

NSAID's

['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas']

Projectgroep

Drs. I. Oldenkamp, projectapotheker

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. G. van Valkenhoef, statistiek en besliskunde

Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

1. Prescriptie-advies van Ephor voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van NSAID's door kwetsbare ouderen

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn extra gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire complicaties en nierfunctiestoornissen. Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Indien een NSAID geïndiceerd is bij kwetsbare ouderen, is het van belang om het gastro-intestinale en cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt mee te nemen in de overweging. Celecoxib heeft het minst ongunstige gastro-intestinale risicoprofiel, maar is gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese (vnl myocardinfarct en CVA), hetgeen bij kwetsbare ouderen veelvuldig wordt gezien. Naproxen heeft de voorkeur qua cardiovasculair risicoprofiel, maar heeft daarentegen een relatief hoog risico op gastro-intestinale complicaties. Indien een niet-selectief NSAID wordt voorgeschreven, is bij kwetsbare ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de toevoeging van een protonpompremmer aan celecoxib een meerwaarde heeft bij patiënten ouder dan 75 jaar met een hoog gastro-intestinaal risicoprofiel.

Gezien het ontbreken van evidence voor effectiviteit en veiligheid en/of een hoog risico op gastro-intestinale complicaties, wordt het gebruik van etoricoxib, indometacine, meloxicam en piroxicam door Ephor ontraden bij de kwetsbare oudere patiënt.

'NSAID's en kwetsbare oudere patiënten': advies van Ephor per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording / opmerking
Celecoxib	Wit	Verlaagd gastro-intestinaal risico; gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese (ischemische hartziekte, CVA, perifere arterieel vaatlijden).
Diclofenac (referentiegeneesmiddel)	Wit	Gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese.
Etoricoxib	Oranje	Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen Gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese.
Ibuprofen	Wit	Interactie met acetylsalicylzuur
Indometacine	Oranje	Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen Geen vergelijking met andere NSAID's qua cardiovasculaire veiligheid.
Meloxicam	Oranje	Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen; verlaagde effectiviteit in de algemene populatie Geen vergelijking met andere NSAID's qua gastro-intestinale veiligheid
Nabumeton	Wit	
Naproxen	Wit	Bloedingsrisico vergelijkbaar met acetylsalicylzuur

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Piroxicam	Oranje	Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen Verhoogd gastro-intestinaal risico (lange halfwaardetijd); geen vergelijking met andere NSAID's qua cardiovasculaire veiligheid
-----------	--------	--

Betekenis kleurcoderingen

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Oranje: Sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Inhoudsopgave

1. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten	2
2. Algemene inleiding	6
2.1 Doel van de analyse	6
2.2 Definitie patiëntencategorie	6
2.3 Zoekstrategie	6
2.4 Methode van beoordeling en rapportage	10
2.5 Definities en afkortingen	11
3. Inleiding NSAID's	13
3.1 Geneesmiddelengroep	13
3.2 Werkingsmechanisme	13
3.3 Selectie geneesmiddelen	13
3.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	14
4. Uitgangspunten beoordeling	15
4.1 Vaststellen indicatie	15
4.2 Keuze referentiegeneesmiddel	15
4.3 Vaststellen klinisch relevante eindpunten	15
5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	17
5.1 Effectiviteit	17
5.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	17
5.2 Veiligheid	18
5.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	18
5.2.2 Interactiepotentieel	23
5.2.3 Belangrijke contra-indicaties	25
5.2.4 Farmacokinetiek	27
5.2.5 Farmacodynamiek	28
5.3 Ervaring	28
5.4 Gebruiksgemak	29
6. Referenties	30

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Bijlagen: Beoordelingsmodel, geneesmiddelrapporten en kwaliteitsbeoordeling

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE
- IV. Celecoxib
- V. Diclofenac
- VI. Etoricoxib
- VII. Ibuprofen
- VIII. Indometacine
- IX. Meloxicam
- X. Nabumeton
- XI. Naproxen
- XII. Piroxicam

2. Algemene inleiding

2.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf 'Ouderen' toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 1.

2.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

2.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Geraadpleegde bronnen:

- Pubmed / Embase (eerste versie: 1966 tot april 2008; herziene versie: aangevuld met literatuur gepubliceerd tussen januari 2008 en augustus 2013)

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- Cochrane (reviews)
- (Inter)Nationale richtlijnen, met een verschijningsdatum van maximaal 5 jaar geleden
- Trialregisters (ClinicalTrials.gov)

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 4.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Kwetsbare ouderen met osteoarthritis

Interventie: Naam geneesmiddel

Comparison: Referentiegeneesmiddel: diclofenac (hoofdstuk 4.2)

Outcome: Niet vooraf gedefinieerd. Vanwege de beperkte literatuur die is verschenen over de effectiviteit van NSAID's bij kwetsbare ouderen, is ervoor gekozen om in eerste instantie zo breed mogelijk te zoeken en vervolgens de meest beschreven en klinisch meest relevante eindpunten in de analyse mee te nemen. (hoofdstuk 4.3)

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oude patiënt?

Zoekstrategie eerste versie (2008):

- *Geneesmiddel* [tiab] AND diclofenac [tiab] AND osteoarthritis AND (elderly OR aged OR geriatrics).
Limieten: meta-analysis, review, clinical trial, randomized controlled trial, humans
- *Geneesmiddelgroep* [Mesh] AND elderly. Limiet: meta-analysis

Zoekstrategie herziene versie (2013):

(diclofenac [tiab] OR diclofenac [Mesh] OR ibuprofen [tiab] OR ibuprofen [Mesh] OR naproxen [tiab] OR naproxen [Mesh] OR meloxicam [tiab] OR *meloxicam* [Mesh] OR etoricoxib [tiab] OR *etoricoxib* [Mesh] OR celecoxib [tiab] OR *celecoxib* [Mesh] OR indomethacin [tiab] OR indometacin [Mesh] OR piroxicam [tiab] OR piroxicam [Mesh] OR nabumetone [tiab] OR *nabumetone* [Mesh] OR non-steroidal anti-inflammatory * [tiab] OR nonsteroidal anti-inflammatory * [tiab] OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal [Mesh] OR (NSAID [tiab] OR NSAIDs [tiab] OR cyclooxygenase inhibitor * [tiab]) AND

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

(Elderly[tiab] OR older[tiab] OR "old people"[tiab] OR aged[tiab] OR community-dwelling[tiab] OR geriatric[tiab] OR "mini-mental state"[tiab] OR alzheimer * [tiab] OR alzheimer's[tiab] OR alzheimers[tiab] OR mmse[tiab] OR caregivers[tiab] OR falls[tiab] OR Adl[tiab] OR Frailty[tiab] OR Gds[tiab] OR Ageing[tiab] OR elders[tiab] OR Frail[tiab] OR Mci[tiab] OR Demented[tiab] OR Psychogeriatrics[tiab] OR "cognitive impairment"[tiab] OR "postmenopausal women"[tiab] OR Comorbidities[tiab] OR geriatric assessment[Mesh] OR Nursing homes[Mesh] OR frail elderly[Mesh] OR cognition disorders/diagnosis[Mesh] OR cognition disorders/epidemiology[Mesh] OR (*cognitive defect [Mesh] AND diagnosis [Mesh]*) OR (*cognitive defect [Mesh] AND epidemiology [Mesh]*) OR home(s) for the aged[Mesh] OR alzheimer disease[Mesh] OR dementia[tiab]) AND (osteoarthritis[MeSH Terms] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthrosis[tiab])

Filters: clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article* (schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Om geneesmiddelen ook indirect met elkaar te kunnen vergelijken, is de zoekstrategie tijdens de herziening aangepast van 'geneesmiddel AND diclofenac' naar 'geneesmiddel OR diclofenac'.

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreden bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?

Zoekstrategie eerste versie (2008):

Geneesmiddelgroep [Mesh] AND (adverse drug reaction OR adverse drug event). Limieten: meta-analysis, clinical trial, randomized controlled trial, aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Zoekstrategie herziene versie (2013):

(diclofenac [tiab] OR diclofenac [Mesh] OR ibuprofen [tiab] OR ibuprofen [Mesh] OR naproxen [tiab] OR naproxen [Mesh] OR meloxicam [tiab] OR *meloxicam [Mesh]* OR etoricoxib [tiab] OR *etoricoxib [Mesh]* OR celecoxib [tiab] OR *celecoxib [Mesh]* OR indomethacin [tiab] OR indometacin [Mesh] OR piroxicam [tiab] OR piroxicam [Mesh] OR nabumetone [tiab] OR *nabumetone [Mesh]* OR non-steroidal anti-inflammatory * [tiab] OR nonsteroidal anti-inflammatory * [tiab] OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal [Mesh] OR (NSAID [tiab] OR NSAIDs [tiab] OR cyclooxygenase inhibitor * [tiab]) AND (Elderly[tiab] OR older[tiab] OR "old people"[tiab] OR aged[tiab] OR community-dwelling[tiab] OR

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

geriatric[tiab] OR "mini-mental state"[tiab] OR alzheimer * [tiab] OR alzheimer's[tiab] OR alzheimers[tiab] OR mmse[tiab] OR caregivers[tiab] OR falls[tiab] OR Adl[tiab] OR Frailty[tiab] OR Gds[tiab] OR Ageing[tiab] OR elders[tiab] OR Frail[tiab] OR Mci[tiab] OR Demented[tiab] OR Psychogeriatrics[tiab] OR "cognitive impairment"[tiab] OR "postmenopausal women"[tiab] OR Comorbidities[tiab] OR geriatric assessment[Mesh] OR Nursing homes[Mesh] OR frail elderly[Mesh] OR cognition disorders/diagnosis[Mesh] OR cognition disorders/epidemiology[Mesh] OR (*cognitive defect [Mesh] AND diagnosis [Mesh]*) OR (*cognitive defect [Mesh] AND epidemiology [Mesh]*) OR home(s) for the aged[Mesh] OR alzheimer disease[Mesh] OR dementia[tiab]) AND (Drug Toxicity [Mesh] OR *adverse drug reaction [Mesh]* OR adverse drug reaction* [tiab] OR adverse drug event* [tiab] OR adverse event* [tiab] OR safety [tiab])

Filters: clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article*; *cohort analysis*; *prospective study*; *retrospective study*; zelf samengesteld filter voor observationeel onderzoek (Case-Control Studies [Mesh] OR case-control study [tiab] OR Cohort Studies [Mesh] OR cohort study [tiab] OR prospective [tiab] OR retrospective [tiab])

(schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

Zoekstrategie eerste versie (2008):

Geneesmiddel [tiab] AND elderly AND pharmacokinetics

Geneesmiddel [tiab] AND elderly AND pharmacodynamics

Zoekstrategie herziene versie (2013):

(diclofenac [tiab] OR diclofenac [Mesh] OR ibuprofen [tiab] OR ibuprofen [Mesh] OR naproxen [tiab] OR naproxen [Mesh] OR meloxicam [tiab] OR *meloxicam [Mesh]* OR etoricoxib [tiab] OR *etoricoxib [Mesh]* OR celecoxib [tiab] OR *celecoxib [Mesh]* OR indomethacin [tiab] OR indometacin [Mesh] OR piroxicam [tiab] OR piroxicam [Mesh] OR nabumetone [tiab] OR *nabumetone [Mesh]* AND (Elderly[tiab] OR older[tiab] OR "old people"[tiab] OR aged[tiab] OR community-dwelling[tiab] OR geriatric[tiab] OR "mini-mental state"[tiab] OR alzheimer * [tiab] OR alzheimer's[tiab] OR alzheimers[tiab] OR mmse[tiab] OR caregivers[tiab] OR falls[tiab] OR Adl[tiab] OR Frailty[tiab] OR Gds[tiab] OR Ageing[tiab] OR elders[tiab] OR Frail[tiab] OR Mci[tiab] OR Demented[tiab] OR Psychogeriatrics[tiab] OR "cognitive impairment"[tiab] OR "postmenopausal women"[tiab] OR Comorbidities[tiab] OR geriatric assessment[Mesh] OR Nursing homes[Mesh] OR frail elderly[Mesh] OR cognition disorders/diagnosis[Mesh] OR cognition disorders/epidemiology[Mesh] OR (*cognitive defect [Mesh] AND diagnosis [Mesh]*) OR (*cognitive defect [Mesh] AND epidemiology [Mesh]*) OR home(s) for the aged[Mesh] OR alzheimer disease[Mesh] OR dementia[tiab]) AND (pharmacokinetics [Mesh] OR pharmacokinetics [All Fields] OR *pharmacodynamics [Mesh]* OR pharmacodynamics [All Fields])

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Filters: clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article* (schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Bij gering aantal (≤ 3) studies tevens: artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
 - Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarbij de veiligheid wordt bestudeerd bij een andere indicatie; artikelen waarbij het geneesmiddel niet rechtstreeks met het referentiegeneesmiddel wordt vergeleken (bijv. vergelijking met placebo, vergelijking met een ander geneesmiddel binnen de geneesmiddelgroep)
 - Artikelen waarin harde, klinische eindpunten worden meegenomen
 - Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarin surrogaateindpunten worden beschreven
- Exclusiecriteria
 - Wanneer het onderzoek zich niet beperkt tot de kwetsbare oude patiënt
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

2.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in 'peer reviewed' tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de beschreven eindpunten vindt plaats aan de hand van GRADE (ten opzichte van het referentiegeneesmiddel diclofenac) ¹.

Basisprincipes GRADE

1. Per eindpunt (effectiviteit of veiligheid) wordt de kwaliteit van het bewijs weergegeven als hoog, gemiddeld, laag of zeer laag (hoog: vertrouwen is groot dat het werkelijke effect dicht bij de effectschatting ligt; zeer laag: vertrouwen in de effectschatting is erg laag, het werkelijke effect is mogelijk substantieel anders dan de effectschatting)
2. Bewijs dat gebaseerd is op RCT's gaat in eerste instantie uit van hoge kwaliteit; bewijs gebaseerd op observationeel onderzoek van lage kwaliteit
3. De kwaliteit van zowel RCT's als observationeel onderzoek kan door 5 factoren worden verlaagd: studielimitaties, inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias
4. De kwaliteit van observationeel onderzoek kan door 3 factoren worden verhoogd (mits er niet eerst verlaging van de kwaliteit heeft plaatsgevonden): aanwezigheid van een dosis-responsrelatie, optreden

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

van een substantieel effect ($RR < 0,5$ of > 2), verlaging van het effect door confounders, waarvoor in de analyse niet is gecorrigeerd

5. Per factor kan de kwaliteit met 1 of 2 punten verlaagd /verhoogd worden (afhankelijk van de ernst van de limitatie). RCT's krijgen een gemiddelde, lage of erg lage kwaliteit bij vermindering met 1, 2 of 3 punten.

Voor verdere analyse van de resultaten wordt het softwareprogramma ADDIS² (Aggregate Data Drug Information System) gebruikt. Twee middelen kunnen direct met elkaar vergeleken worden met behulp van 'DerSimonian-Laird random effects Meta-analysis'. De resultaten hiervan worden beschreven in de tabellen en bij meerdere studies als forest plots weergegeven in de geneesmiddelrapporten (bijlage IV - XII). 'Markov Chain Monte Carlo Network Meta-analysis' kan gebruikt worden om meerdere middelen (zowel direct als indirect) met elkaar te vergelijken. Voor het berekenen van de absolute risico's ten opzichte van het referentiegeneesmiddel diclofenac wordt gebruik gemaakt van het programma GRADE profiler versie 3.6 (bijlage III).

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd ten opzichte van het referentiemiddel. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Oranje: Sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

2.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke,

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

	psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriatr – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
ADDIS	Aggregate Data Drug Information System
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
COX	Cyclo-oxygenase
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebrovasculair Accident
GI	Gastro-intestinaal
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor zorgverzekeringen
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
nsNSAID	Niet-selectieve NSAID
OR	Odds ratio
OTC	Over The Counter (zonder recept te verkrijgen)
PaGAA	Patiënt's Global Assessment of Arthritis
PhGAA	Physician's Global Assessment of Arthritis
PUOB	Perforaties, ulcera, obstructie, bloedingen
RCT	Randomized controlled trial
VAS	Visual Analogue Scale
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

3. Inleiding NSAID's

3.1 Geneesmiddelengroep

NSAID's zijn prostaglandinesynthetase-remmers (M01A) en kunnen worden onderverdeeld in de salicylaten (acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium; in dit rapport buiten beschouwing gelaten), azijnzuurderivaten (aceclofenac, diclofenac en indometacine), oxicamderivaten (meloxicam, piroxicam), propionzuurderivaten (dexibuprofen, dexketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en tiaprofeenzuur), pyrazolinonderivaten (fenylbutazon, propyfenazon en metamizol) plus een restgroep bestaande uit de COX-2 remmers (celecoxib, etoricoxib en parecoxib) en nabumeton.

Tevens kunnen NSAID's worden onderscheiden op basis van de mate van COX-2 remming. Celecoxib, etoricoxib en parecoxib zijn selectieve COX-2-remmers die in Nederland beschikbaar zijn. Meloxicam wordt als preferentiële COX-2 remmer aangewezen, omdat dit middel, vooral bij hogere doseringen, ook nog effect op COX-1 vertoont.³ Hetzelfde fenomeen wordt gezien bij nabumeton, met als belangrijk verschil dat de actieve metabooliet van nabumeton in lage dosering slechts een zwakke remmer van het enzym cyclooxygenase is.⁴ De overige middelen worden als niet-selectieve NSAID's beschouwd.³

3.2 Werkingsmechanisme

Prostaglandinesynthetaseremmers, ook wel bekend als NSAID's hebben naast een pijnstillende werking, zij het in verschillende mate, eveneens een koortswerend en ontstekingsremmend effect. Voor sommige middelen geldt dat, afhankelijk van de dosering, één of meer van de genoemde werkingen op de voorgrond staat.

NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX), dat arachidonzuur omzet in verschillende typen prostaglandines, prostacycline (PGI₂) en tromboxanen (TXA₂). Van het COX bestaan tenminste 2 isovormen. COX-2 vormt prostaglandines die vooral betrokken zijn bij pijn, koorts en ontstekingsreacties. Door remming van COX-2 worden deze processen tegengegaan. COX-1 vormt prostaglandinen die onder andere een rol spelen bij maagwandbescherming en trombocytenaggregatie. Per NSAID verschilt de mate van remming van COX-1 ten opzicht van COX-2.^{3,5}

3.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 1: Prescriptiecijfers van NSAID's in Nederland in 2011

(Bron: GIP/College voor Zorgverzekeringen 2013)

NSAID's	GIPeilingen 2011 Gebruikers > 65 jaar
diclofenac	307.788
naproxen	82.660
ibuprofen	64.263
etoricoxib	44.680
meloxicam	43.262
celocoxib	23.865
indometacine	7.232
nabumeton	1.986
piroxicam	1.916
ketoprofen	1.548
aceclofenac	1.037
tiaprofeenzuur	913
dexibuprofen	410
flurbiprofen	88

3.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep is bij de eerste versie (2008) besloten om sulindac aan de selectie van geneesmiddelen toe te voegen (plaats 11 van meest voorgeschreven NSAID's bij patiënten van 65 jaar en ouder), vanwege de vermeende specifieke geneesmiddelkenmerken van sulindac. Omdat dit middel sinds 2010 uit de handel is genomen, is bij de herziening besloten om de geneesmiddelbeoordeling te beperken tot de overige 9 NSAID's die in de eerste versie zijn besproken. Het betreft hier de 9 meest voorgeschreven NSAID's bij patiënten > 65 jaar volgens de GIPeilingen van 2011.

4. Uitgangspunten beoordeling

4.1 Vaststellen indicatie

NSAID's worden onder andere voorgeschreven voor de indicaties osteoartrose, reumatoïde artritis en pijn (verschillende vormen, waaronder pijn bij maligne aandoeningen). Door de projectgroep wordt osteoartrose als de belangrijkste indicatie bij ouderen gezien, daarom wordt in dit rapport uitgegaan van deze indicatie.

