abstract) A randomised study of omeprazole compared to misoprostol for prevention of recurrent ulcers and ulcer hemorrhage in high risk patients ingesting aspirin or NSAID's. *Gastroenterology* may 2000; DDW (zie referentie 1).
- Bianchi-Porto G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig Liver Dis* 2000;32(3):201-8.
- Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350:975-9.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347(26):2104-10.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, Rensburg CJ van, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP (Helicobacter Eradication for Lesion Prevention) NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-21.

16. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344(13):967-73.
17. Chan FK, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
18. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Leandro G, Battaglia G, Germana B, et al. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(8):1077-82.
19. Pounder RE. *Helicobacter pylori* and NSAIDs-the end of the debate? *Lancet* 2002;359:3-4.

## Hoofdstuk 5

# Welke strategie moet worden toegepast ter preventie van maagschade door NSAID's?

Er is veel literatuur betreffende de effectiviteit van individuele middelen ter preventie van maagschade, maar geen onderzoek naar de effectiviteit of doelmatigheid van strategieën (met weging van risicofactoren) hiervoor. Daarom heeft de werkgroep getracht om op grond van de in het voorgaande beschreven deelvragen een strategie te formuleren. Ook is kennis genomen van gepubliceerde Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en meningen met betrekking tot dit onderwerp.

In *hoofdstuk 3* is nagegaan welke risicofactoren moeten worden overwogen bij het voorschrijven van een NSAID. Daarbij is vastgesteld dat het aannemelijk is dat de grootte van het risico voor de maag toeneemt naarmate er meer risicofactoren simultaan aanwezig zijn en de leeftijd hoger is. In de conceptrichtlijn werd om praktische redenen voorgesteld om preventieve maatregelen te nemen indien één risicofactor aanwezig is. In reacties hierop werd gesteld dat praktisch werkzame artsen in staat zijn om op grond van meerdere risicofactoren de mate van verhoging van het risico op maag- of duodenum ulceratie te beoordelen. Omdat een strikte indeling van risicofactoren naar zwaarte niet mogelijk is op grond van de in *hoofdstuk 3* beschreven relatieve risico's, worden in de aanbeveling twee klassen van risicofactoren onderscheiden. Dit doet recht aan de inschatting, dat bijvoorbeeld een eerder doorgemaakt ulcus en leeftijd boven 70 jaar belangrijker zijn dan diabetes mellitus of hartfalen.

## Aanbeveling

Indien een NSAID wordt voorgeschreven dient de arts na te gaan of er sprake is van een verhoogd risico op maagschade.

Maatregelen ter preventie van maagschade worden aanbevolen indien er sprake is van:

- voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan;
- leeftijd boven 70 jaar;
- onbehandelde *H. pylori*-infectie in het kader van ulcuslijden.

Maatregelen ter preventie dienen te worden overwogen indien sprake is van:

- leeftijd 60-70 jaar;
- gebruik van anticoagulantia of acetylsalicylzuur;
- ernstige invaliderende reumatoïde artritis;
- hartfalen, diabetes;
- hoge dosering van een NSAID;
- gebruik van corticosteroïden;
- gebruik van Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI's).

De genoemde risicofactoren werken cumulatief, dus het risico stijgt als er meerdere aanwezig zijn.