4.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG-Standaard Artritis worden diclofenac, ibuprofen en naproxen aanbevolen als standaardtherapie. De CBO-richtlijn Reumatoïde Artritis geeft de voorkeur aan een conventioneel NSAID waarmee veel ervaring is opgedaan, mits er geen sprake is van een vergrote kans op het krijgen van maagcomplicaties. In de CBO-richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen. Diclofenac wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven, daarom wordt dit als referentiegeneesmiddel (vergelijkende behandeling) gekozen.

4.3 Vaststellen klinisch relevante eindpunten

Effectiviteit

Osteoartrose wordt gekenmerkt door pijn en gewrichtsstijfheid. Hierdoor kan de patiënt beperkt zijn in het uitvoeren van bepaalde bewegingen. Doel van medicatie is het verlichten van de pijn, verminderen van stijfheid en het afremmen van eventuele ontstekingen.

Onderzoek naar de effectiviteit van NSAID's bij ouderen is beperkt. Er is voor gekozen om de meest beschreven eindpunten mee te nemen in de analyse, gericht op pijnvermindering, stijfheid en algemeen welbevinden (zie kader).

- Patiënt's Global Assessment of Arthritis (PaGAA) en Physician's Global Assessment of Arthritis (PhGAA)
- Verandering in VAS score
- Verandering in WOMAC score

Patiënt's Global Assessment of Arthritis (PaGAA) en Physician's Global Assessment of Arthritis (PhGAA)

De PaGAA / PhGAA is een maat voor de klachten die de patiënt ervaart als gevolg van artritis, gegradeerd door de patiënt / behandelaar. Er wordt een score aan gekoppeld van 1 tot 5 (1 = erg goed / asymtomatisch; 5 = erg slecht / ondraaglijke symptomen).⁶

Visual Analogue Scale (VAS)

De VAS is een liniaal van 10 cm waarmee de patiënt de mate van pijn aan kan geven, met aan de ene kant geen pijn en aan de andere kant meest denkbare pijn.^{7,8}

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

De WOMAC bestaat uit 24 vragen, gericht op pijn (5 vragen), spierstijfheid (2 vragen) en fysiek functioneren (17 vragen). Iedere vraag wordt gescoord met 0-4 punten (0 = geen; 4 = erg veel / heel erg). In totaal kan een waarde van 96 punten worden gehaald. Hoe lager de score, hoe beter de functionele status.⁹

Bijwerkingen

Niet alleen het gewenste effect, maar ook vele ongewenste effecten worden toegeschreven aan de beïnvloeding van de prostaglandinesynthese via remming van het enzym cyclo-oxygenase. Deze bijwerkingen doen zich voornamelijk voor op de functie van de trombocyten, de nier en de tractus digestivus. De NSAID's hebben als groep een aantal bijwerkingen gemeen, hoewel de frequentie ervan voor de verschillende middelen uiteenloopt. Vooral een verschil in selectiviteit voor beide COX isovormen (COX-1 en COX-2) ligt hieraan ten grondslag. De frequentie en ernst van de bijwerkingen is bij ouderen veelal verhoogd. De projectgroep is van mening dat de volgende bijwerkingen het meest relevant zijn bij kwetsbare oudere patiënten

- Gastro-intestinale bijwerkingen (perforaties, obstructie, ulcera, bloedingen, dyspepsie)
- Cardiovasculaire bijwerkingen (trombo-embolische bijwerkingen, hartfalen)

5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

Onderstaande studies over de effectiviteit en bijwerkingen van NSAID's richten zich op de oudere populatie (inclusiecriteria veelal patiënten ouder dan 60 of 65 jaar). Het betreft hier niet altijd *kwetsbare* ouderen. Vooral bij gerandomiseerde klinische studies worden voornamelijk 'gezonde' ouderen geïnccludeerd. In enkele studies, uitgevoerd bij de algemene populatie, wordt een subgroepanalyse bij ouderen uitgevoerd. In dit geval is onbekend of de verschillende groepen ook in de oudere populatie voldoende vergelijkbaar zijn, hetgeen de interpretatie van de studies lastig maakt.

Onderlinge vergelijking van de verschillende NSAID's wordt bemoeilijkt door de lage frequentie waarin bijwerkingen optreden (vooral bij RCT's die zijn opgesteld als effectiviteitsonderzoek en niet als bijwerkingenonderzoek), het kiezen van verschillende eindpunten en gebruik van niet- equivalente doseringen, gebruiksduren en inclusie- / exclusiecriteria in de verscheidene studies. Hierdoor kon het ondersteunende programma ADDIS slechts in geringe mate worden toegepast.

Bij het beoordelen van observationeel onderzoek (cohort- en case-controle onderzoek) moet rekening worden gehouden met een aantal beperkingen. Ten eerste bestaat onbekendheid over de gebruikte doseringen, gebruiksduur en het al dan niet chronisch gebruik van de NSAID's. Ten tweede ontbreekt informatie over relevante patiëntenkarakteristieken (o.a. alcohol gebruik, roken, BMI; adequate correctie voor deze mogelijke confounders is niet mogelijk) en gebruik van andere medicatie (voornamelijk OTC medicatie, o.a. andere NSAID's, acetylsalicylzuur). Ten derde kan vertekening door 'confounding by indication' niet worden uitgesloten (keuze voor een NSAID is gebaseerd op het baseline risico voor gastro-intestinale en/of cardiovasculaire bijwerkingen; ten onrechte wordt een slechte uitkomst toegeschreven aan het gebruik van een bepaald NSAID).

5.1 Effectiviteit

5.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

(Voor een beschrijving van de afzonderlijke studies wordt verwezen naar bijlage IV – XII)

Zes RCT's hebben de effectiviteit van de NSAID's celecoxib, diclofenac, nabumeton, ibuprofen en naproxen met elkaar vergeleken bij oudere patiënten (> 60 jaar) met osteoarthrose.⁷⁻¹² De behandelduur bedroeg 3 maanden tot 1 jaar. In het grootste deel van de studies waren de NSAID's vergelijkbaar qua effectiviteit. Hoewel in 2 studies een significant verschil werd gevonden tussen nabumeton enerzijds en diclofenac en ibuprofen anderzijds, werd dit niet ondersteund door andere effectiviteitsmaten in dezelfde studies en ligt het gebruik van niet equivalente doseringen en een te kleine patiëntenpopulatie ten grondslag aan mogelijke verschillen.^{7,11} Alleen celecoxib en nabumeton zijn rechtstreeks met het referentiegeneesmiddel diclofenac vergeleken; met behulp van een netwerk meta-analyse kon ibuprofen indirect (via nabumeton) met diclofenac vergeleken worden. Overall werden er geen significante verschillen met diclofenac aangetoond (kwaliteit van de studies volgens GRADE: celecoxib gemiddeld/hoog; nabumeton laag; ibuprofen erg laag, bijlage III tabel 1, 3 en 6). Er zijn geen effectiviteitsstudies uitgevoerd bij ouderen die zijn behandeld met etoricoxib, indometacine, meloxicam of piroxicam.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Twee van bovenstaande RCT's (Kellner et al en Morgan et al) vonden geen verschil in effectiviteit tussen de oudere populatie en de algemene populatie (inclusief de kwetsbare oudere patiënt) danwel patiënten jonger dan 65 jaar.^{10,12}

Er zijn aanwijzingen dat meloxicam in een dosering van 7,5 mg/dag minder effectief is dan diclofenac in de algemene populatie.¹³ Verder zijn er in deze patiëntencategorie geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen de NSAID's onderling aangetoond, mits in vergelijkbare dosering toegepast.¹⁴⁻¹⁶

Conclusie van Ephor

Er zijn geen aanwijzingen dat de effectiviteit van de NSAID's van elkaar verschillen bij kwetsbare oudere patiënten. Er zijn echter geen studies uitgevoerd bij ouderen voor etoricoxib, indometacine, meloxicam en piroxicam.

5.2 Veiligheid

5.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

(Voor een beschrijving van de afzonderlijke studies wordt verwezen naar bijlage IV – XII)

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforaties, ulcera, obstructie, bloedingen: Drie RCT's hebben naar het optreden van klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen bij ouderen gekeken bij gebruik van een COX-2 selectieve remmer versus een niet-selectieve NSAID.^{6,8,17} Hoewel er bij gebruik van diclofenac meer gastro-intestinale bijwerkingen werden gezien dan bij gebruik van etoricoxib¹⁷ (alleen gekeken naar de lage GI bijwerkingen) of celecoxib⁸, waren de verschillen niet statistisch significant (kwaliteit volgens GRADE: laag, bijlage III tabel 1 en 2). Het risico op ulcera werd wel significant verhoogd door gebruik van naproxen in vergelijking met celecoxib.⁶ In zes retrospectieve studies werd een verhoogd gastro-intestinaal risico gevonden bij gebruik van niet-selectieve NSAID's ten opzichte van celecoxib (bij 5 van de 6 studies betrof het een significant verschil).¹⁸⁻²³

De gastro-intestinale veiligheid van de preferentiële COX-2 remmer nabumeton is in drie RCT's vergeleken met ibuprofen, naproxen en diclofenac.^{7,11,12} GI bijwerkingen werden significant vaker gezien bij gebruik van ibuprofen en naproxen ten opzichte van nabumeton^{11,12}; net als bij de vergelijking COX-2 remmers vs diclofenac werd er ook geen significant verschil tussen diclofenac en nabumeton gevonden (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; bijlage III tabel 6).⁷ Het aantal patiënten met een klinisch relevante GI bijwerking was in deze studies veelal erg laag, waardoor het trekken van conclusies niet mogelijk is. Slechts 1 RCT heeft niet-selectieve NSAID's onderling vergeleken. Er werden geen verschillen tussen diclofenac, naproxen, ibuprofen en piroxicam gevonden (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; bijlage III tabel 3, 7 en 8).¹² De aantallen waren opnieuw erg laag.

Ook 2 case-control studies hebben het optreden van ulcera en bloedingen onderzocht bij gebruik van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen, indometacine, naproxen en piroxicam).^{24,25} Het risico was het laagst bij gebruik van ibuprofen en diclofenac en verreweg het hoogste bij gebruik van piroxicam. In beide studies werden significant meer GI bijwerkingen gezien bij gebruik van piroxicam en naproxen ten opzichte van ibuprofen. Eén studie liet een significant verhoogd risico zien bij gebruik van piroxicam ten opzichte van diclofenac (kwaliteit volgens GRADE; erg laag, bijlage III tabel 8).²⁵

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Dyspepsie: 5 RCT's hebben naar het optreden van dyspepsie bij ouderen gekeken bij gebruik van verscheidene NSAID's. Het risico op dyspepsie was significant verlaagd bij gebruik van celecoxib ten opzichte van naproxen en ibuprofen en vergelijkbaar aan diclofenac^{8,9,26} (kwaliteit volgens GRADE: gemiddeld, bijlage III, tabel 1). Dyspepsie trad minder vaak op bij gebruik van nabumeton dan bij gebruik van diclofenac (kwaliteit volgens GRADE: gemiddeld, bijlage III tabel 6) en naproxen; verschillen met ibuprofen en piroxicam werden niet gevonden.^{11,12} Vergelijking van de niet-selectieve NSAID's diclofenac, ibuprofen, naproxen en piroxicam liet geen grote verschillen zien.^{12,26} In 1 studie werd een verhoogd risico bij gebruik van naproxen gevonden ten opzichte van diclofenac²⁶ (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; bijlage III tabel 7); een andere studie liet een verhoogd risico zien bij gebruik van diclofenac in vergelijking met piroxicam¹² (kwaliteit volgens GRADE: laag, bijlage III tabel 8). Er zijn geen studies verschenen waarbij de gastro-intestinale veiligheid van meloxicam ten opzichte van een ander NSAID is onderzocht bij de oudere patiënt.

Onderzoek in de algemene populatie laat soortgelijke resultaten zien: een verlaagd risico op klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van COX-2 selectieve NSAID's ten opzichte van niet-selectieve NSAID's²⁷⁻²⁹ en een gastro-intestinaal risico dat toeneemt van ibuprofen naar diclofenac, naproxen, indometacine en tenslotte piroxicam.^{28,29} Een recent gepubliceerde grote meta-analyse laat een vergelijkbaar risico zien bij gebruik van celecoxib en diclofenac, en een niet significant verhoogd risico bij gebruik van ibuprofen en naproxen.³⁰ Het gebruik van de toegepaste doseringen kan ten grondslag liggen aan de afwijkende resultaten: zo zouden ibuprofen en diclofenac alleen in lage dosering een voordeel hebben boven de andere niet-selectieve NSAID's. Er zijn aanwijzingen dat meloxicam en nabumeton een grotere maagveiligheid hebben dan niet-selectieve NSAID's.¹⁶

COX-1 wordt verantwoordelijk geacht voor de productie van prostaglandinen met een algemene functie, waaronder gastroprotectie. Door remming van COX-1 en daardoor de remming van de vorming van PGE₂ en PGI₂ valt deze beschermende werking weg en neemt de kans op ulcera toe. Daarnaast zorgt remming van COX-1 voor een verminderde productie van tromboxaan A₂ (TXA₂), dat verantwoordelijk is voor de trombocytenuitstrooming. Hierdoor wordt het risico op bloedingen verhoogd.⁴

De kans op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen neemt toe bij NSAID's met de volgende eigenschappen:

- sterke COX-1 remming: lager risico bij COX-2 selectieve NSAID's. Naproxen remt het COX-1 gemedieerde TXA₂ met meer dan 95% (vereist voor het uitvoeren van een voldoende groot effect op de plaatjesaggregatie)
- lange halfwaardetijd (> 12 uur): piroxicam heeft een halfwaardetijd van 50 uur, hiermee het hoge risico op GI bijwerkingen verklarend.
- geneesmiddel met gereguleerde afgifte³¹
- bepaalde fysische eigenschappen, bijv. acetylsalicylzuur = zuur¹³
- hoge dosering / langdurig gebruik^{3,5}

Meloxicam en nabumeton (preferentiële COX-2 remmers) blokkeren in lage dosering de COX-2 activiteit sterker dan COX-1, terwijl bij verhogen van de dosering het effect op COX-1 groter wordt en daarmee het

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

risico op ulcera. Een 'beschermend' effect van nabumeton in lage dosering kan daarnaast verklaard worden door een zwakke remming van COX door de actieve metabooliet van nabumeton (6-MNA).⁴

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Vijf studies hebben onderzocht of het risico op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen vergelijkbaar is aan een COX-2 selectieve remmer of een preferentiële COX-2 remmer door aan een niet-selectieve NSAID een maagbeschermer toe te voegen.^{10,11,19,21,32} Twee RCT's en één cohort studie vonden een vergelijkbaar risico op hoge gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van celecoxib / nabumeton versus naproxen plus lansoprazol³², ibuprofen plus misoprostol¹¹ of een groep niet-selectieve NSAID's plus een protonpompremmer.²¹ In een andere cohort studie werd een verhoogd gastro-intestinaal risico gevonden bij gebruik van diclofenac plus misoprostol in vergelijking met celecoxib (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; zie bijlage III, tabel 1)¹⁹ Uit de studie kon niet worden afgeleid of de dosering misoprostol voldoende hoog was om adequate maagbescherming te kunnen bieden.

In een subgroepanalyse van de CONDOR studie werd een verhoogd risico gevonden op gastro-intestinale complicaties bij gebruik van diclofenac plus omeprazol in vergelijking met celecoxib (kwaliteit volgens GRADE: gemiddeld; zie bijlage III, tabel 1). In tegenstelling tot de eerder beschreven studies, zijn tevens de onderste GI bijwerkingen meegenomen in de analyse. Omdat schade aan de distale delen van het maagdarmkanaal niet zuur gerelateerd is, kunnen protonpompremmers hier geen beschermend effect uitoefenen. Het verschil tussen diclofenac plus omeprazol en celecoxib kon niet zozeer verklaard worden door het signaleren van bloedingen, obstructie en perforatie, als wel door een significant verhoogd risico op anemie door diclofenac plus omeprazol (indicator voor asymptomatisch verlopen GI complicaties, of het gevolg van vitamine B12 deficiëntie door gebruik van omeprazol). Bij kwetsbare ouderen is anemie gerelateerd aan een verhoogde kans op vallen, langere ziekenhuisopnames, morbiditeit en mortaliteit.^{10,33} In één van de cohort studies werd daarnaast gevonden dat het gastro-intestinale risico van celecoxib verder verlaagd kan worden bij patiënten van 75 jaar en ouder met een verhoogd GI risico door een protonpompremmer aan de behandeling toe te voegen.²¹

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Mallen et al beschrijven de gepoolde resultaten van 21 gerandomiseerde klinische studies.²⁶ Naproxen en ibuprofen leidden significant vaker tot stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen (voornamelijk buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, flatulentie en misselijkheid) dan celecoxib en diclofenac (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; zie bijlage III tabel 3 en 7). Dahlberg et al ondersteunen bovenstaande resultaten. Ook zij vonden geen significante verschillen tussen celecoxib en diclofenac (kwaliteit volgens GRADE: gemiddeld, bijlage III tabel 1).⁸ Lisse et al vonden daarentegen geen statistisch significante verschillen tussen celecoxib en naproxen.⁹ Onduidelijk is of de studie van Mallen et al ook de drie RCT's, geanalyseerd door Lisse et al, hebben geïncludeerd.

Twee andere RCT's hebben naar de gastro-intestinale tolerabiliteit van de preferentiële COX-2 remmer nabumeton gekeken ten opzichte van niet-selectieve NSAID's.^{11,12} Verschillen tussen ibuprofen en nabumeton werden niet gevonden (zeer kleine studie)¹¹; als gevolg van misselijkheid werd er vaker met het gebruik van piroxicam gestopt dan met nabumeton.¹²

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Conclusie van Ephor

COX-2-selectieve remmers (celecoxib en etoricoxib) en mogelijk ook preferentiële COX-2-remmers (nabumeton) leiden tot een verlaagd risico op klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Het bewijs hiervoor is veelal van lage kwaliteit. Het risico op ernstige GI bijwerkingen neemt bij niet-selectieve NSAID's toe conform de halfwaardetijd en de sterkte van COX-1 remming: vooral gebruik van piroxicam, maar ook van indometacine en naproxen, leidt tot een hoog risico op klinisch relevante GI bijwerkingen.

Door een niet-selectieve NSAID te combineren met een voldoende hoog gedoseerde maagbeschermer (protonpompremmer of misoprostol) wordt een vergelijkbaar GI risico aan celecoxib en nabumeton gevonden.

Extra winst wordt behaald bij gebruik van celecoxib door enerzijds het risico op anemie te verlagen en anderzijds het risico op GI complicaties verder te verminderen bij patiënten > 75 jaar door toevoegen van een protonpompremmer. De bewijsvoering hieromtrent is echter beperkt en de effecten op de lange termijn zijn nog onbekend.

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale intolerabiliteit (o.a. dyspepsie) wordt vaker gezien bij gebruik van ibuprofen en naproxen ten opzichte van diclofenac en celecoxib en vaker bij piroxicam dan nabumeton (als gevolg van misselijkheid).

Het gastro-intestinale risico van meloxicam ten opzichte van andere NSAID's is niet onderzocht bij kwetsbare ouderen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Twee RCT's hebben geen verschillen in het optreden van hartfalen gevonden bij gebruik van celecoxib enerzijds en diclofenac (kwaliteit volgens GRADE: laag, bijlage III tabel 1) of naproxen anderzijds (zeer lage aantallen).^{8,34} Ook werd er geen significant verschil met placebo gevonden.³³ Eén van twee cohort studies toonde een verhoogd risico op hartfalen aan bij gebruik van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen en naproxen) ten opzichte van celecoxib; deze studie vond tevens een verhoogd risico op hartfalen bij gebruik van niet-selectieve NSAID's ten opzichte van geen NSAID gebruik.³⁵ Ook Krum et al vonden dat toepassing van NSAID's bij oudere patiënten het risico op hartfalen vergroot.³⁶

Trombo-embolische bijwerkingen (myocardinfarct, CVA, TIA, trombose, overlijden) zijn onderzocht in drie RCT's (celecoxib of etoricoxib versus diclofenac of naproxen)^{8,34,37} en 14 retrospectieve studies (celecoxib, etoricoxib, naproxen, ibuprofen, diclofenac, meloxicam, nabumeton en niet-selectieve NSAID's).^{18,20,23,38-48} Veelal werden er geen significante verschillen tussen de verscheidene NSAID's gevonden. Eén cohort studie vond een significant verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen bij gebruik van celecoxib ten opzichte van meloxicam.⁴¹ In twee andere retrospectieve studies werd een verlaagd risico op een myocardinfarct of CVA gevonden bij gebruik van naproxen ten opzichte van diclofenac (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; bijlage III tabel 7) of niet-selectieve NSAID's.^{45,47} De meeste studies laten een vergelijkbaar trombo-embolisch risico zien bij gebruik van NSAID's ten opzichte van controle (geen NSAID gebruik). Er zijn aanwijzingen dat naproxen (3 studies) mogelijk een beschermend effect heeft ten opzichte van geen NSAID gebruik.^{43,45,47}

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Het risico op arteriële trombose is voornamelijk verhoogd na langdurig gebruik en bij gebruik van hoge doseringen.³ Gegevens hieromtrent ontbreken veelal in de studies uitgevoerd bij ouderen, waardoor de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt wordt.

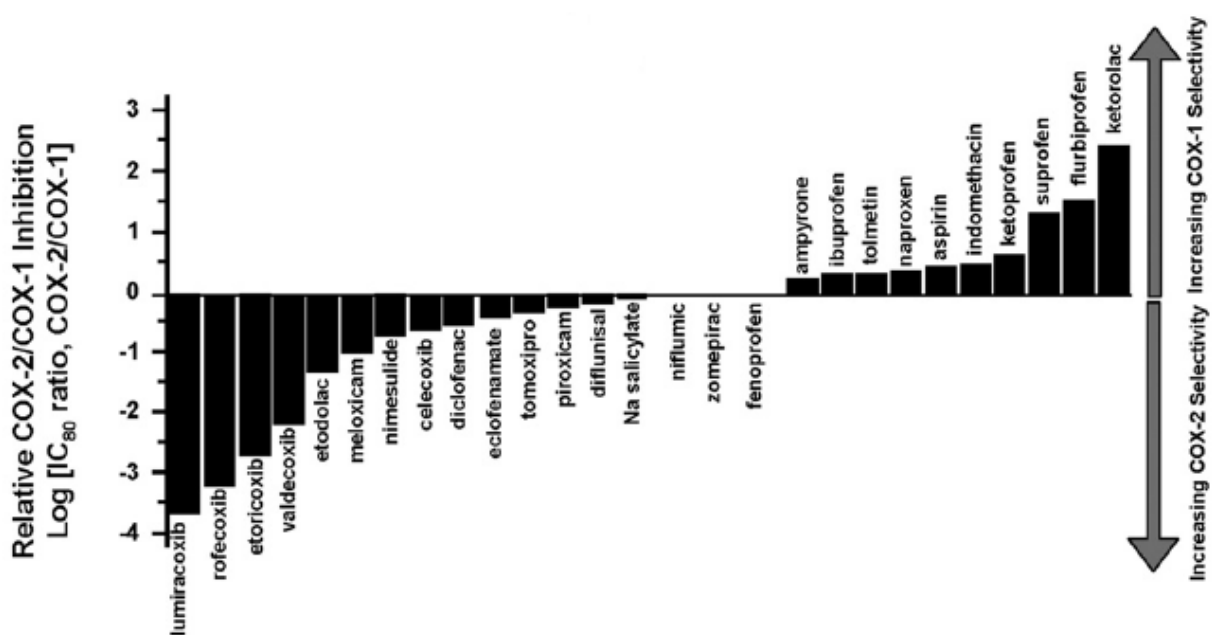
In de algemene populatie werd het risico op hartfalen door gebruik van de NSAID's celecoxib, diclofenac, ibuprofen en naproxen met circa een factor 2 verhoogd. Er bestaat een trend naar een hoger risico met ibuprofen en een lager risico met diclofenac en naproxen.³⁰ Het risico op trombo-embolische complicaties is het laagst met naproxen; de hoogste risico's worden veelal toegeschreven aan etoricoxib, diclofenac en mogelijk ook ibuprofen.^{30,49,50}

Onder basale omstandigheden is de nierdoorstroming slechts in geringe mate afhankelijk van de prostaglandineproductie. Vermindering van het effectief circulerend volume geeft verminderde doorbloeding van de nier. Hierbij voorkomt een verhoogde prostaglandinesynthese een te sterke daling van de nierperfusie. NSAID's verstoren dit compensatiemechanisme, leidend tot water- en zoutretentie en dientengevolge tot onder andere hartfalen.^{3,5} Zowel COX-1 als COX-2 zijn bij dit proces betrokken, al zijn er aanwijzingen dat de invloed van COX-1 groter is.³¹

Remming van COX-1 leidt tot een gereduceerde expressie van tromboxaan A2 (TXA2), waardoor de bloedingstijd toe kan nemen (anti-trombotisch effect). Met uitzondering van acetylsalicylzuur is de remming van de trombocytenuitstrooming reversibel, dosisafhankelijk en kortdurend. Remming van COX-2 verlaagt de vorming van systemisch prostacycline (PGI₂), resulterend in een pro-trombotisch effect. Door verstoring van het evenwicht tussen TXA2 en PGI₂ kunnen cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen ontstaan.^{3,5}

De kans op trombo-embolische bijwerkingen neemt toe bij NSAID's met de volgende eigenschappen:

- hoge selectiviteit voor COX-2 ten opzichte van COX-1 (zie figuur; nabumeton is hierin niet meegenomen)⁵¹



NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- sterke remming van COX-2 (> 90%). Dit geldt voor diclofenac, indometacine en piroxicam; celecoxib, etoricoxib en meloxicam remmen COX-2 met minder dan 90%.³¹
- hoge dosering / langdurig gebruik^{3,5}

Naproxen en ibuprofen remmen COX-1 en COX-2 in gelijke mate en zouden daardoor een beter cardiovasculair risicoprofiel hebben. Alleen naproxen remt het COX-1 gemedieerde tromboxaan met meer dan 95% (vereist voor het uitoefenen van een voldoende groot effect op de plaatjesaggregatie), hiermee het mogelijke beschermende effect van naproxen op trombo-embolische bijwerkingen verklarend.^{31,37}

Conclusie van Ephor

Onderzoek naar het risico op hartfalen door NSAID gebruik bij kwetsbare ouderen is beperkt, waardoor er geen onderscheid tussen de verschillende NSAID's is te maken. Wel wijst observationeel onderzoek uit dat de toepassing van NSAID's bij oudere patiënten een grotere kans op hartfalen geeft.

Het risico op trombo-embolische complicaties (voornamelijk myocardinfarct en CVA) is het laagst bij gebruik van naproxen (mogelijk zelfs een beschermend effect ten opzichte van placebo). De andere NSAID's laten veelal geen significante verschillen zien bij onderlinge vergelijking danwel vergelijking met placebo (mogelijk als gevolg van lage doseringen en kortdurend gebruik; gegevens hierover ontbreken veelal). Grootschalig onderzoek in de algemene populatie laat een significant verhoogd risico zien bij gebruik van COX-2-selectieve remmers en diclofenac (3 keer daags 50 mg) ten opzichte van placebo.

5.2.2 Interactiepotentieel⁵

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, is de interactie als klinisch relevant beschouwd.

De volgende KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties "Ja/Ja" worden gezien:

	Celecoxib	Diclofenac	Etoricoxib	Ibuprofen	Indometacine	Meloxicam	Nabumeton	Naproxen	Piroxicam
1. Diuretica + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Lithium + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3. Methotrexaat + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. Betablokkers + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5. RAAS-remmers + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. Salicylaten antitrombotisch + NSAID's	X	X	X		X	X	X	X	X
7. Salicylaten antitrombotisch +				X					

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

ibuprofen									
8. Ciclosporine + nefrotoxische stoffen	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9. Cumarines + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	
10. Cumarines + fenylbutazon/piroxicam									X
11. Corticosteroïden + NSAID's		X		X	X	X	X	X	X
12. Serotonerg werkende middelen + NSAID's		X		X	X	X	X	X	X
13. NOAC's + NSAID's		X		X	X	X	X	X	X
14. Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen									X
15. Lopinavir + gecontraïndiceerde middelen									X

1. De werking van het diureticum kan afnemen. Hierdoor kan hartfalen weer of meer manifest worden. De antihypertensieve werking kan afnemen.
2. NSAID's verhogen de lithiumspiegel. Bij staken van het NSAID kan het effect van lithium weer afnemen.
3. Door toevoeging van een NSAID aan methotrexaat (MTX) kan de MTX-spiegel stijgen. Hierdoor kunnen ernstige bijwerkingen ontstaan, zeker bij hogere doseringen.
4. De antihypertensieve werking van de betablokker kan afnemen. Bij kortdurend (tot 2 weken) NSAID-gebruik is dit effect weinig relevant.
5. De werking van de RAAS-remmer kan afnemen. Hierdoor kan hartfalen weer of meer manifest worden. De antihypertensieve werking kan afnemen. Beide middelen hebben effect op de nierfunctie.
6. Bij gebruik van een salicylaat in antitrombotische dosering (preparaten tot en met 100 mg) neemt het risico op een maagdarmbloeding toe als tevens een NSAID wordt gebruikt.
7. Ibuprofen remt de irreversibele trombocytenuitstroomremmende werking, en daarmee de tromboprotectieve werking, van het salicylaat.
* Er zijn studies verschenen die deze interactie ook hebben gevonden bij gebruik van naproxen of indometacine in combinatie met laag gedoseerd aspirine.^{52,53} De bewijsvoering hieromtrent is echter te beperkt om af te wijken van het advies van de KNMP (alleen actie gewenst bij de combinatie ibuprofen – antitrombotische salicylaten).
8. De nefrotoxiciteit kan worden versterkt. Bij NSAID-gebruik gedurende 2-3 dagen is geen actie nodig. Bij langer NSAID-gebruik moet de nierfunctie worden gecontroleerd.
9. NSAID's verhogen het bloedingsrisico, maar beïnvloeden de INR niet (de stollingstijd neemt niet toe). Daarom kan de trombosedienst niet bijsturen door bijvoorbeeld de cumarinedosering aan te passen. Daarnaast hebben NSAID's een ulcerogeen effect.
10. Fenylbutazon en piroxicam versterken het effect van cumarines. Hierdoor neemt de stollingstijd toe. Daarnaast hebben fenylbutazon en piroxicam een ulcerogeen effect.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

11. Het risico op een peptisch ulcus ten gevolge van een NSAID neemt toe bij gebruik van corticosteroiden.
12. Bij gebruik van een serotonergwerkend middel neemt het risico op een maagdarmlbloeding toe als tevens een NSAID wordt gebruikt.
13. Het bloedingrisico neemt toe. Bovendien stijgt de apixabanspiegel door naproxen. Overweeg maagprotectie volgens de vigerende richtlijnen.
14. Ritonavir remt het metabolisme van piroxicam.
15. Lopinavir remt het metabolisme van piroxicam.

Conclusie van Ephor

Het interactiepotentieel van de verschillende NSAID's komt voor het grootste gedeelte overeen. Voor de kwetsbare oudere patiënt relevante verschillen betreffen enerzijds de remming van de irreversibele trombocytenuitstroomremmende werking van salicylaten door ibuprofen, waardoor het risico op trombo-embolische complicaties wordt vergroot. Anderzijds ontstaat bij gelijktijdig gebruik van niet-selectieve NSAID's of preferentiële COX-2 remmers en corticosteroiden, serotonerg werkende middelen of NOAC's een verhoogd risico op een maagulcus of bloeding, waardoor een maagbeschermer is geïndiceerd. Deze interactie geldt niet voor COX-2 selectieve NSAID's.

5.2.3 Belangrijke contra-indicaties ⁵

Om te bepalen of een contra-indicatie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

De volgende KNMP-kennisbank contra-indicaties "Ja/Ja" worden gezien:

	Celecoxib	Diclofenac	Etoricoxib	Ibuprofen	Indometacine	Meloxicam	Nabumeton	Naproxen	Piroxicam
1. Angina pectoris	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Arteriële trombose	X	X	X						
3. Colitis/Crohn: COX-2 remmers	X		X						
4. Colitis/Crohn: NSAID's excl COX-2 remmers		X		X	X	X	X	X	X
5. CVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. Hartfalen	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7. Refluxziekte	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8. Ulcus pepticum	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9. Astma/COPD		X		X	X	X	X	X	X
10. Stollingsstoornis		X		X	X	X	X	X	X
11. Leverfunctiestoornis		X		X	X			X	X

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

12. Nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
13. Epilepsie						X			
14. Porfyrie	X	X	X				X	X	X
15. Psoriasis	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1. NSAIDs kunnen het risico op een myocardinfarct verhogen, afhankelijk van dosering en gebruiksduur.
2. COX-2-remmers en diclofenac verhogen de kans op arteriële trombose. Dit effect treedt voornamelijk op na langdurig gebruik (> 18 maanden) en voor diclofenac bij hoge doses (150 mg/dag). Er spelen verschillende factoren een rol waaronder de therapieduur en het cardiovasculair risicoprofiel van de patient. COX-2-remmers en diclofenac zijn gecontraïndiceerd bij trombo-embolische aandoeningen zoals hartinfarct of CVA in de voorgeschiedenis.
3. COX-2-remmers kunnen colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn verergeren.
4. NSAID's kunnen een exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn uitlokken door aantasting van het darmslijmvlies.
5. NSAID's kunnen het risico op een hersenbloeding verhogen.
6. NSAID's verminderen de nierperfusie en kunnen natrium- en waterretentie veroorzaken. Hartfalen kan hierdoor verergeren.
7. NSAID's kunnen slijmvliesbeschadiging van de slokdarm veroorzaken, dit kan refluxoesofagitis verergeren.
8. NSAID's verhogen het risico op maagbloedingen en -perforaties, dit is een dosisafhankelijk effect.
9. NSAID's, exclusief selectieve COX-2 remmers, kunnen bij astmapatienten met NSAID-intolerantie ernstige en soms levensbedreigende bronchoconstricties geven.
10. NSAID's, exclusief selectieve COX-2 remmers, kunnen bij patienten met een stollingsstoornis het risico op bloedingscomplicaties verhogen.
11. Gebruik van NSAID's kan tot leverafwijkingen leiden.
12. NSAID's verstoren het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese dat bij verminderde nierperfusie een te sterke daling van de nierperfusie voorkomt. NSAID's kunnen dan ook de nierfunctie (acuut) verminderen.
13. Indometacine kan in hoge doses epileptische aanvallen veroorzaken. Er zijn in de literatuur slechts enkele gevallen bekend. Het effect kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van fluoroquinolonen.
14. Er is onvoldoende onderbouwing voor de veiligheid van dit middel bij porfyrie. Niet-veilige geneesmiddelen kunnen een aanval van acute porfyrie uitlokken of porphyria cutanea tarda verergeren. Een aanval van acute porfyrie kan levensbedreigend zijn.
15. NSAID's kunnen leiden tot verergering van psoriasis.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Conclusie van Ephor

De NSAID's hebben als groep een aantal contra-indicaties gemeen. Het bij kwetsbare ouderen meest relevante verschil betreft de contra-indicatie voor COX-2 selectieve remmers en diclofenac bij trombo-embolische aandoeningen. Daarnaast zijn niet-selectieve NSAID's en preferentiële COX-2 remmers gecontraïndiceerd bij astma/COPD en stollingsstoornissen en de eerstgenoemde groep tevens bij leverfunctiestoornissen.

5.2.4 Farmacokinetiek^{3,5,54}

- Er is een aanzienlijk verschil in plasmahalfwaardetijd tussen de verschillende NSAID's. Diclofenac en ibuprofen hebben de kortste halfwaardetijd ($\leq 2,5$ uur), gevolgd door indometacine (gemiddeld 4,5 uur), celecoxib (8-12 uur) en naproxen (11-15 uur). Etoricoxib, meloxicam, nabumeton en piroxicam hebben een halfwaardetijd ≥ 20 uur.
- Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van celecoxib, meloxicam, nabumeton, naproxen en piroxicam toeneemt bij hogere leeftijd.⁵⁵⁻⁶³
- Diclofenac, indometacine en meloxicam worden voor circa de helft (50-60%) met de urine uitgescheiden en voor het overige deel met de feces; gevolgd door etoricoxib en nabumeton (met 70% respectievelijk 80% uitgescheiden met de urine). De overige NSAID's worden voor $>90\%$ met de urine uitgescheiden.
Indometacine, naproxen en piroxicam worden gedeeltelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden (5-25%) en voor de rest als inactieve metabolieten. De andere NSAID's worden volledig door de lever omgezet in metabolieten: nabumeton wordt omgezet in een actieve metaboliet; diclofenac wordt omgezet in meerdere metabolieten waarvan er 2 actief zijn; celecoxib, etoricoxib, ibuprofen en meloxicam worden omgezet in inactieve metabolieten.
- Bij nierfunctiestoornissen neemt de halfwaardetijd van nabumeton toe. Bij gebruik van nabumeton, indometacine, meloxicam en piroxicam wordt aangeraden om de (start)dosering te verlagen bij een verminderde nierfunctie.^{3,54,64} Volgens de G-standaard is aanpassing van de dosering daarentegen niet nodig: bij gebruik langer dan 2 weken wordt een extra controle van de nierfunctie geadviseerd.⁵
- NSAID's (inclusief selectieve COX-2 remmers) verstoren het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese dat bij verminderde nierperfusie te sterke daling van de nierperfusie voorkomt. Alle NSAID's kunnen op deze manier een acute nierinsufficiëntie veroorzaken. Daarnaast kan water- en zoutretentie leiden tot verergeren of ontstaan van hypertensie en hartfalen.
Advies bij creatineklaring 10-30 ml/min: NSAID maximaal 2 weken gebruiken, nierfunctie controleren voorafgaand aan start en 1 week na start van het NSAID.
Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan geen algemeen advies voor NSAID's gegeven worden (absolute contra-indicatie).
- Celecoxib is een zwakke remmer van CYP2D6 en indometacine is een zwakke remmer van CYP2C19. Diclofenac, celecoxib, meloxicam, ibuprofen, naproxen, piroxicam en indometacine worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen. De eerst genoemde 6 middelen zijn substraat voor

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

CYP2C9, hetgeen farmacokinetische interacties met vitamine K antagonist kan verklaren. Van andere NSAID's wordt niet vermeld dat ze afhankelijk zijn van het CYP-systeem of dit systeem beïnvloeden.⁶⁵

5.2.5 Farmacodynamiek^{3,5,54}

A. Receptorbindingsprofiel

Er zijn geen aanwijzingen dat NSAID's, naast COX-remming, affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding kunnen geven tot anticholinerge- of othostatische effecten.

De negen beschreven NSAID's leiden soms - vaak (0,1-10%) tot sedatieve effecten (slaperigheid, slapeloosheid, vermoeidheid).

B. Invloed op motoriek

Duizeligheid wordt vaak gemeld bij gebruik van NSAID's. Soms treden spierkrampen of visusstoornissen op. De kans op aan het centrale zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen (duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, verwarring) is verhoogd bij gebruik van indometacine.⁶⁶ Tevens kan dit NSAID de symptomen van parkinsonisme verergeren. Theoretisch zou hierdoor het valrisico verhoogd kunnen worden. Dit is nader onderzocht in twee systematische reviews, gebaseerd op observationeel onderzoek bij ouderen. Leipzig et al toonden geen relatie aan tussen NSAID gebruik en een verhoogd risico op vallen.⁶⁷ Hegeman et al vonden bij 4 van de 13 bestudeerde studies een significant verhoogd valrisico bij gebruik van NSAID's.⁶⁸ Onduidelijk is de bijdrage van de afzonderlijke NSAID's hierbij. In een tweede studie van Hegeman et al leidde het gebruik van 75 mg indometacine SR bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59,5 jaar niet tot een negatieve beïnvloeding van het posturale evenwicht en de reactietijd (voorspellers voor het valrisico).⁶⁶

C. Invloed op cognitie

Zelden leidt het gebruik van NSAID's tot hallucinaties, verwardheid, desoriëntatie en geheugenstoornissen.