## Welk NSAID, welke preventieve maatregelen?

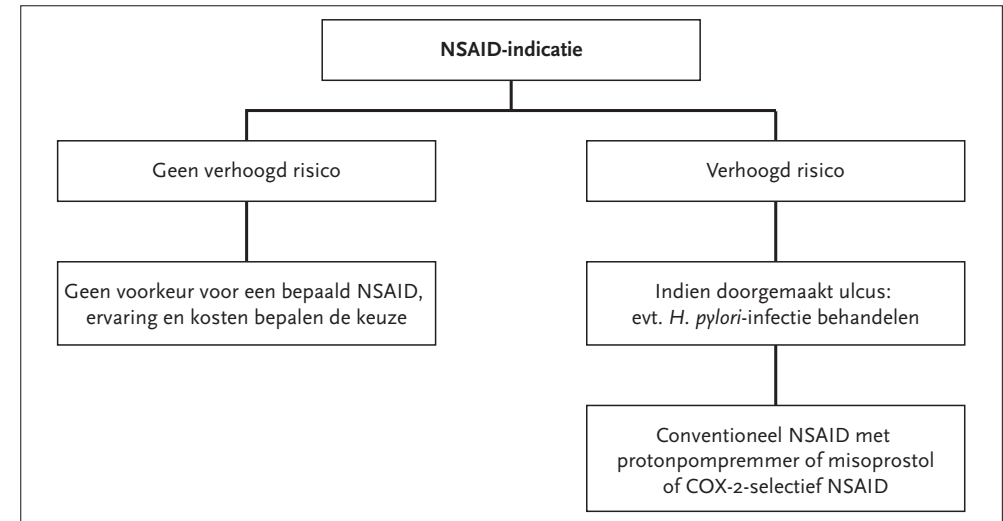
Wanneer een NSAID wordt gestart en de risicofactoren zijn nagegaan, ontstaat een complex keuzemoment. Naast de risicofactoren moet de arts immers ook doseringsgemak en daarmee therapietrouw, interacties, comorbiditeit en kosten overwegen.

De werkgroep heeft in haar discussies getracht de belangrijkste van deze factoren mee te wegen, waarbij opnieuw moet worden opgemerkt dat voor complexe keuzemomenten als deze er geen puur 'evidence-based' aanbeveling kan worden opgesteld. De aanbevelingen van de werkgroep, die als praktisch leidraad kunnen dienen voor voorschrijvende artsen, is samengevat in *figuur 1*. De afzonderlijke elementen staan in de blokken eronder vermeld.

## Beleid indien geen verhoogd risico op maagschade bestaat

Als er geen verhoogd risico op maagschade is, verdienen die NSAID's de voorkeur waarmee ruime klinische ervaring is opgedaan en die het laagst geprijsd zijn. Dit zijn ten tijde van het verschijnen van deze richtlijn de conventionele NSAID's, waarbij aannemelijk is dat ibuprofen (een propionzuurderivaat) en diclofenac (een arylazijnzuurderivaat) in lagere doseringen voor de maag het minst onveilig zijn.<sup>1</sup> Het ligt voor de hand om bij elke patiënt met noodzakelijk NSAID-gebruik de laagst effectieve dosering te kiezen.

Hoewel een COX-2-selectief NSAID bij alle patiënten een aantrekkelijke keuze lijkt te zijn, is de werkgroep van mening dat terughoudendheid nog gepast is, omdat de beschikbare gegevens studies van relatief beperkte duur betreffen. Waar de druk tot presteren toe kan leiden illustreert de CLASS-studie en de kritiek daarop.<sup>2</sup> Er zijn suggesties gedaan, dat langerdurend



Figuur 1: Leidraad bij de keuze van preventieve maatregelen bij het voorschrijven van een NSAID

gebruik van COX-2-selectieve middelen gepaard gaat met een weer toenemend risico op maagulceratie. De thans aanmerkelijk hogere kosten van COX-2-selectieve middelen (inleiding, *tabel 1a*) rechtvaardigen dan ook alleen toepassing bij patiënten met een verhoogd risico.

## Aanbeveling

Voor patiënten die (voor kortere of langere duur) een NSAID nodig hebben en bij wie geen sprake is van een verhoogd risico voor de maag, verdienen op grond van ruime klinische ervaring en de lage kostprijs (2003) conventionele NSAID's in de laagst effectieve dosering de voorkeur.

## Beleid indien er een verhoogd risico op maagulceratie bestaat

Een verhoogd risico heeft consequenties voor het voorschrijfbeleid. In dit geval zijn de volgende keuzen mogelijk:

- Geen NSAID, maar een andere vorm van pijnstilling (zoals paracetamol).
- Preventief maagbeschermende comedicaatie toevoegen:
  - misoprostol, waarbij de een combinatiepreparaat om praktische redenen de voorkeur heeft;
  - protonpompremmer, zonder voorkeur voor een bepaald middel uit deze groep;
  - een H<sub>2</sub>-receptorantagonist in hoge dosering.
- Een selectieve COX-2-remmer. Een kleinere kans op klinisch relevante maagulcera is vooral voor rofecoxib bewezen. Voor celecoxib is dit aannemelijk, wat betreft meloxicam en nabumetone is er onvoldoende bewijs voor 'maagveiligheid' op grond van harde klinische eindpunten. 'Onvoldoende bewijs' betekent in dit geval, dat er geen onderzoek van voldoende omvang en duur is gedaan.