Conclusie van Ephor

Er zijn, buiten het bloedingsrisico en cardiovasculaire bijwerkingen om, geen relevante verschillen tussen de NSAID's aangetoond qua farmacodynamisch profiel.

5.3 Ervaring⁵

Niet-selectieve NSAID's zijn sinds de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw op de markt. In 1985 en 1996 werden de preferentiële COX-2 remmers nabumeton en meloxicam op de markt gebracht. In 1998 en 2001 werden celecoxib en etoricoxib geregistreerd. Al deze geneesmiddelen zijn wereldwijd frequent voorgeschreven. Er is voldoende ervaring met het gebruik opgedaan.

Conclusie van Ephor

Er zijn geen relevante verschillen tussen de NSAID's aangetoond qua ervaring.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

5.4 Gebruiksgemak^{3,5}

Van alle 9 beschreven NSAID's is een tablet of capsule verkrijgbaar die fijngemalen danwel geopend mag worden, zodat er geen voorkeur uitgesproken kan worden bij patiënten met slikproblemen.

Diclofenac, ibuprofen, indometacine en naproxen zijn tevens als zepil verkrijgbaar; ibuprofen ook als bruisgranulaat.

Celecoxib, etoricoxib, meloxicam, nabumeton, piroxicam en naproxen (veelal 2x daags) kunnen in een 1-daagse toediening voldoende pijnstilling geven. Diclofenac, ibuprofen en indometacine (NSAID's met een korte halfwaardetijd) moeten meerdere keren per dag worden ingenomen, tenzij het preparaat met gereguleerde afgifte wordt gekozen.

Conclusie van Ephor

Er zijn verschillen in de dosisfrequentie tussen de NSAID's. Een goede therapietrouw is bij meerdere keren per dag doseren vaak moeilijker haalbaar.

6. Referenties

1. <http://www.gradeworkinggroup.org>
2. G. van Valkenhoef, T. Tervonen, T. Zwinkels, B. de Brock, H. Hillege, "ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine", In Decision Support Systems, in press, 2012
3. <http://www.fk.cvz.nl>
4. Mitchell T., Van Der Merwe E. The role of COX inhibitors in various physiological systems. SA Pharmaceutical Journal 2010 77:5 (35-43).
5. <http://kennisbank.knmp.nl>
6. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW 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;96:1019-1027.
7. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R et al. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. J Clin Gastroenterol. 2001;32:310-314.
8. Dahlberg LE, Holme I, Høye K et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 2009 Mar-Apr;38(2):133-43
9. Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ et al. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M167-M175.
10. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. Curr Med Res Opin. 2012 Sep;28(9):1537-45.
11. Roth SH, Tindall EA, Jain AK 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;153:2565-2571.
12. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. Am J Med. 1993;95:19S-27S.
13. Brouwers JRB, Vonkeman HE. NSAIDs bij de oudere patient. Patient Care. 2009; 36:21-24
14. CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers
15. CBO richtlijn heup en knieartrose
16. CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade
17. Laine L, Curtis SP, Langman M et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1517-25.
18. Laharie D, Droz-Perroteau C, Bénichou J et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. Br J Clin Pharmacol. 2010 Mar;69(3):295-302.
19. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2002;325:624.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

20. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med.* 2010 Dec 13;170(22):1968-76.
21. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y et al. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):748-55.
22. Chang CH, Chen HC, Lin JW et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jul;20(7):763-71
23. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
24. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114:257-263.
25. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
26. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.
27. Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jul;5(7):818-28
28. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.
29. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46.
30. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79
31. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging.* 2010 Oct 1;27(10):775-89.
32. Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005 Nov;118(11):1271-8.
33. Chan FK, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Jul 17;376(9736):173-9.
34. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006 Nov 17;1(7):e33.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

35. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363:1751-1756.
36. Krum H, Curtis SP, Kaur A et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jun;11(6):542-50.
37. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-1781.
38. Cunnington M, Webb D, Qizilbash N et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jun;17(6):601-8.
39. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-486.
40. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-2073.
41. Layton D, Hughes K, Harris S et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41.
42. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):481-9.
43. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
44. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 15;25(8):913-24.
45. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1378-89.
46. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1099-104.
47. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1111-5.
48. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 9;168(11):1219-24
49. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ* 2011 342:7789
50. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 2011 8:9.

NSAID's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

51. Farkouh ME, Greenberg BP. An Evidence-Based Review of the Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227–1237.
52. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101:1060-1063.
53. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
54. SPC tekst celecoxib, diclofenac, etoricoxib, ibuprofen, indometacine, meloxicam, nabumeton, naproxen en piroxicam
55. Meineke I, Turck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:32-38.
56. Kendall MJ, Chellingsworth MC, Jubbs R, Thawley AR, Undre NA, Kill DC. A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36:299-305.
57. McMahon FG, Vargas R, Ryan JR, Fitts DA. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Am J Med*. 1987;83:92-95.
58. Cohen A, Basch C. Steady state pharmacokinetics of naproxen in young and elderly healthy volunteers. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17:7-11.
59. Van den Ouweland FA, Jansen PA, Tan Y, Van de Putte LB, Van Ginneken CA, Gribnau FW. Pharmacokinetics of high-dosage naproxen in elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26:143-147.
60. Gotzsche PC, Andreasen F, Egsmose C, Lund B. Steady state pharmacokinetics of naproxen in elderly rheumatics compared with young volunteers. *Scand J Rheumatol*. 1988;17:11-16.
61. McVerry RM, Lethbridge J, Martin N et al. Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31:463-468.
62. Upton RA, Williams RL, Kelly J, Jones RM. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:207-214.
63. Rugstad HE, Hundal Ø, Holme I et al. Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: relation to age, sex, efficacy and adverse events. *Clinical rheumatology*. 1986; 389-398.
64. Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:428-434.
65. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.htm>
66. Hegeman J, Nienhuis B, van den Bemt B et al. The effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on two important predictors for accidental falls: postural balance and manual reaction time. A randomized, controlled pilot study. *Human Movement Science* 2011; 384-395.
67. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:40-50.
68. Hegeman J, van den Bemt BJ, Duysens J et al. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(6):489-98.

Beoordelingsmodel [‘Belangrijke criteria voor de kwetsbare oude patiënt’]

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

NSAID's [‘Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen’]

Geneesmiddel	Diclofenac	Celecoxib	Etoricoxib	Ibuprofen	Indometacine	Meloxicam	Nabumeton	Naproxen	Piroxicam
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	=	=	NB	=	NB	NB	=	NB (NS tov celecoxib)	NB
Evidence effectiviteit in algemene populatie	=	=	=	=	=	-	=	=	=
Number needed to treat	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen Gastro-intestinaal	0	+	0	0	0	NB	+	0	-
Veiligheid, bijwerkingen Cardiovasculair	0	0	0	0	NB	0	0	0	NB
Interactiepotentieel	0	+	+	-	0	0	0	0	0
Contra-indicaties	-	-	-	0	0	0	0	0	0
Halfwaardetijd	1-2 uur	8-12 uur Verlengd bij ouderen	22 uur	2 uur	2,6-11,2 uur gem. 4.5 uur	20 uur Verlengd bij ouderen	20-30 uur Verlengd bij ouderen	11-15 uur Verlengd bij ouderen	35-70 uur gem. 50 uur Verlengd bij ouderen
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sedatieve effecten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatische effecten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valneiging / storing in de motoriek	0	0	0	0	-	0	0	0	0
Bloedingsrisico	0	+	+	0	-	0	0	-	-
Effecten op cognitie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Effecten op voedselinname	0	+	+	0	0	-	+	0	0
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Ervaring	1974	1998	2001	1969	1963	1996	1985	1974	1979

NSAID's ['Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen']

Geneesmiddel	Diclofenac	Celecoxib	Etoricoxib	Ibuprofen	Indometacine	Meloxicam	Nabumeton	Naproxen	Piroxicam
Toedieningsvorm	T, Z, I Fijnmalen: gewone tablet	C Openen: ja	T Fijnmalen: ja	T, C, Z, S, G Fijnmalen: gewone tablet Openen: nee	C, Z Openen: ja	T Fijnmalen: ja	T Fijnmalen: ja	T, Z Fijnmalen: gewone tablet	T, C Fijnmalen / openen: ja
Doserings- frequentie	2-3 dd MGA 1-2 dd	1-2 dd	1 dd	3-4 dd MGA 1-4 dd	2-3 dd MGA 1-2 dd Z 1-4 dd	1 dd	1 dd	1-2 dd	1 dd

= Geen verschil t.o.v. referentiegeneesmiddel

NB Niet beschreven

NVT Niet van toepassing

NS Niet significant

- Negatieve overweging binnen groep

0 Neutraal binnen groep

+ Positieve overweging binnen groep

T Tablet

C Capsule

Z Zetpil

I Injectie

S Suspensie

G (bruis)granulaat

MGA met gereguleerde afgifte

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Voor de referenties (kolom ‘aantal studies’) wordt verwezen naar pagina 30-33

Tabel 1.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking celecoxib – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsisten-tie	Indirect-heid	Onnauw-keurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
PaGAA (goed / erg goed); toename in aantal patiënten	2 ^{8,10}	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Niet gedetecteerd	Hoog
PhGAA (goed / erg goed); toename in aantal patiënten	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ¹ (-1)	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
Verandering in VAS score	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Onbekend ² (-1)	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ³ (-2)	Niet gedetecteerd	Laag
GI bijwerkingen (PUOB): diclofenac + omeprazol	1 ¹⁰	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁴ (-1)	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
GI bijwerkingen (PUOB): diclofenac + misoprostol	1 ¹⁹	Observationeel	Relevant ⁵ (-1)			x		Erg laag
GI bijwerkingen (dyspepsie)	21 ²⁶	RCT's (gepooled)	Relevant ⁶ (-1)	Niet bekend ⁷	Niet relevant	Relevant ¹ (-1)	Relevant ⁸ (-1)	Erg laag
	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁹ (-1)	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
Stoppen ivm GI bijwerkingen	21 ²⁶	RCT's (gepooled)	Relevant ⁶ (-1)	Niet bekend ⁷	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁸ (-1)	Laag
	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁹ (-1)	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
CV bijwerkingen (hartfalen)	1 ⁸	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ¹⁰ (-2)	Niet gedetecteerd	Laag
CV bijwerkingen (Trombo-embolisch)	2 ^{43,45}	Observationeel	Relevant ¹¹ (-1)			x		Erg laag

Startwaarde RCT: hoge kwaliteit

Startwaarde observationeel onderzoek: lage kwaliteit

- 1) Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor celecoxib
- 2) Het 95% betrouwbaarheidsinterval rondom de afname in VAS score is onbekend. Hierdoor kan niet worden afgeleid of er al dan niet sprake is van onnauwkeurigheid.
- 3) Aantal bijwerkingen ligt ruim onder de grens van 300 en het 95% BI is erg breed (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor celecoxib)
- 4) Aantal bijwerkingen < 300
- 5) Geen Informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, gebruik van OTC medicatie, alcohol gebruik en roken (mogelijke confounders), ernst van de GI bloedingen, aantal uitvallers, al dan niet geblindeerd meten van de uitkomst.
- 6) Er bestaat onduidelijkheid over de mate van blinding (randomisatie, patiënten, behandelaars, effectbeoordelaars), het is niet bekend of het intention to treat principe is gehanteerd, het aantal uitvallers is onbekend.
- 7) De resultaten van de afzonderlijke studies zijn niet weergegeven
- 8) De 21 RCT's zijn geselecteerd uit het Pfizer Corporate Clinical Trials Register, waardoor alleen studies gesponsord door Pfizer in de analyse zijn meegenomen
- 9) Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor celecoxib en diclofenac
- 10) Aantal bijwerkingen ligt ruim onder de grens van 300 en het 95% BI is erg breed (bevat zowel de waarde 1 (geen

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- verschil) als een duidelijke voorkeur voor celecoxib en diclofenac
- 11) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, gebruik van OTC medicatie, roken en BMI (mogelijke confounders), CV complicaties die buiten het ziekenhuis plaatsvinden, aantal uitvallers, al dan niet geblindeerd meten van de uitkomst. Channeling bias kan niet uitgesloten worden
- x Omdat de kwaliteit volgens GRADE niet verder verlaagd kan worden (ivm studielimitaties reeds 1 punt aftrek gekregen) zijn de overige 4 factoren niet verder uitgewerkt

Tabel 1.2: resultaten: vergelijking celecoxib – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - celecoxib	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
PaGAA (goed / erg goed); toename in aantal patiënten	642/1669 (38,5%)	627/1681 (37,3%)	1,05 (0,92-1,22)	19 meer per 1000 (30 minder – 82 meer)
PhGAA (goed / erg goed); toename in aantal patiënten	119/458 (26,0%)	109/458 (23,8%)	1,12 (0,83-1,52)	29 meer per 1000 (40 minder – 124 meer)
Verandering in VAS score	458	458	-	NS
GI bijwerkingen (PUOB)	3/458 (0,66%)	9/458 (2,0%)	0,33 (0,09-1,22)	13 minder per 1000 (18 minder – 4 meer)
GI bijwerkingen (PUOB): diclofenac + omeprazol	8/1211 (0,66%)	52/1223 (4,3%)	0,15 (0,07-0,32)	36 minder per 1000 (40 minder – 29 minder)
GI bijwerkingen (PUOB): diclofenac + misoprostol	32/8818 (0,36%)	13/5087 (0,96%)	0,31 (0,15-0,63)	7 minder per 1000 (4 minder – 8 minder)
GI bijwerkingen (dyspepsie)	322/5872 (5,5%)	153/2334 (6,6%)	0,83 (0,68-1,01)	11 minder per 1000 (21 minder – 1 meer)
	51/458 (11,1%)	54/458 (11,8%)	0,93 (0,63-1,41)	8 minder per 1000 (44 minder – 48 meer)
Stoppen ivm GI bijwerkingen	283/5872 (4,8%)	115/2334 (4,9%)	0,98 (0,78-1,22)	1 minder per 1000 (11 minder – 11 meer)
	68/458 (14,8%)	66/458 (14,4%)	1,03 (0,72-1,49)	4 meer per 1000 (40 minder – 71 meer)
CV bijwerkingen (hartfalen)	1/458 (0,2%)	3/458 (0,7%)	0,33 (0,03-3,23)	4 minder per 1000 (6 minder – 15 meer)
CV bijwerkingen (Trombo-embolisch)	2972/67231 (4,4%)	178/6814 (2,6%)	0,90 / 0,98 (NS)	-
* RR vetgedrukt: significant verschil				

Tabel 2.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking etoricoxib – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsisten-tie	Indirectheid	Onnauw-keurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ^{1/}	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
CV bijwerkingen (trombo-embolisch)	1 ^{3/}	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Niet gedetecteerd	Gemiddeld
Startwaarde RCT: hoge kwaliteit								

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- 1) Resultaten bepaald adhv een subgroepenanalyse. Het is niet bekend of de baselinekarakteristieken binnen de subgroep van 65 jaar en ouder vergelijkbaar zijn.
- 2) Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor etoricoxib en diclofenac

Tabel 2.2: resultaten: vergelijking etoricoxib - diclofenac

Eindpunt	Aantal patiënten - etoricoxib	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
GI bijwerkingen (PUOB)	7234	7162	65-75 jaar: 0,76 (0,47 – 1,21) > 75 jaar: 0,79 (0,41 – 1,53)	65-75 jaar: 1,3 minder per 1000 patiëntjaren (NB) > 75 jaar: 1,9 minder per 1000 patiëntjaren (NB)
CV bijwerkingen (trombo-embolisch)	186/10075 patiëntjaren (1,8%)	188/9505 patiëntjaren (2%)	0,93 (0,76-1,15)	1 minder per 1000 patiëntjaren (5 minder – 3 meer)

Tabel 3.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking ibuprofen - diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
PaGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	2 ^{7,11}	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Erg laag
PhGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	2 ^{7,11}	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Erg laag
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ¹²	RCT	Relevant ⁴ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁵ (-2)	Niet gedetecteerd	Erg laag
	1 ²⁵	Observationeel	Relevant ⁶ (-1)			x		Erg laag
GI bijwerkingen (dyspepsie)	21 ²⁶	RCT's gepoold	Relevant ⁷ (-1)	Niet bekend ⁸	Relevant ⁹	Relevant ¹⁰ (-1)	Relevant ¹¹ (-1)	Erg laag
	1 ¹²	RCT	Relevant ⁴ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ¹² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Stoppen ivm GI bijwerkingen	21 ²⁶	RCT's gepoold	Relevant ⁷ (-1)	Niet bekend ⁸	Relevant ⁹ (-1)	Niet relevant	Relevant ¹¹ (-1)	Erg laag
CV bijwerkingen (Trombo-embolisch)	3 ^{43,45,48}	Observationeel	Relevant ¹³ (-1)			x		Erg laag

Startwaarde RCT: hoge kwaliteit

- 1) In 1 studie bestaat onduidelijkheid of de randomisatie geblindeerd is uitgevoerd; in 1 studie waren de patiënten en behandelaar mogelijk niet geblindeerd; in 1 studie verschillen de groepen van elkaar qua ernst van de osteoartrose; in 1 studie is niet bekend of het intention to treat principe is gehanteerd, bovendien verschillen de groepen significant van elkaar qua aantal uitvallers
- 2) Ibuprofen en diclofenac zijn indirect met elkaar vergeleken via nabumeton. In de ene studie werd nabumeton gebruikt in een dosering van 1000 mg per dag; in de andere studie in een dosering van 1000 – 2000 mg per dag
- 3) Aantal patiënten is kleiner dan de OIS (optimal information size) en het 95% BI is erg breed (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor ibuprofen en diclofenac
- 4) Het betreft een open label studie, waarbij onbekend is of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn.
- 5) Aantal bijwerkingen ligt ver beneden de grens van 300; zeer breed 95% BI (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor ibuprofen en diclofenac
- 6) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, OTC medicatie. Channeling bias kan niet uitgesloten worden

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- 7) Er bestaat onduidelijkheid over de mate van blindering (randomisatie, patiënten, behandelaars, effectbeoordelaars), het is niet bekend of het intention to treat principe is gehanteerd, het aantal uitvallers is onbekend.
- 8) De resultaten van de afzonderlijke studies zijn niet weergegeven
- 9) In de gepoolde analyse zijn studies geïnccludeerd waarbij ibuprofen, naproxen en/of diclofenac met celecoxib worden vergeleken. De vergelijking ibuprofen vs diclofenac is voornamelijk gebaseerd op indirecte vergelijkingen.
- 10) Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor diclofenac
- 11) De 21 RCT's zijn geselecteerd uit het Pfizer Corporate Clinical Trials Register, waardoor alleen studies gesponsord door Pfizer in de analyse zijn meegenomen
- 12) Aantal bijwerkingen < 300; zeer breed 95% BI (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor ibuprofen)
- 13) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, gebruik van OTC medicatie, roken en BMI (mogelijke confounders; 2 studies), CV complicaties die buiten het ziekenhuis plaatsvinden (1 studie), aantal uitvallers, al dan niet geblindeerd meten van de uitkomst (2 studies), vergelijkbaarheid van de groepen (1 studie). Channeling bias kan niet uitgesloten worden
- x Omdat de kwaliteit volgens GRADE niet verder verlaagd kan worden (ivm studielimitaties reeds 1 punt aftrek gekregen) zijn de overige 4 factoren niet verder uitgewerkt

Tabel 3.2: resultaten: vergelijking ibuprofen – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - ibuprofen	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
PaGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	25/53 (47,2%)	130/164 (79,3%)	0,31 (0,05 – 1,86)	547 minder per 1000 (753 minder – 682 meer)
PhGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	29/53 (54,7%)	132/164 (80,5%)	0,64 (0,21 – 2,04)	290 minder per 1000 (636 minder – 837 meer)
GI bijwerkingen (PUOB)	1/106 (0,9%) 88/224 (39,3% = cases)	0/122 (0%) 71/132 (53,8% = cases)	3,48 (0,14 – 87,92) 0,48 (NS)	Niet te bepalen -
GI bijwerkingen (dyspepsie)	15/151 (9,9%) 7/106 (6,6%)	322/5872 (5,5%) 17/122 (13,9%)	1,57 (0,90-2,75) 0,44 (0,17-1,10)	31 meer per 1000 (5 minder – 96 meer) 78 minder per 1000 (116 minder – 14 meer)
Stoppen ivm GI bijwerkingen	16/151 (10,6%)	115/2334 (4,9%)	2,29 (1,32-3,97)	64 meer per 1000 (16 meer – 146 meer)
CV bijwerkingen (Trombo- embolisch)	368/3712 (9,9%)	197/2984 (6,6%)	0,87 / 0,92 / 1,05 (NS)	-
* RR vetgedrukt: significant verschil				

Tabel 4.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking indometacine – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie- limitaties	Inconsis- tentie	Indirectheid	Onnauw- keurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ²⁵	Observa- tioneel	Relevant (-1)			x		Erg laag
Startwaarde RCT: hoge kwaliteit								
x Omdat de kwaliteit volgens GRADE niet verder verlaagd kan worden (ivm studielimitaties reeds 1 punt aftrek gekregen) zijn de overige 4 factoren niet verder uitgewerkt								

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 4.2: resultaten: vergelijking indometacine – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - indometacine	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
GI bijwerkingen (PUOB)	57/87 (65,5% = cases)	71/132 (53,8% = cases)	2,69 (NS)	-

Tabel 5.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking meloxicam – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
-								

Tabel 5.2: resultaten: vergelijking meloxicam – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - meloxicam	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
-				

Tabel 6.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking nabumeton – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
PaGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	1 ⁷	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
PhGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	1 ⁷	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Verandering in VAS score	1 ⁷	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
GI bijwerkingen (PUOB)	2 ^{7,12}	RCT	Relevant ⁴ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ⁵ (-2)	Niet gedetecteerd	Erg laag
GI bijwerkingen (dyspepsie)	1 ¹²	RCT	Relevant ⁶ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Niet relevant	Niet gedetecteerd	Gemiddeld

Startwaarde RCT: hoge kwaliteit

- 1) Er bestaat onduidelijkheid over de randomisatie en de geblindeerde toewijzing van de interventie. De groepen verschillen van elkaar qua ernst van de osteoartrose.
- 2) Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor nabumeton en diclofenac
- 3) Aantal patiënten is kleiner dan de OIS (optimal information size)
- 4) Er bestaat onduidelijkheid over de randomisatie en de geblindeerde toewijzing van de interventie (1 studie open label). In 1 studie is onbekend of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn.
- 5) Aantal bijwerkingen ligt ver beneden de grens van 300; zeer breed 95% BI (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor nabumeton en diclofenac
- 6) Het betreft een open label studie, waarbij onbekend is of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn.

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 6.2: resultaten: vergelijking nabumeton - diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - nabumeton	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
PaGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	122/163 (74,8%)	130/164 (79,3%)	0,78 (0,46-1,32)	174 minder per 1000 (428 minder – 254 meer)
PhGAA (verbeterd); toename in aantal patiënten	129/163 (79,1%)	132/164 (80,5%)	0,92 (0,53-1,59)	64 minder per 1000 (378 minder – 475 meer)
Verandering in VAS score	163	164	-	-0,60 (-1,17 - -0,03)
GI bijwerkingen (PUOB)	1/1493 (0,07%)	2/290 (0,69%)	0,23 (0,03 – 2,13)	5 minder per 1000 (7 minder – 8 meer)
GI bijwerkingen (dyspepsie)	81/1326 (6,1%)	17/122 (13,9%)	0,38 (0,22-0,67)	86 minder per 1000 (109 minder – 46 minder)
* RR vetgedrukt: significant verschil				

Tabel 7.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking naproxen – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ¹²	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-2)	Niet gedetecteerd	Erg laag
	1 ²⁵	Observationeel	Relevant ³ (-1)			x		Erg laag
GI bijwerkingen (dyspepsie)	21 ²⁶	RCT's gepoold	Relevant ⁴ (-1)	Niet bekend ⁵	Relevant ⁶ (-1)	Niet relevant	Relevant ⁷ (-1)	Erg laag
	1 ¹²	RCT	Relevant ⁸ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Stoppen ivm GI bijwerkingen	21 ²⁶	RCT's gepoold	Relevant ⁴ (-1)	Niet bekend ⁵	Relevant ⁶ (-1)	Niet relevant	Relevant ⁷ (-1)	Erg laag
CV bijwerkingen (Trombo-embolisch)	3 ^{43,45,48}	Observationeel	Relevant ⁹ (-1)			x		Erg laag
Startwaarde RCT: hoge kwaliteit								
<p>1) Het betreft een open label studie, waarbij onbekend is of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn.</p> <p>2) Aantal bijwerkingen ligt ver beneden de grens van 300; zeer breed 95% BI (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor naproxen en diclofenac</p> <p>3) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, OTC medicatie. Channeling bias kan niet uitgesloten worden</p> <p>4) Er bestaat onduidelijkheid over de mate van blinding (randomisatie, patiënten, behandelaars, effectbeoordelaars), het is niet bekend of het intention to treat principe is gehanteerd, het aantal uitvallers is onbekend.</p> <p>5) De resultaten van de afzonderlijke studies zijn niet weergegeven</p> <p>6) In de gepoolde analyse zijn studies geïncludeerd waarbij ibuprofen, naproxen en/of diclofenac met celecoxib worden vergeleken. De vergelijking naproxen vs diclofenac is voornamelijk gebaseerd op indirecte vergelijkingen.</p> <p>7) De 21 RCT's zijn geselecteerd uit het Pfizer Corporate Clinical Trials Register, waardoor alleen studies gesponsord door Pfizer in de analyse zijn meegenomen</p> <p>8) Het betreft een open label studie, waarbij onbekend is of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn.</p> <p>9) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, gebruik van OTC medicatie, roken en BMI (mogelijke confounders; 2 studies), CV complicaties die buiten het ziekenhuis plaatsvinden (1 studie), aantal uitvallers, al dan niet geblindeerd meten van de uitkomst (2 studies), vergelijkbaarheid van de groepen (1 studie). Channeling bias kan niet uitgesloten worden</p> <p>x Omdat de kwaliteit volgens GRADE niet verder verlaagd kan worden (ivm studielimitaties reeds 1 punt aftrek gekregen)</p>								

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

zijn de overige 4 factoren niet verder uitgewerkt

Tabel 7.2: resultaten: vergelijking naproxen – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - naproxen	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
GI bijwerkingen (PUOB)	2/112 (1,8%) 90/134 (67,2% = cases)	0/122 (0%) 71/132 (53,8% = cases)	5,54 (0,26-118,60) 2,17 (NS)	Niet te bepalen -
GI bijwerkingen (dyspepsie)	116/1104 (10,5%) 12/112 (10,7%)	153/2334 (6,6%) 17/122 (13,9%)	1,67 (1,30-2,16) 0,74 (0,34-1,64)	44 meer per 1000 (20 meer – 76 meer) 36 minder per 1000 (92 minder – 89 meer)
Stoppen ivm GI bijwerkingen	114/1104 (10,3%)	115/2334 (4,9%)	2,22 (1,70-2,91)	60 meer per 1000 (34 meer – 94 meer)
CV bijwerkingen (Trombo-embolisch)	324/3713 (8,7%)	197/2984 (6,6%)	0,68 / 0,87 / 1,64 (NS)	-
* RR vetgedrukt: significant verschil				

Tabel 8.1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking piroxicam – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
GI bijwerkingen (PUOB)	1 ¹² 1 ²⁵	RCT Observationeel	Relevant ¹ (-1) Relevant ³ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-2) x	Niet gedetecteerd	Erg laag Erg laag
GI bijwerkingen (dyspepsie)	1 ¹²	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Startwaarde RCT: hoge kwaliteit								
1) Het betreft een open label studie, waarbij onbekend is of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn. 2) Aantal bijwerkingen ligt ver beneden de grens van 300; zeer breed 95% BI (bevat zowel de waarde 1 (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor piroxicam en diclofenac 3) Geen informatie bekend over gebruikte doseringen, gebruiksduur, OTC medicatie. Channeling bias kan niet uitgesloten worden x Omdat de kwaliteit volgens GRADE niet verder verlaagd kan worden (ivm studielimitaties reeds 1 punt aftrek gekregen) zijn de overige 4 factoren niet verder uitgewerkt								

Tabel 8.2: resultaten: vergelijking piroxicam – diclofenac (referentie)

Eindpunt	Aantal patiënten - piroxicam	Aantal patiënten - diclofenac (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
GI bijwerkingen (PUOB)	0/123 57/81 (70,4% = cases)	0/122 71/132 (53,8% = cases)	- 3,26 (significant)	- -
GI bijwerkingen (dyspepsie)	6/123 (4,9%)	17/122 (13,9%)	0,32 (0,12-0,84)	95 minder per 1000 (123 minder – 22 minder)
* RR vetgedrukt: significant verschil				

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

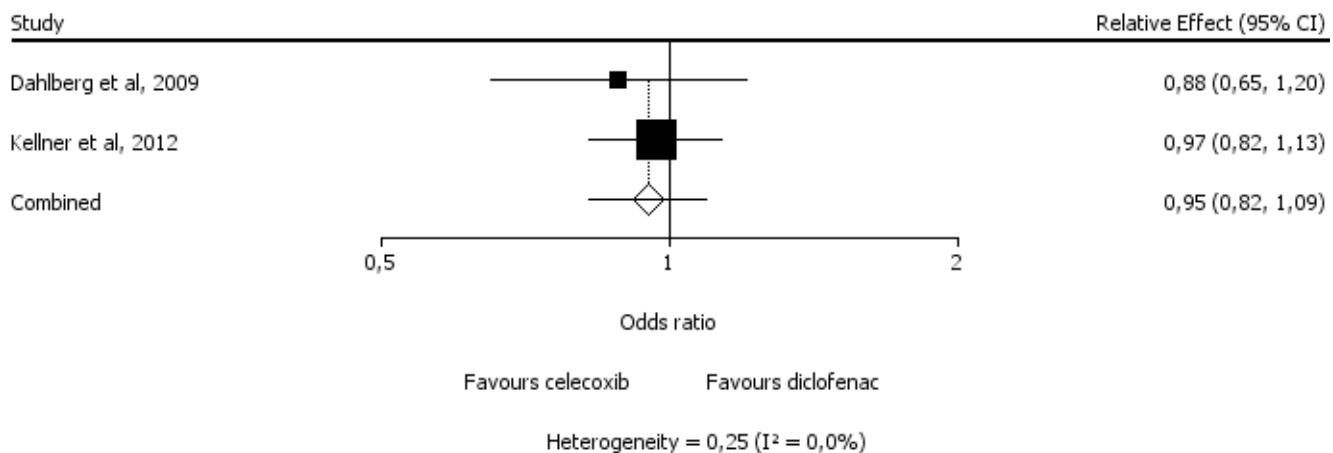
Drie gerandomiseerde klinische studies hebben de effectiviteit van celecoxib ten opzichte van diclofenac of naproxen onderzocht. Er werden geen significante verschillen tussen de NSAID's aangetoond¹⁻³; de effectiviteit van celecoxib was significant verbeterd ten opzichte van placebo.³

Tabel 1: overzicht van RCT's die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Effectiviteit	OR (95% BI)	Definitie effectiviteit
Kellner et al, 2012 CONDOR (1)	6 maanden	> 65 jaar Indicatie: OA/RA (88/12%)	Celecoxib 200 mg 2dd	1211	PaGAA: 531	0,97 (0,82 – 1,13)	PaGAA/PhGAA: toename in aantal patiënten waarbij het behandel­effect wordt ge­gradeerd als <u>goed/erg goed</u> aan het eind van de studie tov baseline (volgens patiënt / behandel­aar)
			Diclofenac SR 75 mg 2dd + omeprazol 20 mg 1dd	1223	PaGAA: 526		
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	> 60 jaar Indicatie: OA	Celecoxib 200 mg 1dd	458	PaGAA: 111 PhGAA: 119 VAS: -11	PaGAA: 0,88 (0,65 – 1,20) PhGAA: 0,89 (0,66 – 1,20) VAS: niet significant	VAS: afname in pijn (in rust), gemeten op een 100 mm schaal (0 = geen pijn; 100 = ernstige pijn)
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	PaGAA: 101 PhGAA: 109 VAS: -7		
Lisse et al, 2001 (3, a)	3 maanden	> 70 jaar Indicatie: OA	Celecoxib 200 mg / dag	191	WOMAC: -11,5	Significant verschil tov placebo. Geen significante verschillen tussen celecoxib en naproxen.	WOMAC: verandering van de functionele status (pijn, stijfheid, fysiek functioneren) tov baseline. De score loopt van 0 tot 96. Een negatieve score tov baseline houdt een verbetering in de functionele status in.
			Celecoxib 400 mg / dag	183	WOMAC: -9,5		
			Naproxen 1000 mg / dag	206	WOMAC: -10,4		
			Placebo	188	WOMAC: -3,4		
OA: osteoarthrose RA: reumatoïde artritis PaGAA: Patient's Global Assessment of Arthritis PhGAA: Physician's Global Assessment of Arthritis VAS: Visual Analogue Scale WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index OR: odds ratio a) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar.							

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

PaGAA (goed/erg goed):



Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforatie, ulcera, obstructie, bloedingen

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Er zijn twee gerandomiseerde klinische studies uitgevoerd bij ouderen waarbij de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib is onderzocht ten opzichte van een ander NSAID. In de studie van Dahlberg et al werden er meer bloedingen of ulcera aangetroffen bij gebruik van diclofenac ten opzichte van celecoxib, al waren de verschillen statistisch niet significant.² Goldstein et al lieten daarentegen wel een statistisch significant verschil zien tussen naproxen en celecoxib betreffende het optreden van ulcera.⁴

Daarnaast zijn 6 retrospectieve studies verschenen waarbij het optreden van klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen is onderzocht bij gebruik van celecoxib versus niet-selectieve NSAID's.⁵⁻¹⁰ In veruit het grootste deel van de studies werden GI bijwerkingen significant vaker gezien bij gebruik van niet-selectieve NSAID's dan bij gebruik van celecoxib.⁶⁻¹⁰ Mandani et al vonden geen significante verschillen tussen gebruikers van celecoxib en controlepatiënten die geen NSAID's gebruiken⁶, dit in tegenstelling tot de studie van Chang et al, waarin het risico op gastro-intestinale bijwerkingen was verhoogd door gebruik van celecoxib.⁹

Dyspepsie:

Drie RCT's hebben het optreden van dyspepsie bij gebruik van celecoxib vergeleken met diclofenac, naproxen en/of ibuprofen. Dyspepsie werd significant vaker gezien bij gebruik van ibuprofen en naproxen ten opzichte van celecoxib; er werden geen verschillen met diclofenac aangetoond.

Tabel 2: overzicht van RCT's die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI) *	Definitie GI bijwerkingen
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van antacida Toegestaan: gebruik van <75 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	Bloedingen / ulcera: 3 (a) Dyspepsie: 51	Bloedingen / ulcera: 3,04 (0,82 – 11,32) Dyspepsie: 1,07 (0,71 – 1,60)	
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	Bloedingen / ulcera: 9 (a) Dyspepsie: 54		
Goldstein et al, 2001 (4, b)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van maagbeschermer, anticoagulantia Toegestaan: gebruik van 325 mg aspirine / dag, corticosteroïden (mits de dosering niet wordt aangepast)	Celecoxib 200 mg 2dd	58	7	6,48 (2,55 – 16,44)	Ulcera (maag / duodenum)
			Naproxen 500 mg 2dd	68	32		
Mallen et al, 2011 (11, c)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	322	Zie tabel onderaan	Dyspepsie
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	116		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	15		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	153		
Lisse et al, 2001 (3, d)	12 weken	Inclusie: > 70 jaar; Exclusie: gebruik van corticosteroïden of anticoagulantia	Celecoxib 200 – 400 mg / dag	374	27	1,78 (1,00 – 3,15)	Dyspepsie
			Naproxen	206	25		

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Toegestaan: gebruik van < 1000 mg /dag 325 mg aspirine / dag																
a) volgens de onderzoekers gerelateerd aan de studiemedicatie b) subgroepanalyse. c) gepoolde analyse van 21 RCT's. d) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar. * OR vetgedrukt: significant verschil																
Dyspepsie: Odds ratio's Mallen et al, 2011																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">Celecoxib</td> <td>2,02 (1,62, 2,53)</td> <td>1,90 (1,10, 3,28)</td> <td>1,21 (0,99, 1,47)</td> </tr> <tr> <td>0,49 (0,40, 0,62)</td> <td style="background-color: #cccccc;">Naproxen</td> <td>0,94 (0,53, 1,66)</td> <td>0,60 (0,46, 0,77)</td> </tr> <tr> <td>0,53 (0,30, 0,91)</td> <td>1,06 (0,60, 1,88)</td> <td style="background-color: #cccccc;">Ibuprofen</td> <td>0,64 (0,36, 1,11)</td> </tr> <tr> <td>0,83 (0,68, 1,01)</td> <td>1,67 (1,30, 2,16)</td> <td>1,57 (0,90, 2,75)</td> <td style="background-color: #cccccc;">Diclofenac</td> </tr> </table>	Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)	0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)	0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)	0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac
Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)													
0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)													
0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)													
0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac													

Tabel 3: overzicht van retrospectieve studies die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Laharie et al, 2010 CADEUS (5, a, b)	Inclusie: > 60 jaar	Celecoxib Niet-selectieve NSAIDs (ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, diclofenac, naproxen)	7454 6404	- -	4 6		1,75 (0,49 – 6,19) (d)	Acute hoge/lage GI bloedingen, ulcera
Mamdani et al, 2002 (6, b)	Inclusie: > 66 jaar	Celecoxib Niet-selectieve NSAIDs	18.908 5391	8818 1353	32 17	1,0 (0,7 – 1,6) 4,0 (2,3 – 6,9)	4,4 (2,3 – 8,5)	Bovenste GI bloedingen
Solomon et al, 2010 (7, b)	Leeftijd: gem. 80 jaar (sd = 7,0)	COX-2 remmers (celecoxib, rofecoxib en valdecoxib) Niet-selectieve NSAIDs	4280 4280	2419 1385	28 29		HR: 1,67 (1,00 – 2,86) Celecoxib vs nsNSAIDs: HR: 2,04 (1,18 – 3,57)	Hoge / lage GI bloedingen, obstructie
Rahme et al, 2007 (8, b)	Inclusie: > 66 jaar	Celecoxib Niet-selectieve NSAIDs	141.575 144.959	82.371 46.192	24.876 13.904		HR: 2,18 (1,82 – 2,61)	Geperforeerd of bloedend ulcer (maag of duodenum)
Chang et al, 2011 (9, a, c)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib nsNSAIDs	Totale populatie (incl < 65 jaar): 1861	- -	- -	65-79 jaar: 1,97 (1,53-2,54) > 80 jaar: 1,63 (1,18-2,24)		Bovenste GI bijwerkingen (maagulcer, maagbloeding, gastritis, duodenitis)
Turajane et al, 2009 (10, b)	Inclusie: leeftijd > 60 jaar Exclusie: gastrointestinale bijwerkingen in het verleden	Celecoxib Etoricoxib nsNSAIDs (o.a. diclofenac, piroxicam, indometacine, meloxicam, naproxen)	401 331 353	112 67 104	21 17 40		nsNSAIDs tov celecoxib: 2,78 (p-waarde = 0,00) nsNSAIDs tov etoricoxib: 1,92 (p-waarde = 0,04)	Bovenste GI bloedingen, anemie, dyspepsie

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- a) subgroepanalyse
- b) cohort studie
- c) case - crossover studie
- d) niet gecorrigeerd voor mogelijke prognostische factoren (confounders)
- * OR vetgedrukt: significant verschil