Tussen deze mogelijkheden kan niet alleen op grond van het aspect maagveiligheid een keuze worden gemaakt. Juist omdat NSAID's doorgaans aan oudere patiënten of mensen met relevante comorbiditeit worden voorgeschreven, spelen comediatie en de overigens in deze richtlijn onbesproken cardiovasculaire en/of renale bijwerkingen van NSAID's een rol.

Het soort risicofactor bepaalt ten dele de te volgen strategie. Bij een doorgemaakt ulcuslijden met een nog onbehandelde *H. pylori*-infectie of als de patiënt met acetylsalicylzuur of coumarines wordt behandeld gelden de volgende overwegingen.

### Beleid indien een *Helicobacter pylori*-infectie is aangetoond

Er zijn onvoldoende argumenten om bij alle patiënten aan wie een NSAID wordt voorgeschreven preventief onderzoek naar een *H. pylori*-infectie te verrichten. Bij patiënten met een doorgemaakt ulcuslijden, bij wie nooit onderzoek naar *H. pylori* is verricht en die geen *H. pylori*-eradicatietherapie hebben gebruikt, is dit naar het oordeel van de werkgroep wel zinvol. In dat geval dient een 'test and treat' beleid te worden gevolgd conform de actuele standaarden van zorg. Een aangetoonde *H. pylori*-infectie dient bij voorkeur te worden behandeld alvorens NSAID-therapie wordt gestart.

Met nadruk wordt erop gewezen, dat er een verhoogd risico op maagcomplicaties blijft bestaan na adequate behandeling van ieder ulcuslijden.

### Aanbeveling

- Bij een doorgemaakt ulcuslijden wordt aanbevolen na te gaan of er een *H. pylori*-infectie bestaat en deze bij voorkeur vóór aanvang van de NSAID-therapie te behandelen.
- Bij een doorgemaakt ulcus moet het risico op een NSAID-ulcus ook na succesvolle eradicatie van *H. pylori* als verhoogd worden beschouwd.

### Combinatie met acetylsalicylzuur of coumarines

In het veelvoorkomende geval dat een NSAID moet worden gecombineerd met een trombocytenuitlopende overwegingen een rol. Acetylsalicylzuur kan maagulceratie veroorzaken, er zijn farmacologische interacties tussen alle betrokken middelen, NSAID's met trombocytenuitlopende eigenschappen zouden cardio-protectief kunnen werken en ten slotte zijn er bedenkingen geuit met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van rofecoxib.

Bij patiënten die naast een NSAID acetylsalicylzuur gebruiken bleek in de CLASS-studie geen duidelijk voordeel van COX-2-selectieve middelen aantoonbaar.<sup>3</sup> In een systematische review van gerandomiseerde onderzoeken met celecoxib bleek echter dat bij acetylsalicylzuur-gebruikers het risico op endoscopische ulcera wel wordt gereduceerd.<sup>4</sup> In een studie naar de invloed van enkele NSAID's op de effectiviteit van acetylsalicylzuur beïnvloedden ibuprofen en indometacine de trombocytenuitlopende werking van acetylsalicylzuur ongunstig, in tegenstelling tot diclofenac en rofecoxib.<sup>5</sup> Deze observaties bij enkele NSAID's en de

onderliggende theoretische afwegingen leiden tot de conclusie dat wanneer er een indicatie bestaat voor gebruik van acetylsalicylzuur als cardioprotectivum en een NSAID nodig is, een NSAID zonder trombocytenuitlopende eigenschappen (zoals de COX-2-selectieve NSAID's) een lichte voorkeur heeft. Als alternatief kan een conventioneel NSAID met een protonpompremmer worden overwogen. Dat heeft als voordeel dat ook de kans op maagulceratie door acetylsalicylzuur wordt verkleind. Er moet dan geen NSAID worden gekozen waarvan een ongunstige interactie met acetylsalicylzuur is aangetoond, zoals ibuprofen.