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Twee RCT's hebben naar de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib ten opzichte van een NSAID plus een protonpompremmer gekeken. Lai et al vonden een vergelijkbaar risico bij gebruik van celecoxib versus naproxen plus lansoprazol.¹² Kellner et al vonden daarentegen dat het verhoogde risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van diclofenac, niet gelijkgetrokken werd met celecoxib door te combineren met omeprazol.¹ Belangrijk verschil tussen beide studies is dat Lai et al alleen naar de bovenste GI complicaties hebben gekeken, terwijl Kellner et al ook de onderste GI complicaties hebben meegenomen. De schade aan de darm is niet zuur gerelateerd, waardoor protonpompremmers hier geen beschermend effect uit kunnen oefenen. Het verschil tussen diclofenac plus omeprazol en celecoxib kon niet zozeer verklaard worden door optreden van bloedingen, obstructie en perforatie, als wel door een significant verhoogd risico op anemie door diclofenac. Bij kwetsbare ouderen is anemie gerelateerd aan een verhoogde kans op vallen, langere ziekenhuisopnames, morbiditeit en mortaliteit.^{1, 13}

Ook twee retrospectieve studies laten tegenstrijdige resultaten zien. Mamdani et al vonden significant meer bovenste GI bloedingen bij gebruik van diclofenac plus misoprostol ten opzichte van celecoxib.⁶ Onduidelijk is hierbij of de dosering misoprostol voldoende hoog was om adequate maagbescherming te kunnen bieden. Rahme et al vonden een verhoogd gastro-intestinaal risico bij gebruik van niet-selectieve NSAID's ten opzichte van celecoxib, dat teniet wordt gedaan door het nsNSAID te combineren met een protonpompremmer. De kans op ulcera werd verder verlaagd door een protonpompremmer toe te voegen aan celecoxib bij patiënten ouder dan 75 jaar.⁸

Tabel 4: overzicht van RCT's die celecoxib en NSAID's plus een maagbeschermer met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Kellner et al, 2012 CONDOR (1)	6 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: gebruik van anticoagulantia of trombocytengregatieremmers, recent GI bloeding of ulcer, maag-obstructie in het verleden, Hb < 115 g/L	Celecoxib 200 mg 2dd	1211	8	6,68 (3,16 – 14,12) (6,27; p<0,0001 na correctie voor gastroduodenale ulcera in het verleden)	Hoge / lage bloedingen, maagobstructie, perforatie, anemie
			Diclofenac SR 75 mg 2dd + omeprazol 20 mg 1dd	1223	52		
Lai et al, 2005 (12, a)	6 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: gebruik van anticoagulantia of laag gedoseerd aspirine Toegestaan: antacidum	Celecoxib 200 mg 1dd	36	4	1,23 (0,31 – 4,84)	Heroptreden van bovenste ulcer complicaties (bloedingen, perforatie, obstructie)
			Naproxen 250 mg 3dd + lansoprazol 30 mg 1dd	45	6		

- a) subgroepanalyse
- * OR vetgedrukt: significant verschil

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 5: overzicht van retrospectieve studies die celecoxib en NSAID's plus een maagbeschermer met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Mamdani et al, 2002 (6, a)	> 66 jaar	Celecoxib	18908	8818	32	1,0 (0,7 – 1,6)	3,2 (1,6-6,5)	Bovenste GI bloedingen
		Diclofenac + misoprostol	5087	1361	13	3,0 (1,7 – 5,5)		
Rahme et al, 2007 (8, a)	> 66 jaar	Celecoxib	141.575	82.371	24.876		nsNSAID/PPI tov celecoxib: HR 0,98 (0,67 – 1,45) nsNSAID tov celecoxib: HR 2,18 (1,82 – 2,61) nsNSAID/PPI tov nsNSAID: 0,53 (0,37 – 0,75) Celecoxib/PPI tov celecoxib: HR 0,69 (0,52 – 0,93)	Geperforeerd of bloedend ulcer (maag of duodenum)
		Celecoxib + PPI	25.982	24.535	1.889			
		Niet-selectieve NSAIDs	144.959	46.192	13.904			
		Niet-selectieve NSAIDs + PPI	19.975	9.616	317			
a) cohort studie * OR vetgedrukt: significant verschil								

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Mallen et al beschrijven de gepoolde resultaten van 21 gerandomiseerde klinische studies. Naproxen en ibuprofen leidden significant vaker tot stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen dan celecoxib; er werden geen significante verschillen gevonden tussen diclofenac en celecoxib.¹¹ Dahlberg et al ondersteunen bovenstaande resultaten. Ook zij vonden geen significante verschillen tussen celecoxib en diclofenac.² Lisse et al vonden daarentegen geen statistisch significante verschillen tussen celecoxib en naproxen, al was wel een trend aanwezig naar het vaker stoppen van naproxen dan celecoxib als gevolg van GI bijwerkingen.³ Onduidelijk is of de studie van Mallen et al ook de drie RCT's, geanalyseerd door Lisse et al, hebben geïnccludeerd.

Tabel 6: overzicht van RCT's die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Mallen et al, 2011 (11, a)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	283	Zie tabel onderaan	Alle GI bijwerkingen (voornamelijk intolerabiliteit = buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, flatulentie en misselijkheid)
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	114		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	16		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	115		
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van antacida. Toegestaan: gebruik van <75 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	68	0,97 (0,67 – 1,39)	Alle GI bijwerkingen
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	66		
Lisse et al,	12	Inclusie: > 70 jaar;	Celecoxib 200	374	15	2,02 (0,97 – 4,17)	Alle GI

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

2001 (3, b)	weken	Exclusie: gebruik van corticosteroiden of anticoagulantia Toegestaan: gebruik van < 325 mg aspirine / dag	– 400 mg / dag	Naproxen 1000 mg /dag	206	16	bijwerkingen (buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid, overgeven)
----------------	-------	--	----------------	--------------------------	-----	----	--

- a) gepoolde analyse van 21 RCT's.
b) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar.

Odds ratio's Mallen et al, 2011

Celecoxib	2,27 (1,81, 2,86)	2,34 (1,38, 3,98)	1,02 (0,82, 1,28)
0,44 (0,35, 0,55)	Naproxen	1,03 (0,59, 1,79)	0,45 (0,34, 0,59)
0,43 (0,25, 0,73)	0,97 (0,56, 1,69)	Ibuprofen	0,44 (0,25, 0,76)
0,98 (0,78, 1,22)	2,22 (1,70, 2,91)	2,29 (1,32, 3,97)	Diclofenac

Cardiovasculaire bijwerkingen

In twee gerandomiseerde klinische studies werden geen significante verschillen gevonden tussen celecoxib enerzijds en diclofenac of naproxen anderzijds betreffende het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen.^{2,14} De ADAPT research Group vond ook geen significante verschillen tussen celecoxib en placebo.¹⁴

Deze resultaten worden ondersteund door retrospectief onderzoek.^{5, 7, 10, 15-24} Slechts twee retrospectieve onderzoeken laten een significant verschil zien tussen celecoxib enerzijds en niet-selectieve NSAID's (hartfalen)¹⁷ en meloxicam (cerebrovasculaire bijwerkingen)¹⁹ anderzijds. Ook ten opzichte van placebo wordt over het algemeen geen significant verschil waargenomen.

Tabel 7: overzicht van RCT's die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – cardiovasculair

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov placebo	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: geschiedenis met nierinsufficiëntie, congestief hartfalen; gebruik van digoxine Toegestaan: gebruik van <75 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	Myocardinfarct: 0 Hartfalen: 1 (a)		Myocardinfarct: - Hartfalen: 3,01 (0,31 – 29,16)
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	Myocardinfarct: 0 Hartfalen: 3 (a)		
ADAPT research Group, 2006 (14)	1-46 maanden	Inclusie: > 70 jaar Exclusie: hypertensie of nierinsufficiëntie; gebruik van anticoagulantia Toegestaan: gebruik van ≤81 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 2dd	717	Myocardinfarct: 8 Congestief hartfalen: 3 CVA: 7 TIA: 8 Totaal: 26	Myocardinfarct: 0,91 (0,38 – 2,19) Congestief hartfalen: 0,63 (0,16 – 2,44) CVA: 1,47 (0,52 – 4,20) TIA: 1,08 (0,42 – 2,78) Totaal: 1,05 (0,63 – 1,75)	Myocardinfarct: 1,65 (0,68 – 4,00) Congestief hartfalen: 2,70 (0,71 – 10,23) CVA: 1,44 (0,55 – 3,81) TIA: 1,13 (0,43 – 2,96) Totaal: 1,58 (0,95 – 2,62)
			Naproxen 220 mg 2dd	713	Myocardinfarct: 13 Congestief hartfalen: 8 CVA: 10 TIA: 9 Totaal: 40	Myocardinfarct: 1,49 (0,69 – 3,22) Congestief hartfalen: 1,70 (0,62 – 4,69) CVA: 2,13 (0,81 – 5,60)	

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

	TIA: 1,34 (0,55 – 3,31) Totaal: 1,66 (1,05 – 2,62)
a) volgens de onderzoekers gerelateerd aan de studiemedicatie * OR vetgedrukt: significant verschil	

Tabel 8: overzicht van retrospectieve studies die celecoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – cardiovasculair

Studie	Inclusie / exclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Cunnington et al, 2008 (15, a, b)	Inclusie: 65-80 jaar Exclusie: chronisch nierfalen	Celecoxib	Totale populatie: 16.580	-	29,2 / 1000 patiëntjaren	1,12 (0,65 – 1,91) (d)	1,11 (0,66 – 1,84) (d)	Acuut myocardinfarct of CVA
		Naproxen	Totale populatie: 2907	-	32,2 / 1000 patiëntjaren	1,24 (0,73 – 2,09) (d)		
Laharie et al, 2010 CADEUS (5, a, b)	Inclusie: > 60 jaar	Celecoxib	7454	-	7		0,66 (0,19 – 2,27) (d)	Angina pectoris, myocardinfarct, perifere trombose, CVA
		Niet-selectieve NSAIDs (ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, diclofenac, naproxen)	6404	-	4			
Solomon et al, 2010 (7, b)	Gemiddeld 80 jaar (sd = 7,0)	COX-2 remmers (celecoxib, rofecoxib en valdecoxib)	4280	2369	208		HR: 0,78 (0,62 – 0,99) nsNSAIDs tov celecoxib: HR: 1,28 (0,79 – 2,13)	Myocardinfarct, CVA, hartfalen, revascularisatie, overlijden cardiaal gerelateerd
		Niet-selectieve NSAIDs	4280	1369	105			
Turajane et al, 2009 (10, b)	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: myocardinfarct of congestief hartfalen in het verleden	Celecoxib	401	112	18		nsNSAIDs tov celecoxib: 2,70 (p-waarde = 0,40) nsNSAIDs tov etoricoxib: 1,82 (p-waarde = 0,65)	Hartfalen, chronisch hartfalen, angina pectoris, onstabiele angina, myocard infarct
		Etoricoxib	331	67	11			
		nsNSAIDs (o.a. diclofenac, piroxicam, indometacine, meloxicam, naproxen)	353	104	20			
Mamdani et al, 2003 (16, b)	Inclusie: > 66 jaar	Celecoxib	15.271	7004	75	0,9 (0,7 – 1,2)	Naproxen tov celecoxib: 0,90 (0,51 – 1,57) nsNSAIDs tov celecoxib: 1,13 (0,85 – 1,50) nsNSAIDs tov naproxen: 1,26 (0,74 – 2,15) (d)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	5.669	1559	15	1,0 (0,6 – 1,7)		
		nsNSAIDs (exclusief naproxen)	33.868	11085	134	1,2 (0,9 – 1,4)		
Mamdani et al, 2004 (17, b)	Inclusie: > 66 jaar	Celecoxib	18908	8801	116	1,0 (0,8 – 1,3)	1,4 (1,0-1,9)	Congestief hartfalen
		nsNSAIDs (diclofenac/misoprostol, naproxen, ibuprofen, diclofenac)	11606	2993	47	1,4 (1,0 – 1,9)		
Solomon et al, 2004 (18, c)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	2140	-	425	0,93 (0,84 – 1,02)	Naproxen tov celecoxib: 1,05 (0,83 – 1,35) Ibuprofen tov celecoxib: 1,02 (0,79 – 1,32) Andere NSAID's	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	331	-	63	-		
		Ibuprofen	263	-	49	-		
		Andere NSAIDs	1874	-	371	-		

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

							tov celecoxib: 1,05 (0,91 – 1,22)
Layton et al, 2003 (19, a, b)	Inclusie: > 60 jaar	Celecoxib	6378	-	Trombo-embolisch: 64 Cardiovasculair: 16 Cerebrovasculair: 40 Perifeer veneus: 8	Trombo-embolisch: 0,76 (0,54 – 1,07) > 80 jaar: 0,47 (0,24 – 0,92) Cardiovasculair: 0,69 (0,34 – 1,37) Cerebrovasculair: 0,63 (0,41 – 0,99) > 80 jaar: 0,44 (0,20 – 0,97) Perifeer veneus: 1,55 (0,67 – 3,56) (d)	Trombo-embolisch = cardiovasculair (MI, hartstilstand) + cerebrovasculair (o.a. CVA, TIA, cerebrale trombose) + perifeer veneus (diep veneuze trombose, longembolie)
		Meloxicam	9280	-	Trombo-embolisch: 71 Cardiovasculair: 16 Cerebrovasculair: 37 Perifeer veneus: 18		
Lévesque et al, 2005 (20, c)	Inclusie: > 66 jaar Exclusie: eerder myocardinfarct	Celecoxib	5885	-	287	0,99 (0,85 – 1,16)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	359	-	23	1,17 (0,75 – 1,84)	
		nsNSAIDs	1013	-	51	1,00 (0,73 – 1,37)	
		Meloxicam	139	-	7	1,06 (0,49 – 2,30)	
Solomon et al, 2008 (21, b)	Gemiddeld 80 jaar (SD = 7)	Celecoxib	40865	15.242	1630	HR 0,89 (0,83 – 0,94)	MI, CVA, congestief hartfalen, overlijden CV gerelateerd
		Diclofenac	4141	987	92	HR 0,91 (0,74 – 1,13)	
		Ibuprofen	11796	1784	209	HR 0,96 (0,83 – 1,10)	
		Naproxen	10228	1904	162	HR 0,79 (0,67 – 0,93)	
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam, nabumeton en piroxicam)	26849	5122	533	HR 0,87 (0,79 – 0,96)	
Abraham et al, 2007 (22, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	-	10339	74	MI: HR 1,5 (1,1 – 2,1) CVA: HR 1,7 (1,1 – 2,5)	
		Nabumeton	-	1521	12	MI: HR 1,8 (1,0 – 3,2) CVA: HR 1,8 (0,8 – 4,1)	
		Ibuprofen	-	46456	361	MI: HR 1,8 (1,4 – 2,3) CVA: HR 1,7 (1,2 – 2,3)	
		Naproxen	-	34437	240	MI: HR 1,6 (1,3 – 2,1) CVA: HR 2,0 (1,5 – 2,7)	
Solomon et al, 2006 (23, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	26366	+/- 12000	MI: 424 Ischemisch CVA: 988	MI: 0,99 (0,87 – 1,13) Ischemisch CVA: 1,00 (0,92 – 1,09)	
		Diclofenac	2673	+/- 745	MI: 34 Ischemisch CVA: 56	MI: 1,43 (1,01 – 2,03) Ischemisch	

Celecoxib ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

								CVA: 0,98 (0,75 – 1,29)
		ibuprofen	7421	+/- 1250	MI: 47 Ischemisch CVA: 111			MI: 1,02 (0,75 – 1,38) Ischemisch CVA: 0,95 (0,78 – 1,16)
		Naproxen	6130	+/- 1265	MI: 28 Ischemisch CVA: 89			MI: 0,67 (0,45 – 0,98) Ischemisch CVA: 0,83 (0,67 – 1,04)
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam en piroxicam)	11221	+/- 2646	MI: 72 Ischemisch CVA: 229			MI: 0,77 (0,60 – 0,99) Ischemisch CVA: 1,02 (0,88 – 1,17)
Hudson et al, 2005 (24, b)	Inclusie: > 66 jaar Exclusie: congestief hartfalen in afgelopen 3 jaar	Celecoxib nsNSAID's	717 280	640,5 212,5	177 73		1,21 (0,92 – 1,60)	Congestief hartfalen
a) subgroepanalyse b) cohort studie c) case-controle studie d) niet gecorrigeerd voor mogelijke prognostische factoren (confounders) * OR vetgedrukt: significant verschil								

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Arteriële trombose
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Porfyrie
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ²⁵⁻²⁷

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-12 uur. Volgens Brenner et al heeft leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek (onderzocht bij patiënten tot 75 jaar).²⁸ De registratietekst geeft daarentegen aan dat bij vrouwelijke patiënten ouder dan 65 jaar de plasmaconcentratie van celecoxib met ongeveer 100% is verhoogd.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Celecoxib wordt in de lever vrijwel volledig omgezet in inactieve metabolieten, die vervolgens via de nieren worden geëlimineerd (<1% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden). De dosering hoeft niet aangepast te worden bij verminderde nierfunctie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ²⁵⁻²⁷

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Vaak (1-10%) wordt slapeloosheid gemeld; soms vermoeidheid (0,1-1%).

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Duizeligheid wordt vaak gemeld (1-10%); soms (0,1-1%) treden beenkrampen op. Theoretisch zou dit een verhoogd valrisico kunnen veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Vaak (1-10%) wordt een myocardinfarct gemeld; soms (0,1-1%) een herseninfarct of hartfalen.

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

COX-2-selectieve remmers hebben geen invloed op de trombocytenuitstroom. Gastro-intestinale bloedingen worden zelden gezien en zijn veelal lager dan bij gebruik van niet-selectieve NSAID's (zie veiligheid). In combinatie met aspirine of vitamine K antagonisten neemt het bloedingsrisico toe.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Zelden (<0,1%) zijn hallucinaties en verwardheid gemeld.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Celecoxib geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen en zelden smaakverandering, waardoor de voedselinname kan afnemen.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Celecoxib is sinds 1998 internationaal op de markt gebracht.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1-2 keer per dag.

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Toedieningsvorm

Capsule. Openen: ja.

Referenties

1. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Curr Med Res Opin.* 2012 Sep;28(9):1537-45.
2. Dahlberg LE, Holme I, Høye K et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;38(2):133-43
3. Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ et al. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M167-M175.
4. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW 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;96:1019-1027.
5. Laharie D, Droz-Perroteau C, Bénichou J et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Mar;69(3):295-302.
6. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. 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.
7. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med.* 2010 Dec 13;170(22):1968-76.
8. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y et al. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):748-55.
9. Chang CH, Chen HC, Lin JW et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jul;20(7):763-71
10. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
11. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.
12. Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005 Nov;118(11):1271-8.

Celecoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

13. Chan FK, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-9.
14. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006 Nov 17;1(7):e33.
15. Cunnington M, Webb D, Qizilbash N et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jun;17(6):601-8.
16. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-486.
17. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363:1751-1756.
18. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-2073.
19. Layton D, Hughes K, Harris S et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41.
20. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):481-9.
21. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
22. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 15;25(8):913-24.
23. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1378-89.
24. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1370.
25. <http://www.fk.cvz.nl>
26. <http://kennisbank.knmp.nl>
27. SPC tekst celecoxib
28. Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:283-292.

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Twee gerandomiseerde effectiviteitstudies laten geen statistisch significante verschillen zien tussen celecoxib en diclofenac.^{1,2} Morgan et al vonden een statistisch significante sterkere afname in de VAS score door gebruik van diclofenac ten opzichte van nabumeton, al werd dit niet ondersteund door de PaGAA en PhGAA score.³ Zo nodig werd de dosering van de NSAID's verhoogd: 46% van de patiënten behandeld met nabumeton kregen na 3 maanden de maximale dosering tegenover 66% van de diclofenac patiënten. Het is mogelijk dat gebruik van niet-equivalente doseringen ten grondslag ligt aan een verschil in de VAS score. Op basis van deze gegevens kan dan ook niet worden gesteld dat nabumeton en diclofenac van elkaar verschillen qua effectiviteit.

Tabel 1: overzicht van RCT's die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Effectiviteit	OR (95% BI)	Definitie effectiviteit
Kellner et al, 2012 CONDOR (1)	6 maanden	> 65 jaar Indicatie: OA/RA (88/12%)	Celecoxib 200 mg 2dd	1211	PaGAA: 531	0,97 (0,82 – 1,13)	PaGAA/PhGAA: toename in aantal patiënten waarbij het behandel-effect wordt gegradeerd als <u>goed/erg goed</u> aan het eind van de studie tov baseline (volgens patiënt / behandelaar) VAS: afname in pijn (in rust), gemeten op een 100 mm schaal (0 = geen pijn; 100 = ernstige pijn)
			Diclofenac SR 75 mg 2dd + omeprazol 20 mg 1dd	1223	PaGAA: 526		
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	> 60 jaar Indicatie: OA	Celecoxib 200 mg 1dd	458	PaGAA: 111 PhGAA: 119 VAS: -11	PaGAA: 0,88 (0,65 – 1,20) PhGAA: 0,89 (0,66 – 1,20) VAS: niet significant	
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	PaGAA: 101 PhGAA: 109 VAS: -7		
Morgan et al, 2001 (3)	3 maanden	> 65 jaar Indicatie: OA	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	163	PaGAA: 122 PhGAA: 129 VAS: -3,1 +/- 2,6 (a)	PaGAA: 1,28 (0,76 – 2,16) PhGAA: 1,09 (0,63 – 1,87) VAS: -0,60 (-1,17 - -0,03)	PaGAA/PhGAA: toename in aantal patiënten waarbij het behandel-effect is <u>verbeterd</u> aan het eind van de studie tov baseline (volgens patiënt / behandelaar) VAS: afname in pijn , gemeten op een 10 mm schaal (0 = geen pijn; 10 = ernstige pijn)
			Diclofenac 50 mg 2-3 dd	164	PaGAA: 130 PhGAA: 132 VAS: -3,7 +/- 2,6 (a)		

OA: osteoarthrose

RA: reumatoïde artritis

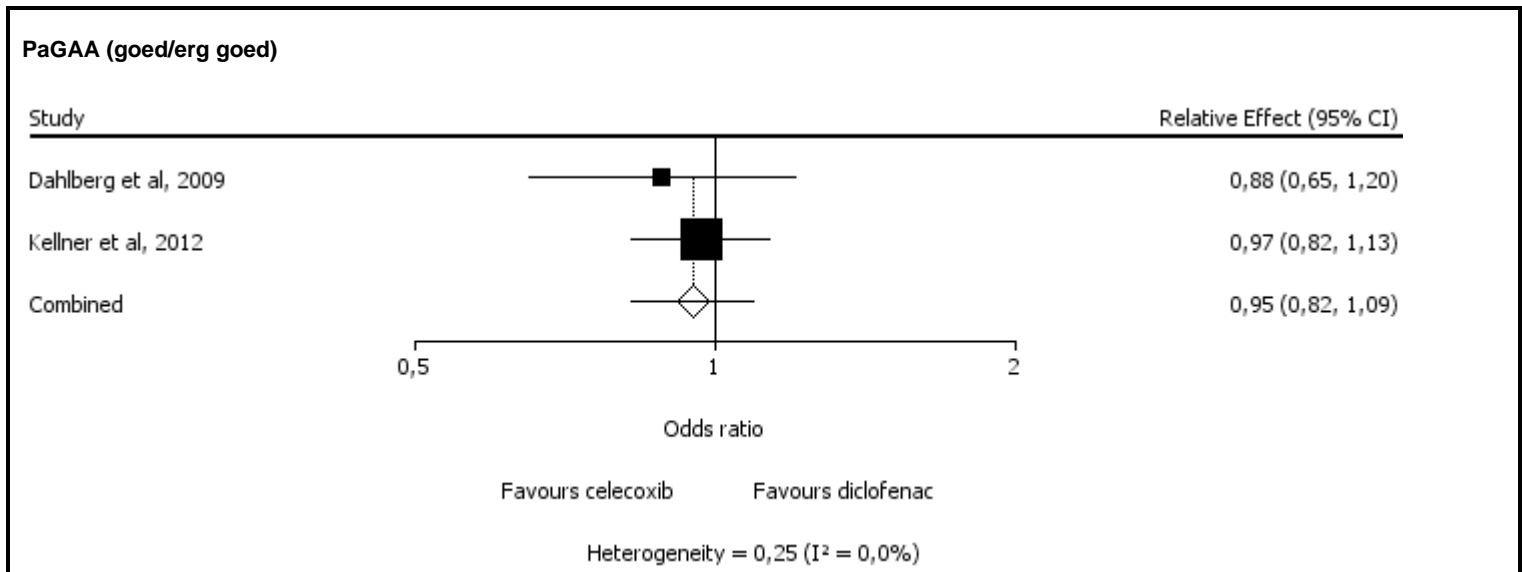
PaGAA: Patient's Global Assessment of Arthritis

PhGAA: Physician's Global Assessment of Arthritis

a) de standaarddeviatie is berekend uit de standaardfout volgens de formule: $sd = se * \sqrt{n}$

* OR vetgedrukt: significant verschil

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]



Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforatie, ulcera, obstructie, bloedingen:

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

In vier gerandomiseerde klinische onderzoeken werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen diclofenac enerzijds en celecoxib, nabumeton, naproxen, ibuprofen, piroxicam en etoricoxib anderzijds qua optreden van klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen.²⁻⁵ Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het aantal bijwerkingen veelal zo laag is dat op basis hiervan geen conclusies getrokken kunnen worden.

Een case-controle studie, waarin 5 NSAID's met elkaar worden vergeleken betreffende het optreden van gastro-intestinale bloedingen, laat zien dat dit risico het laagst is (al dan niet significant) voor ibuprofen en diclofenac.⁶

Dyspepsie:

Drie RCT's hebben het optreden van dyspepsie onderzocht bij gebruik van diclofenac ten opzichte van celecoxib, naproxen, ibuprofen, piroxicam en nabumeton.^{2,4,7} Dyspepsie door gebruik van diclofenac was significant verhoogd ten opzichte van nabumeton en piroxicam⁴, verlaagd ten opzichte van naproxen (1 studie)⁷ en vergelijkbaar aan celecoxib en ibuprofen.^{2,4,7}

Tabel 2: overzicht van RCT's die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van antacida. Toegestaan: <75 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	Bloedingen / ulcera: 3 Dyspepsie: 51	Bloedingen / ulcera: 3,04 (0,82 – 11,32) Dyspepsie: 1,07 (0,71 – 1,60)	
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	Bloedingen / ulcera: 9 Dyspepsie: 54		
Morgan et al, 2001 (3)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van corticosteroiden of een maagbeschermer	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	167	0	5,03 (0,24 – 106,75) Gecorrigeerd voor 0-waarden	Bloedingen, erosie
			Diclofenac 50 mg 2-3 dd	168	2		
Morgan et al, 1993 (4)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	1326	PUB: 1 Dyspepsie: 81	PUB: Geen significante verschillen tov diclofenac Dyspepsie: zie tabel onderaan	PUB: perforatie, ulcera, bloedingen
			Diclofenac 100 – 200 mg / dag	122	PUB: 0 Dyspepsie: 17		
			Naproxen 500 – 1500 mg / dag	112	PUB: 2 Dyspepsie: 12		
			Ibuprofen 1200 – 3200 mg / dag	106	PUB: 1 Dyspepsie: 7		
			Piroxicam 10 – 20 mg / dag	123	PUB: 0 Dyspepsie: 6		
Laine et al, 2008 (5, a)	Gemiddeld 1,5 jaar	Inclusie: > 65 jaar; Toegestaan: gebruik van aspirine ≤ 100 mg/dag, een PPI, misoprostol of corticosteroiden; GI bijwerkingen in het verleden	Etoricoxib 60 – 90 mg / dag	7234	65-75 jaar: 0,40 / 100 patiëntjaren > 75 jaar: 0,65 / 100 patiëntjaren	65-75 jaar: HR = 0,76 (0,47 – 1,21) >75 jaar: HR = 0,79 (0,41 – 1,53)	Lage GI bijwerkingen: bloedingen, perforatie, obstructie
			Diclofenac 150 mg / dag	7162	65-75 jaar: 0,53 / 100 patiëntjaren > 75 jaar: 0,84 /		

Diclofenac ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

				100 patiëntjaren			
Mallen et al, 2011 (7, b)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	322	Zie tabel onderaan	Dyspepsie
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	116		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	15		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	153		
a) subgroepanalyse b) Gepoolde analyse van 21 RCT's							
GI bijwerkingen (perforatie, ulcera, bloedingen)							
Study						Relative Effect (95% CI)	
Morgan et al, 1993						3,61 (0,15, 89,25)	
Morgan et al, 2001						5,03 (0,24, 106,75)	
Combined						4,30 (0,47, 39,06)	
		Odds ratio (corrected for zeroes)					
		Favours diclofenac Favours nabumetone					
		Heterogeneity = 0,02 (I ² = 0,0%)					
Dyspepsie:							
Odds ratio's Morgan et al, 1993							
Nabumetone	2,62 (1,50, 4,59)	1,94 (1,02, 3,68)	1,14 (0,51, 2,55)	0,83 (0,35, 1,94)			
0,38 (0,22, 0,67)	diclofenac	0,74 (0,34, 1,64)	0,44 (0,17, 1,10)	0,32 (0,12, 0,84)			
0,51 (0,27, 0,98)	1,35 (0,61, 2,98)	naproxen	0,59 (0,22, 1,57)	0,43 (0,15, 1,19)			
0,87 (0,39, 1,94)	2,29 (0,91, 5,79)	1,70 (0,64, 4,51)	ibuprofen	0,73 (0,23, 2,24)			
1,20 (0,51, 2,82)	3,16 (1,19, 8,35)	2,34 (0,84, 6,50)	1,38 (0,45, 4,26)	piroxicam			
Odds ratio's Mallen et al, 2011							
Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)				
0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)				
0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)				
0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac				

Tabel 3: overzicht van retrospectieve studies die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Inclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Langman et al, 1994 (6, a)	> 60 jaar	Diclofenac	132	71	4,2 (2,6 – 6,8)	-	Bovenste GI bloedingen, als gevolg van maag / duodenaal ulcer
		Ibuprofen	224	88	2,0 (1,4 – 2,8)		
		Indometacine	87	57	11,3 (6,3 – 20,3)		
		Naproxen	134	90	9,1 (5,5 – 15,1)		
		Piroxicam	81	57	13,7 (7,1 – 26,3)		

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

a) case-control studie
* OR vetgedrukt: significant verschil

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Zowel een gerandomiseerde klinische studie als een cohort studie concluderen dat het risico op klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen significant verhoogd is bij gebruik van diclofenac plus een maagbeschermer ten opzichte van celecoxib alleen.^{1,8} Kellner et al hebben zowel de bovenste als de onderste GI complicaties meegenomen in de analyse. De schade aan de darm is niet zuur gerelateerd, waardoor protonpompremmers hier geen beschermend effect uit kunnen oefenen. Het verschil tussen diclofenac plus omeprazol en celecoxib kon niet zozeer verklaard worden door optreden van bloedingen, obstructie en perforatie, als wel door een significant verhoogd risico op anemie door diclofenac. Bij kwetsbare ouderen is anemie gerelateerd aan een verhoogde kans op vallen, langere ziekenhuisopnames, morbiditeit en mortaliteit.¹ Mamdani et al keken daarentegen alleen naar de bovenste GI bijwerkingen, met misoprostol als maagbeschermer in plaats van een protonpompremmer. Onduidelijk is of de dosering misoprostol voldoende hoog was om adequate maagbescherming te kunnen bieden.⁸

Tabel 4: overzicht van RCT's die diclofenac plus een maagbeschermer met andere NSAID's vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Kellner et al, 2012 CONDOR (1)	6 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: gebruik van anticoagulantia of trombocytengregatieremmer, recent GI bloeding of ulcer, maagobstructie in het verleden, Hb < 115 g/L	Celecoxib 200 mg 2dd	1211	8	6,68 (3,16 – 14,12) (6,27; p<0,0001 na correctie voor gastroduodenale ulcera in het verleden)	Hoge / lage bloedingen, maagobstructie, perforatie, anemie
			Diclofenac SR 75 mg 2dd + omeprazol 20 mg 1dd	1223	52		

* OR vetgedrukt: significant verschil

Tabel 5: overzicht van retrospectieve studies die diclofenac plus een maagbeschermer met andere NSAID's vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Mamdani et al, 2002 (8, a)	> 66 jaar	Celecoxib	18908	8818	32	1,0 (0,7 – 1,6)	3,2 (1,6-6,5)	Bovenste GI bloedingen
		Diclofenac + misoprostol	5087	1361	13	3,0 (1,7 – 5,5)		

a) cohort studie
* OR vetgedrukt: significant verschil

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Mallen et al beschrijven de gepoolde resultaten van 21 gerandomiseerde klinische studies. Naproxen en ibuprofen leidden significant vaker tot stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen dan diclofenac; er werden geen significante verschillen gevonden tussen diclofenac en

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

celecoxib.⁷ Dahlberg et al ondersteunen bovenstaande resultaten. Ook zij vonden geen significante verschillen tussen celecoxib en diclofenac.²

Tabel 6: overzicht van RCT's die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Mallen et al, 2011 (7, a)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	283	Zie tabel onderaan	Alle GI bijwerkingen (voornamelijk intolerabiliteit = buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, flatulentie en misselijkheid)
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	114		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	16		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	115		
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van antacida. Toegestaan: <75 mg asprine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	68	0,97 (0,67 – 1,39)	Alle GI bijwerkingen
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	66		
a) gepoolde analyse van 21 RCT's.							
Odds ratio's Mallen et al, 2011							
Celecoxib	2,27 (1,81, 2,86)	2,34 (1,38, 3,98)	1,02 (0,82, 1,28)				
0,44 (0,35, 0,55)	Naproxen	1,03 (0,59, 1,79)	0,45 (0,34, 0,59)				
0,43 (0,25, 0,73)	0,97 (0,56, 1,69)	Ibuprofen	0,44 (0,25, 0,76)				
0,98 (0,78, 1,22)	2,22 (1,70, 2,91)	2,29 (1,32, 3,97)	Diclofenac				

Cardiovasculaire bijwerkingen

Er zijn twee klinische studies uitgevoerd bij ouderen waarbij het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen is onderzocht bij gebruik van diclofenac versus celecoxib of etoricoxib.^{2,9} Er werden geen significante verschillen tussen de NSAID's gevonden.

Deze resultaten worden ondersteund door twee retrospectieve studies die eveneens geen significant verschil laten zien tussen diclofenac en celecoxib.^{11,12}

In de studie van Solomon et al uit 2006 leidde gebruik van diclofenac significant vaker tot een myocardinfarct dan gebruik van naproxen.¹² Dezelfde onderzoeker toonde 2 jaar later geen significant verschil tussen beide NSAID's aan, ditmaal op het gecombineerde eindpunt 'myocardinfarct, CVA, congestief hartfalen of cardiovasculaire sterfte'.¹¹ Ook Haag et al vonden geen verschil tussen diclofenac en naproxen betreffende het optreden van een CVA.¹⁰ Verschillen tussen diclofenac en ibuprofen werden in de drie retrospectieve studies niet gevonden.¹⁰⁻¹² In de studie van Solomon et al (2006) verhoogde diclofenac het risico op een myocardinfarct significant ten opzichte van controle (geen NSAID gebruik), terwijl dit niet opging voor het risico op een CVA.¹² Ook de andere 2 retrospectieve studies vonden geen significante verschillen tussen diclofenac en controle qua cardiovasculaire veiligheid.^{10,11}

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 7: overzicht van RCT's die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Dahlberg et al, 2009 (2)	1 jaar	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: geschiedenis met nierinsufficiëntie, congestief hartfalen; gebruik van digoxine Toegestaan: <75 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 mg 1dd	458	Myocardinfarct: 0 Hartfalen: 1 (a)	MI: - HF: 3,01 (0,31 – 29,16)	
			Diclofenac 50 mg 2dd	458	Myocardinfarct: 0 Hartfalen: 3 (a)		
Cannon et al, 2006 (9, b)	Gem. 1,5 jaar	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: myocardinfarct, PCI, CAPD > 6 maanden geleden	Etoricoxib 60 – 90 mg / dag	7234 (> 65 jaar) 2033 (> 75 jaar)	> 65 jaar: 186 / 10075 patiëntjaren > 75 jaar: 63 / 2508 patiëntjaren	> 65 jaar: 1,07 (0,87 – 1,32) > 75 jaar: 1,24 (0,88 – 1,76)	Trombotische CV bijwerkingen: MI, onstabiele AP, intracardiale/cerebrovasculaire trombus, hartstilstand, CVA, TIA, perifere veneuze/arteriële trombose, longembolie, overlijden
			Diclofenac 150 mg / dag	7162 (> 65 jaar) 1901 (> 75 jaar)	> 65 jaar: 188 / 9505 patiëntjaren > 75 jaar: 68 / 2196 patiëntjaren		
a) Volgens de onderzoekers gerelateerd aan de studiemedicatie. b) Subgroepanalyse; gepoolde analyse van 3 RCT's, inclusiecriteria overeenkomend							

Tabel 8: overzicht van retrospectieve studie die diclofenac en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiëntjaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Haag et al, 2008 (10, a)	> 55 jaar	Diclofenac		1261	19	1,60 (1,00 – 2,57)	-	CVA (ischemisch en bloedig)
		Ibuprofen		684	8	1,47 (0,73 – 3,00)		
		Naproxen		565	11	2,63 (1,47 – 4,72)		
Solomon et al, 2008 (11, a)	Gemiddeld 80 jaar (SD = 7)	Celecoxib	40865	15.242	1630	HR 0,89 (0,83 – 0,94)	-	MI, CVA, congestief hartfalen, overlijden CV gerelateerd
		Diclofenac	4141	987	92	HR 0,91 (0,74 – 1,13)		
		Ibuprofen	11796	1784	209	HR 0,96 (0,83 – 1,10)		
		Naproxen	10228	1904	162	HR 0,79 (0,67 – 0,93)		
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam, nabumeton en piroxicam)	26849	5122	533	HR 0,87 (0,79 – 0,96)		
Solomon et al, 2006 (12, a)	> 65 jaar	Celecoxib	26366	+/- 12000	MI: 424 Ischemisch CVA: 988	MI: 0,99 (0,87 – 1,13) Ischemisch CVA: 1,00 (0,92 – 1,09)	-	
		Diclofenac	2673	+/- 745	MI: 34 Ischemisch CVA: 56	MI: 1,43 (1,01 – 2,03) Ischemisch CVA: 0,98 (0,75 – 1,29)		
		Ibuprofen	7421	+/- 1250	MI: 47 Ischemisch CVA: 111	MI: 1,02 (0,75 – 1,38) Ischemisch CVA: 0,95 (0,78 – 1,16)		
		Naproxen	6130	+/- 1265	MI: 28	MI: 0,67 (0,45 –		

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

			Ischemisch CVA: 89	0,98) Ischemisch CVA: 0,83 (0,67 – 1,04)
Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam en piroxicam)	11221	+/- 2646	MI: 72 Ischemisch CVA: 229	MI: 0,77 (0,60 – 0,99) Ischemisch CVA: 1,02 (0,88 – 1,17)
a) cohort studie HR: hazard ratio * OR vetgedrukt: significant verschil				

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Arteriële trombose
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Leverfunctiestoornis
- Porfyrie
- Psoriasis

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Farmacokinetische beoordeling ¹³⁻¹⁵

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van diclofenac bedraagt 1-2 uur. Er ontstaat geen cumulatie mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht worden genomen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Diclofenac wordt in de lever omgezet in meerdere metabolieten, waarvan er 2 actief zijn (minder actief dan diclofenac zelf). Het wordt voor circa 60% uitgescheiden via de nieren (1% in onveranderde vorm) en voor het overige deel via de gal met de feces.