Indien een patiënt anticoagulantia gebruikt zal een niet-selectief NSAID met trombocytenuitlopende werking niet alleen het risico op maagulceratie met bloeding, maar ook het risico op andere bloedingen verhogen. Dit is een argument om ook in deze groep voor een COX-2-selectief middel te kiezen. (Van nabumetone, meloxicam, celecoxib en rofecoxib is aangetoond dat ze geen relevante trombocytenuitlopende werking geven<sup>6-10</sup>). Maar ook in dit geval is als alternatief de combinatie van een conventioneel NSAID met een protonpompremmer een verantwoorde strategie.

Op grond van de VIGOR-studie is twijfel gerezen over de cardiovasculaire veiligheid van rofecoxib.<sup>11</sup> Recent onderzoek heeft deze twijfel niet geheel weggewomen.<sup>12,13</sup> De risico's zijn echter niet zo overtuigend, dat bij bestaande coronaire hartziekte – een risicofactor voor het optreden van maagschade (*hoofdstuk 3*) – een bijzondere strategie moet worden aanbevolen.

### Beleid bij verhoogd risico

Samenvattend kunnen bij patiënten met een verhoogd risico op maagulceratie alle genoemde methoden ter verkleining van de kans op maagulceratie worden toegepast. De verschillen in effectiviteit tussen de strategieën zijn klinisch niet relevant. Het staat een arts vrij om hier in overleg met een patiënt de meest passende strategie te kiezen. Naast de inschatting van de grootte van het risico zullen interacties, doseringsgemak en kosten de keuze bepalen. Zoals besproken in *hoofdstuk 4* hebben H<sub>2</sub>-receptorantagonisten niet de voorkeur, omdat de meerdaagse dosering als preventief middel de therapietrouw niet ten goede zal komen. Wat betreft de combinatie met corticosteroiden werd in *hoofdstuk 3* al opgemerkt, dat de aanvullende anti-inflammatoire werking van NSAID's dan wellicht minder nodig is, en voor het analgetische effect met paracetamol kan worden volstaan.

### Aanbeveling

Indien NSAID's worden voorgeschreven aan een patiënt met een verhoogd risico op maagschade heeft hetzij een COX-2-selectief NSAID, hetzij een conventioneel NSAID met misoprostol (400-800mcg/dag), hetzij een conventioneel NSAID met een protonpompremmer de voorkeur.

De keuze tussen de thans beschikbare alternatieven wordt onder meer bepaald door doseringsgemak en kosten. In combinatie met corticosteroiden kan worden overwogen voor het analgetische effect te volstaan met paracetamol.

## Slotopmerking

Met de veelheid aan NSAID's en de inmiddels ook royale mogelijkheden ter preventie van maagcomplicaties is het in de praktijk gangbaar om bij onvoldoende effect of het optreden van – veelal subjectieve – bijwerkingen te wisselen van medicatie. Dergelijke wisselingen worden door de werkgroep als een bruikbare strategie beschouwd om in samenwerking met een patiënt tot een optimale (werkzame en veilige) therapie te komen.

## Literatuur

1. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez GS, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
2. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
4. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325(7365):619.
5. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
6. Al Balla S, Al Momen AK, Al Arfaj H, Al Sugair S, Gader AMA: Interaction between nabumetone-a new non-steroidal anti-inflammatory drug-and the haemostatic system ex vivo *Haemostasis* 1990;20:270-5.
7. Knijff-Dutmer EAJ, Martens A, Laar MAFJ van de: The effect of nabumetone versus naproxen on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:257-9.
8. Knijff-Dutmer EAJ, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, Laar MAFJ van de: Platelet function is inhibited by non-selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs but not by COX-2 selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2002;41:458-61.
9. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS: Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-32.
10. Hecken A van, Schwartz JI, Depre M, De Lepeire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1109-20.
11. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
12. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360(9339):1071-3.
13. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359(9301):118-23.

## Hoofdstuk 6

# Hoe te handelen wanneer tijdens NSAID-gebruik bovenbuikklachten optreden?

In de voorgaande hoofdstukken is de nadruk gelegd op de preventie van ernstige complicaties door gebruik van NSAID's. Hiervoor is gekozen, omdat levensbedreigende en tot ziekenhuisopname leidende bijwerkingen strikte afwegingen vereisen.

In de praktijk komen ernstige bijwerkingen minder vaak voor dan door de patiënt ervaren klachten in de bovenbuik. Zulke klachten worden aangeduid met de slechtgedefinieerde verzamelnaam 'dyspepsie'. In de Engelstalige literatuur over NSAID's worden veelal de symptomen 'upper abdominal pain', 'heartburn', 'nausea' en 'vomiting' vermeld.

Vanwege de grote frequentie van deze bijwerkingen meent de werkgroep dat deze richtlijn niet volledig zou zijn zonder enkele aanvullende opmerkingen hierover. Het onderstaande is gebaseerd op de interpretatie door de werkgroep van de separate opmerkingen hierover in de voor de voorgaande hoofdstukken bestudeerde literatuur, en derhalve te classificeren als 'expert opinion'. Er is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan om tot een betere wetenschappelijke onderbouwing te komen.

Dyspeptische klachten kunnen worden verdeeld in:

1. Dyspepsie met misselijkheid en zuurbranden ('acid related dyspepsia').
2. Dyspepsie met ulcusachtige klachten, dus maagpijn zonder ulcus ('non-ulcer dyspepsia').
3. Dyspepsie met krampen, waarbij eerder aan colondysfunctie wordt gedacht.

De eerste twee vormen zijn gerelateerd aan NSAID-gebruik ('NSAID related dyspepsia') en rechtvaardigen wijziging van de medicatie of toevoegingen. De onder punt 3 genoemde vorm heeft weinig verband met NSAID's. In het navolgende zal de term 'dyspeptische klachten' worden gebruikt als algemene aanduiding van de hiervoor genoemde klachten.

Een indruk over de frequentie van deze bijwerkingen wordt verkregen door de gegevens in *tabel 6*. Vergelijking van diverse studies is niet goed mogelijk, vanwege verschillen in duur, definities en wijze van presenteren.

### Hebben dyspeptische klachten voorspellende waarde met betrekking tot het optreden van ernstige maagcomplicaties, zoals ulcera, perforatie en dergelijke?

Klachten van de bovenste tractus digestivus komen frequent voor bij patiënten met chronische ziekten, zowel bij NSAID-gebruikers als bij degenen die deze middelen niet gebruiken.<sup>1</sup> Als regel worden in onderzoeken waarin NSAID's met placebo, paracetamol of andere NSAID's worden vergeleken weinig verschillen gevonden wat betreft dyspeptische klachten en is er ook geen verschil in uitval wegens dergelijke symptomen.<sup>2</sup> In dit opzicht is er een gering verschil tussen conventionele NSAID's en COX-2-selectieve NSAID's: het percentage uitvallers wegens subjectieve bijwerkingen ligt weliswaar statistisch significant lager (*hoofdstuk 2*), maar de kleine verschillen zijn klinisch niet van groot belang. In oudere studies worden zelfs hogere percentages ulcera vastgesteld in groepen zonder klachten dan in groepen met klachten, een effect dat mogelijk wordt versterkt door gebruik van een lage dosis van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist.<sup>3,4</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Dyspeptische klachten die optreden tijdens het gebruik van een NSAID hebben geen voorspellende waarde voor het optreden van ernstiger maag-bijwerkingen zoals ulceratie.
	<i>B</i> Janssen <sup>1</sup> ; Larkai <sup>3</sup> ; Singh <sup>4</sup>

#### Overige overwegingen

Hoewel klachten dus geen goed leidraad vormen bij de keuze van een NSAID, zou men kunnen redeneren dat een lagere frequentie van subjectieve bijwerkingen de keuze voor een bepaald NSAID mede moet bepalen. De werkgroep is evenwel van mening dat de verschillen tussen NSAID's gering zijn en vanwege het ontbreken van een relatie met latere ulceratie klinisch weinig relevant. Daarom wordt niet aanbevolen om de initiële keuze van een NSAID te bepalen aan de hand van de mate waarin dyspeptische klachten kunnen optreden.

#### Hoe moet worden gehandeld bij het optreden van dyspeptische klachten?

Er is geen onderzoek gevonden dat verschillende strategieën bij het optreden van dyspeptische klachten tijdens NSAID-gebruik vergelijkt.

Bij het optreden van dyspeptische klachten tijdens NSAID-gebruik moet worden overwogen de NSAID te staken. Als dit niet kan, gelden de volgende overwegingen:

- Gebruik een andere toedieningsvorm; voedsel in de maag en inname met ruim vloeistof zou de absorptie van NSAID's vertragen en vrijkomend zuur bufferen.<sup>5</sup> Toediening in de vorm van granulaat of suppositorium komt ook in aanmerking.
- Kies een ander NSAID; daarbij moet worden opgemerkt dat er geen sterke argumenten zijn om een COX-2-selectief middel voor te schrijven bij dyspeptische klachten, omdat deze middelen maar weinig minder subjectieve klachten veroorzaken dan niet-selectieve NSAID's.

- Het is aangetoond dat toevoegen van een protonpompremmer subjectieve klachten vermindert, terwijl deze middelen tevens de kans op een ulcus verkleinen.<sup>2</sup>
- Toevoegen van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist kan de klachten verminderen, maar op grond van één publicatie moet rekening worden gehouden met de kans op maskering van een eventueel ulcus.
- Toevoeging van misoprostol is niet zinvol bij dyspepsie c.q. subjectieve klachten, omdat het frequenter subjectieve bijwerkingen veroorzaakt dan alleen een NSAID.

#### Aanbeveling

Als tijdens NSAID-gebruik dyspeptische klachten optreden en het NSAID niet kan worden gestaakt is het zinvol een andere toedieningsvorm of een ander NSAID te overwegen, hetzij een protonpompremmer of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist in dubbele dosering voor te schrijven.

Hoe moet worden gehandeld als een ulcus wordt vastgesteld tijdens NSAID-gebruik? Er is geen reden anders te handelen dan bij maag- of duodenale ulcera door andere oorzaken.

#### Aanbeveling

- Het ulcus dient te worden behandeld conform de daarvoor geldende richtlijnen of protocollen
- Een eventuele *H. pylori*-infectie dient te worden behandeld.
- Als staken van een NSAID niet acceptabel is kan deze worden gecontinueerd tijdens adequate behandeling van het ulcus.

Tabel 6. Frequentie van dyspepsie en staken wegens bijwerkingen in de studies (hoofdstuk 1) waarin de effectiviteit van verschillende NSAID's is vergeleken

Eerste auteur Referentienummers verwijzen naar hoofdstuk 1	Soort studie	Patiënten Populatie en duur	Middelen/diagnos in mg (aantal patiënten)	dyspepsie* of andere bovenbuikklachten '(abdominal pain', 'nausea', 'vomiting')	Staken wegens enige bijwerking	Staken wegens subjectieve GI-bijwerking
Geba 2002 <sup>7</sup>	RCT	OA knie, 6 weken	acetaminofen 400mg (94) rofecoxib 12,5mg (96) rofecoxib 25mg (95) celecoxib 200mg (97)	12,8% 10,4% 7,4% 14,4%	6,4% 7,3% 6,3% 4,1%	niet vermeld
Acevedo 2001 <sup>8</sup>	RCT	OA, 6 weken	rofecoxib 12,5 (242) diclofenac 100/ misoprostol 400mg (241)	18,6% 29,9%	4,1% 9,1%	niet vermeld
Bensen 1999 <sup>9</sup>	RCT	OA knie, 12 weken	placebo (203) celecoxib 100mg (203) celecoxib 200mg (197) celecoxib 400mg (202) naproxen 1.000mg (198)	22% 28% 27% 24% 32%	3,9% 4,4% 8,1% 3% 5%	1% 1% 3% 3% 5%
Bombardier 2000 <sup>10</sup>	RCT ('VICOR')	RA, 9 maanden (mediaan)	rofecoxib 50mg (4.047) naproxen 1.000mg (4.029)	Niet vermeld	niet vermeld	3,5% 4,9%
Cannon 2000 <sup>11</sup>	RCT	OA, 52 weken	rofecoxib 12,5mg rofecoxib 25mg diclofenac 150mg	11,6% 12,5% 12,7%	14,7% 13,3% 20,5%	1,2% 0,8% 0,7%
Day 2000 <sup>12</sup>	RCT	OA, 6 weken	placebo (74) rofecoxib 12,5mg (244) rofecoxib 25mg (242) ibuprofen 2.400mg 249)	1,4% 8,6% 12,4% 11,6%	1,4% 4,1% 3,7% 8,4%	niet vermeld
Douglados 2001 <sup>13</sup>	RCT	AS, 6 weken	placebo (76) ketoprofen 200mg (90) celecoxib 200mg (80)	17,1% 25,5% 26,3%	0% 1,1% 6,3%	niet vermeld
Dreiser 2001 <sup>14</sup>	RCT	Ischias, 2 weken	placebo (180) meloxicam 7,5mg (171+164) meloxicam 15mg (181+163) diclofenac 150mg (162)	3,3% 6,6% 6,1% 9,3%	1,7% 2,4% 2,3% 4,3%	niet vermeld
Emery 1999 <sup>15</sup>	RCT	RA, 24 weken	celecoxib 400mg (212) diclofenac 150mg (218)	36% 48%	niet vermeld	6% 16%
Goldstein 2001 <sup>16</sup>	RCT	OA en RA, 12 weken	naproxen 1.000mg (267) celecoxib 400mg (270)	40% 34%	9% 7%	6% 4%

Tabel 6. vervolg

Eerste auteur Referentienummers verwijzen naar hoofdstuk 1	Soort studie	Patiënten Populatie en duur	Middelen/diagnos in mg (aantal patiënten)	dyspepsie* of andere bovenbuikklachten '(abdominal pain', 'nausea', 'vomiting')	Staken wegens enige bijwerking	Staken wegens subjectieve GI-bijwerking
Krug 2000 <sup>17</sup>	RCT	RA, 3 maanden	naproxen 2.000mg (171) naproxen 1.000mg (173)	11% 13%	7% 5%	niet vermeld
McKenna 2001 <sup>18</sup>	RCT	OA, 6 weken	placebo (200) celecoxib 200mg (201) diclofenac 150mg (199)	19% 18% 15%	7% 7% 11%	niet vermeld
McKenna 2001 <sup>19</sup>	RCT	OA, 6 weken	placebo (60) celecoxib 200mg (63) rofecoxib 25mg (59)	niet vermeld 4,8% 6,8%	1,7% 6,3% 6,8%	niet vermeld
Morgan 2001 <sup>20</sup>	RCT	OA, 3 maanden	naproxen 1.000-2.000mg (167) diclofenac 100-150mg (168)	niet significant verschillend	9% 14%	niet vermeld
Saag 2000 <sup>21</sup>	2 RCT's	OA, 6 weken  OA, 1 jaar	placebo (69) rofecoxib 12,5mg (219) rofecoxib 25mg (227) ibuprofen 2.400mg (221) rofecoxib 12,5mg (231) rofecoxib 25mg (232) diclofenac 150mg (230)	2,9% 2,3% 3,5% 3,2% 22,9% 23,3% 31,7%	5,8% 5,5% 6,6% 4,1% 8,7% 10,3% 17,8%	niet vermeld    3,0% 2,2% 5,7%
Scott 2000 <sup>22</sup>	2 RCT's	OA, 6 maanden	naproxen 1.500mg (200) diclofenac 100mg (199) naproxen 1.500-2.000mg (148) piroxicam 20-30mg (147)	24% 31% 16% 27%	18% 22% 11% 20%	niet vermeld
Simon 1999 <sup>23</sup>	RCT	RA, 12 weken	placebo (231) celecoxib 200mg (240) celecoxib 400mg (235) celecoxib 800mg (217) naproxen 1.000mg (225)	19% 28% 25% 26% 31%	5% 5% 7% 6% 5%	1% 1% 3% 3% 5%
Truitt 2001 <sup>24</sup>	RCT	OA, >80 jr, 6 weken	placebo (52) rofecoxib 12,5mg (118) rofecoxib 25mg (56) naproxen 1.500mg (115)	1,9% 3,4% 5,4% 4,3%	1,9% 1,7% 0% 1,7%	niet vermeld
Yocum 2000 <sup>25</sup>	RCT	OA, 12 weken	placebo (157) meloxicam 3,75mg (154) meloxicam 7,5mg (154) meloxicam 15mg (156) diclofenac 100mg (153)	12,1% 13,0% 11,7% 12,2% 17,6%	3,8% 8,4% 7,1% 8,3% 8,5%	1,3% 3,2% 3,2% 3,8% 4,6%



Tabel 6. vervolg

Eerste auteur Referentienummers verwijzen naar hoofdstuk 1	Soort studie	Patiënten Populatie en duur	Middelen/diagnosis in mg (aantal patiënten)	dyspepsie* of andere bovenbuikklachten (‘abdominal pain’, ‘nausea’, ‘vomiting’)	Staken wegens enige bijwerking	Staken wegens subjectieve GI-bijwerking
Zhao 1999 <sup>26</sup>	RCT: overlap met Simon <sup>8</sup>	OA knie, 12 weken	placebo (204) celecoxib 100mg (203) celecoxib 200mg (197) celecoxib 400mg (202) naproxen 1.000mg (198)	18,7% 20,6% 19,4% 19,8% 23,1%	8% 9% 16% 10% 9%	2% 4% 6% 3% 7%
Laine 1999 <sup>27</sup>	RCT	OA, 16 weken	placebo (177) rofecoxib 25mg (195) rofecoxib 50mg (186) ibuprofen 2.400 (183)	6,5% 8,3% 9,5% 7,6%	8,1% 10,3% 12,3% 14,3%	niet vermeld
Cha 2001 <sup>28</sup>	RCT single blind	OA knie, 4 weken	naproxen 1.000, (80) nabumetone 1.000 (79)	21% 18,8%	1,3% 0%	niet vermeld
Vidal 2001 <sup>29</sup>	RCT	schouderpijn, 2 weken	meloxicam 7,5mg (191) meloxicam 15mg (203) piroxicam 20mg (205)	10,5% 9,9% 13,7%	1,0% 1,6% 4,2%	niet vermeld
Valat 2001 <sup>30</sup>	RCT	OA LWK 2 weken	meloxicam 7,5mg (117) diclofenac 100mg (112)	12,8% 17,8%	4% 9%	niet vermeld
Furst 2002 <sup>31</sup>	RCT	RA, 12 weken	placebo (177) meloxicam 7,5mg (175) meloxicam 15mg (184) meloxicam 22,5mg (177) diclofenac 150mg (181)	23,2% 25,7% 27,7% 27,7% 32%	7,9% 10,3% 7,6% 8,5% 11,0%	4,5% 5,7% 4,3% 5,1% 5,5%

RCT = randomised controlled trial; RA = reumatoïde artritis; OA = osteoarthritis (artrose); LWK = lumbale wervelkolom; \* De definitie van bovenbuikklachten verschilt per studie, alsmede de wijze van presenteren. In veel studies worden per symptoom percentages getoond, waarbij één patiënt meerdere symptomen kan hebben aangegeven. Dit verklaart, naast verschillen in studieduur en opzet, de grote verschillen tussen studies. Om die reden zijn de cijfers van verschillende studies niet met elkaar te vergelijken, en kunnen de percentages slechts binnen één studie worden vergeleken.

## Literatuur

- Janssen M, Dijkmans BA, Sluys FA van der, Wielen JG van der, Havenga K, Vandenbroucke JP, et al. Upper gastrointestinal complaints and complications in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. Br J Rheumatol 1992 Nov;31(11):747-52.
- Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000;27:9-14 en Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Am J Gastroenterol 1987;82:1153-8.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. Arch Intern Med 1996;156(14):1530-6.
- Price AH, Fletcher M. Mechanisms of NSAID-induced gastroenteropathy. Drugs 1990;40 (Suppl 5):1-11.