De plasmaconcentratie van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar blijkt ingeval van nierinsufficiëntie toe te nemen (tot 4 maal). Daar staat tegenover dat de metabolieten voor een groot deel farmacologisch weinig actief zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door een extra klaring via de gal. De eliminatie verschilde na de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ¹³⁻¹⁵

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Soms (0,1-1%) treden slaperigheid en slapeloosheid op.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bij gebruik van diclofenac wordt vaak (1-10%) duizeligheid gemeld. Soms (0,1-1%) treden visusstoornissen en wazig zicht op. Theoretisch zou dit kunnen leiden tot een verhoogd valrisico.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Zelden zijn CVA, hartfalen en myocardinfarct gemeld. De kans op arteriële trombose is voornamelijk verhoogd bij hoge doseringen (150 mg/dag).

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Diclofenac kan tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen.

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Gebruik van diclofenac kan leiden tot gastro-intestinale bloedingen (zie veiligheid). Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Soms (0,1-1%) kan diclofenac tot desoriëntatie en geheugenstoornissen leiden.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Vaak (1-10%) worden misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie en buikpijn gemeld. Soms (0,1-1%) kunnen smaakstoornissen optreden. Dit zou de voedselinname negatief kunnen beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Diclofenac is sinds 1974 op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2-3 keer per dag; tablet met gereguleerde afgifte 1-2 keer per dag

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Rectaal: 2-3 keer per dag

Bij ouderen wordt aangeraden om zo laag mogelijk te doseren.

Toedieningsvorm

Tabletten (gewoon, maagsapresistent, met gereguleerde afgifte), zepillen, injecties

Fijnmalen: alleen gewone tablet; tablet mga mag doormiddel gebroken worden.

Referenties

1. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Curr Med Res Opin.* 2012 Sep;28(9):1537-45.
2. Dahlberg LE, Holme I, Høye K et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;38(2):133-43
3. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R et al. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:310-314.
4. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993 August 9;95(2A):19S-27S
5. Laine L, Curtis SP, Langman M et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1517-25.
6. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
7. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.
8. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 September 21;325(7365):624.
9. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-1781.
10. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1219-24
11. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1097-104.

Diclofenac [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

12. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1378-89.
13. <http://www.fk.cvz.nl>
14. <http://kennisbank.knmp.nl>
15. SPC tekst diclofenac

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen studies bij de kwetsbare oudere patiënt uitgevoerd waarbij etoricoxib wordt vergeleken met andere NSAID's op het gebied van effectiviteit.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In 1 gerandomiseerde klinische studie werd het optreden van lage gastro-intestinale bijwerkingen onderzocht bij patiënten die waren gerandomiseerd tussen een behandeling met etoricoxib en diclofenac. Er werden geen significante verschillen tussen de middelen aangetoond.¹

In een retrospectieve cohort studie werd het risico op bovenste gastro-intestinale bijwerkingen onderzocht van celecoxib en etoricoxib ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Zowel celecoxib als etoricoxib verlaagden dit risico significant.²

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 1: overzicht van RCT's die etoricoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Laine et al, 2008 (1, a)	Gemiddeld 1,5 jaar	Inclusie: > 65 jaar; Toegestaan: gebruik van aspirine ≤ 100 mg/dag, een PPI, misoprostol of corticosteroïden; GI bijwerkingen in het verleden	Etoricoxib 60 – 90 mg / dag	7234	65-75 jaar: 0,40 / 100 patiëntjaren > 75 jaar: 0,65 / 100 patiëntjaren	65-75 jaar: HR = 0,76 (0,47 – 1,21) >75 jaar: HR = 0,79 (0,41 – 1,53)	Lage GI bijwerkingen: bloedingen, perforatie, obstructie
			Diclofenac 150 mg / dag	7162	65-75 jaar: 0,53 / 100 patiëntjaren > 75 jaar: 0,84 / 100 patiëntjaren		

a) subgroepanalyse.

Tabel 2: overzicht van retrospectieve studies die etoricoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiëntjaren	GI bijwerkingen	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Turajane et al, 2009 (2, a)	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: gastro-intestinale bijwerkingen in het verleden	Celecoxib	401	112	21	nsNSAIDs tov celecoxib: 2,78 (p-waarde <0,01) nsNSAIDs tov etoricoxib: 1,92 (p-waarde = 0,04)	Bovenste GI bloedingen, anemie, dyspepsie
		Etoricoxib	331	67	17		
		nsNSAIDs (o.a. diclofenac, piroxicam, indometacine, meloxicam, naproxen)	353	104	40		

a) cohort studie

* OR vetgedrukt: significant verschil

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een gerandomiseerde klinische studie was het optreden van trombotische cardiovasculaire bijwerkingen vergelijkbaar tussen etoricoxib en diclofenac.³ Ook in een retrospectieve cohort studie werd geen significant verschil gevonden tussen etoricoxib en niet-selectieve NSAID's.²

Tabel 3: overzicht van RCT's die etoricoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – cardiovasculair

Studie	Duur	Inclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Cannon et al, 2006 MEDAL (3, a)	Gem. 1,5 jaar	> 65 jaar; myocardinfarct, PCI, CAPD > 6 maanden geleden	Etoricoxib 60 – 90 mg / dag	7234 (> 65 jaar) 2033 (> 75 jaar)	> 65 jaar: 186 / 10075 patiëntjaren > 75 jaar: 63 / 2508 patiëntjaren	> 65 jaar: 1,07 (0,87 – 1,32) > 75 jaar: 1,24 (0,88 – 1,76)	Trombotische CV bijwerkingen: MI, onstabiele AP, intracardiale/ cerebrovasculaire trombus, hartstilstand, CVA, TIA, perifere veneuze/arteriële trombose, longembolie, overlijden
			Diclofenac 150 mg / dag	7162 (> 65 jaar) 1901 (> 75 jaar)	> 65 jaar: 188 / 9505 patiëntjaren > 75 jaar: 68 / 2196 patiëntjaren		

a) subgroepanalyse; gepoolde analyse van 3 RCT's, inclusiecriteria overeenkomend

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 4: overzicht van retrospectieve studies die etoricoxib en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – cardiovasculair

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiëntjaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Turajane et al, 2009 (2, a)	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: myocardinfarct of congestief hartfalen in het verleden	Celecoxib	401	112	18	nsNSAIDs tov celecoxib: 2,70 (p-waarde = 0,40) nsNSAIDs tov etoricoxib: 1,82 (p-waarde = 0,65)	Hartfalen, chronisch hartfalen, angina pectoris, onstabiele angina, myocardinfarct
		Etoricoxib	331	67	11		
		nsNSAIDs (o.a. diclofenac, piroxicam, indometacine, meloxicam, naproxen)	353	104	20		
a) cohort studie							

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Arteriële trombose
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Porfyrie
- Psoriasis

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Farmacokinetische beoordeling ⁴⁻⁶

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd bedraagt circa 22 uur. Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek bij ouderen (> 65 jaar) verschilt van jongeren.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Etoricoxib wordt in de lever vrijwel volledig gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarna voornamelijk eliminatie via de nieren plaatsvindt (circa 70%; <1% onveranderd). De dosering hoeft niet aangepast te worden bij een verminderde nierfunctie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ⁴⁻⁶

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Bij gebruik van etoricoxib komt vaak (1-10%) vermoeidheid voor. Soms (0,1-1%) is slaperigheid / slaperigheid gemeld en een verminderde alertheid.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bij gebruik van etoricoxib wordt vaak (1-10%) duizeligheid gemeld, soms wazig zien en spierkrampen. Dit zou de mobiliteit kunnen beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Soms (0,1-1%) treden hartfalen, angina pectoris, myocardinfarct, CVA of TIA op.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Etoricoxib heeft geen invloed op de trombocytenuitstrooming. Zeer zelden (<0,01%) worden gastro-intestinale bloedingen (vooral bij ouderen) gemeld. Er is meer kans op gastro-intestinale ulceratiebloedingen of perforatie bij gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur. Ook bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten neemt het bloedingsrisico toe.

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Zeer zelden (<0,01%) komen hallucinaties en verwarring voor.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Vaak (1-10%) treden gastro-intestinale bijwerkingen op (zuurbranden, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, diarree). Soms (0,1-1%) worden droge mond, meer of minder eetlust en smaakstoornissen gemeld.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID’s nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID’s worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID’s gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico’s, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID’s gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Etoricoxib is sinds 2001 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 keer per dag.

Toedieningsvorm

Tablet. Fijnmalen: ja.

Etoricoxib [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Referenties

1. Laine L, Curtis SP, Langman M et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25.
2. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai*. 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
3. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-1781.
4. <http://www.fk.cvz.nl>
5. <http://kennisbank.knmp.nl>
6. SPC tekst etoricoxib

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Een kleine gerandomiseerde studie heeft de effectiviteit van ibuprofen ten opzichte van nabumeton onderzocht. Significanter minder gebruikers van ibuprofen dan nabumeton gaven aan dat het behandelingseffect na 3 maanden verbeterd was.¹ Dit verschil werd niet bevestigd door de behandelaars. Opvallend is het niet nastreven van equivalente doseringen, daar voor nabumeton de minimale dosering bij artrose wordt gebruikt en voor ibuprofen juist de maximale dosering. Daarnaast liet de vergelijking nabumeton versus ibuprofen + misoprostol geen verschillen tussen beide zien. Op basis van deze studie kan dan ook niet geconcludeerd worden dat nabumeton en ibuprofen van elkaar verschillen qua effectiviteit.

Tabel 1: overzicht van RCT's die ibuprofen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	PaGAA	OR (95% BI)	Definitie effectiviteit
Roth et al, 1993 (1)	3 maanden	> 60 jaar Indicatie: OA	Nabumeton 1000 mg 1dd Ibuprofen 600 mg 4dd	58 53	PaGAA: 40 PhGAA: 37 PaGAA: 25 PhGAA: 29	PaGAA: 0,40 (0,18 – 0,88) PhGAA: 0,69 (0,32 – 1,48)	PaGAA/PhGAA: toename in aantal patiënten waarbij het behandelingseffect is <u>verbeterd</u> aan het eind van de studie tov baseline (volgens patiënt / behandelaar)
OA: osteoarthrose PaGAA: Patient's Global Assessment of Arthritis PhGAA: Physician's Global Assessment of Arthritis * OR vetgedrukt: significant verschil							

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforatie, ulcera, obstructie, bloedingen:

Gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de gastro-intestinale veiligheid van ibuprofen is beperkt en reeds 20 jaar geleden uitgevoerd. Roth et al vonden dat nabumeton veiliger is dan ibuprofen, kijkende naar het optreden van ulcera.¹ Dit verschil werd niet bevestigd door Morgan et al.² In deze laatstgenoemde studie werden ook geen verschillen gevonden tussen ibuprofen enerzijds en diclofenac, naproxen of piroxicam anderzijds. Op basis van de lage aantallen kunnen er geen conclusies aan deze resultaten verbonden worden.

In twee case-control studies werd het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen door gebruik van ibuprofen vergeleken met 3 tot 4 andere NSAID's.^{3,4} Ulcera en gastro-intestinale bloedingen kwamen het minste voor bij gebruik van ibuprofen, met significante verschillen ten opzichte van naproxen, piroxicam en indometacine (1 van de 2 studies).

Dyspepsie:

Drie RCT's hebben naar het optreden van dyspepsie gekeken bij gebruik van ibuprofen ten opzichte van celecoxib, diclofenac, naproxen, nabumeton en piroxicam.^{1,2,5} Ten opzichte van celecoxib was het risico op dyspepsie significant verhoogd bij gebruik van ibuprofen⁵; er waren geen significante verschillen met de andere vier NSAID's.^{1,2,5}

Tabel 2: overzicht van RCT's die ibuprofen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Roth et al, 1993 (1)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroïden of een maag-beschermer	Nabumeton 1000 mg 1dd Ibuprofen 600 mg 4dd	58 53	Ulcera: 1 Dyspepsie: 8 Ulcera: 8 Dyspepsie: 8	Ulcera: 10,13 (1,19 – 86,04) Dyspepsie: 1,11 (0,38 – 3,24)	Ulcera: > 5 mm, maag of duodenum
Morgan et al, 1993 (2)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag Diclofenac 100 – 200 mg / dag Naproxen 500 – 1500 mg / dag	1326 122 112	PUB: 1 Dyspepsie: 81 PUB: 0 Dyspepsie: 17 PUB: 2 Dyspepsie: 12	PUB: Geen significante verschillen ten opzichte van ibuprofen Dyspepsie: zie tabel onderaan	PUB: perforatie, ulcera, bloedingen

Ibuprofen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

			Ibuprofen 1200 – 3200 mg / dag	106	PUB: 1 Dyspepsie: 7		
			Piroxicam 10 – 20 mg / dag	123	PUB: 0 Dyspepsie: 6		
Mallen et al, 2011 (5, a)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	322	Zie tabel onderaan	Dyspepsie
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	116		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	15		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	153		
a) gepoolde analyse van 21 RCT's * OR vetgedrukt: significant verschil							
Dyspepsie: Odds ratio's Morgan et al, 1993							
Nabumetone	2,62 (1,50, 4,59)	1,94 (1,02, 3,68)	1,14 (0,51, 2,55)	0,83 (0,35, 1,94)			
0,38 (0,22, 0,67)	diclofenac	0,74 (0,34, 1,64)	0,44 (0,17, 1,10)	0,32 (0,12, 0,84)			
0,51 (0,27, 0,98)	1,35 (0,61, 2,98)	naproxen	0,59 (0,22, 1,57)	0,43 (0,15, 1,19)			
0,87 (0,39, 1,94)	2,29 (0,91, 5,79)	1,70 (0,64, 4,51)	ibuprofen	0,73 (0,23, 2,24)			
1,20 (0,51, 2,82)	3,16 (1,19, 8,35)	2,34 (0,84, 6,50)	1,38 (0,45, 4,26)	piroxicam			
Odds ratio's Mallen et al, 2011							
Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)				
0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)				
0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)				
0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac				

Tabel 3: overzicht van retrospectieve studies die ibuprofen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen (klinisch significant)	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Griffin et al, 1991 (3, a)	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: ulcer in het verleden, andere bovenste GI afwijkingen	Ibuprofen	Totaal: 481 cases; 918 controles (incl andere NSAID's)	83	2,3 (1,8 – 3,0)	-	Bovenste GI bloedingen, ulcera
		Indometacine		30	3,8 (2,4 – 6,0)		
		Naproxen		121	4,3 (3,4 – 5,4)		
		Piroxicam		109	6,4 (4,8 – 8,4)		
Langman et al, 1994 (4, a)	Inclusie: > 60 jaar	Diclofenac	132	71	4,2 (2,6 – 6,8)	-	Bovenste GI bloedingen, als gevolg van maag / duodenaal ulcer
		Ibuprofen	224	88	2,0 (1,4 – 2,8)		
		Indometacine	87	57	11,3 (6,3 – 20,3)		
		Naproxen	134	90	9,1 (5,5 – 15,1)		
		Piroxicam	81	57	13,7 (7,1 – 26,3)		
a) case-control studie * OR vetgedrukt: significant verschil							

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Een relatief kleine gerandomiseerde studie heeft naar de invloed van toevoeging van misoprostol aan ibuprofen gekeken op het optreden van ulcera.¹ Deze gastro-intestinale bijwerking werd significant vaker gezien bij gebruik van ibuprofen dan bij gebruik van nabumeton. Door ibuprofen te combineren met misoprostol was dit verhoogde risico niet langer aanwezig.

Ibuprofen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 4: overzicht van RCT's die ibuprofen plus een maagbeschermer met andere NSAID's vergelijkt qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Roth et al, 1993 (1)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroiden	Nabumeton 1000 mg 1dd	58	1	Ibuprofen/misoprostol tov nabumeton: 0,32 (0,01 – 7,94) Ibuprofen/misoprostol tov ibuprofen: 0,04 (0,00 – 0,79) Ibuprofen tov nabumeton: 10,13 (1,19 – 86,04)	Ulcera (> 5 mm, maag of duodenum)
			Ibuprofen 600 mg 4dd	53	8		
			Ibuprofen 600 mg 4dd + misoprostol 200 ug 4dd	60	0		

* OR vetgedrukt: significant verschil

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Mallen et al beschrijven de gepoolde resultaten van 21 gerandomiseerde klinische studies.⁵ Ibuprofen leidt significant vaker tot stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen dan diclofenac en celecoxib; er werden geen significante verschillen gevonden tussen ibuprofen en naproxen.

Roth et al vonden daarnaast geen significante verschillen tussen ibuprofen en nabumeton, al waren de aantallen zeer beperkt en daardoor het 95% betrouwbaarheidsinterval erg breed.¹

Tabel 5: overzicht van RCT's die ibuprofen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Mallen et al, 2011 (5, a)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	283	Zie tabel onderaan	Alle GI bijwerkingen (voornamelijk intolerabiliteit = buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, flatulentie en misselijkheid)
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	114		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	16		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	115		
Roth et al, 1993 (1)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroiden of een maagbeschermer	Nabumeton 1000 mg 1dd	58	0	5,68 (0,27 – 121,06) Gecorrigeerd voor 0-waarden	Buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie, flatulentie
			Ibuprofen 600 mg 4dd	53	2		

a) gepoolde analyse van 21 RCT's

Odds ratio's Mallen et al, 2011

Celecoxib	2,27 (1,81, 2,86)	2,34 (1,38, 3,98)	1,02 (0,82, 1,28)
0,44 (0,35, 0,55)	Naproxen	1,03 (0,59, 1,79)	0,45 (0,34, 0,59)
0,43 (0,25, 0,73)	0,97 (0,56, 1,69)	Ibuprofen	0,44 (0,25, 0,76)
0,98 (0,78, 1,22)	2,22 (1,70, 2,91)	2,29 (1,32, 3,97)	Diclofenac

Cardiovasculaire bijwerkingen

Er zijn geen gerandomiseerde klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij de cardiovasculaire veiligheid van ibuprofen is onderzocht ten opzichte van andere NSAID's.

Ibuprofen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Zes retrospectieve onderzoeken laten geen significante verschillen zien tussen het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van ibuprofen enerzijds en celecoxib, naproxen, meloxicam, diclofenac of nabumeton anderzijds.⁶⁻¹¹ Slechts 1 studie toonde een verhoogd risico voor een myocardinfarct of CVA aan ten opzichte van geen NSAID gebruik¹⁰, tegenover 4 studies die geen significant verschil tussen ibuprofen en controle vonden.^{7-9, 11}

Tabel 6: overzicht van retrospectieve studie die ibuprofen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Inclusie / exclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Solomon et al, 2004 (6, a)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	2140	-	425	0,93 (0,84 – 1,02)	Naproxen tov celecoxib: 1,05 (0,83 – 1,35) Ibuprofen tov celecoxib: 1,02 (0,79 – 1,32) Andere NSAID's tov celecoxib: 1,05 (0,91 – 1,22)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	331	-	63	-		
		Ibuprofen	263	-	49	-		
		Andere NSAIDs	1874	-	371	-		
Solomon et al, 2002 (7, a)	85% > 65 jaar Exclusie: gebruik van aspirine of warfarine; eerder MI, angina, CVA, TIA, atriumfibrilleren, PTCA	Ibuprofen	1315	-	285	1,02 (0,88 – 1,18)	0,82 (0,67 – 1,01)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	1337	-	243	0,84 (0,72 – 0,98)		
Haag et al, 2008 (8, b)	Inclusie: > 55 jaar	Diclofenac		1261	19	1,60 (1,00 – 2,57)	-	CVA (ischemisch en bloedig)
		Ibuprofen		684	8	1,47 (0,73 – 3,00)		
		Naproxen		565	11	2,63 (1,47 – 4,72)		
Solomon et al, 2008 (9, b)	Gemiddeld 80 jaar (SD = 7)	Celecoxib	40865	15.242	1630	HR 0,89 (0,83 – 0,94)	-	MI, CVA, congestief hartfalen, CV sterfte
		Diclofenac	4141	987	92	HR 0,91 (0,74 – 1,13)		
		Ibuprofen	11796	1784	209	HR 0,96 (0,83 – 1,10)		
		Naproxen	10228	1904	162	HR 0,79 (0,67 – 0,93)		
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam, nabumeton en piroxicam)	26849	5122	533	HR 0,87 (0,79 – 0,96)		
Abraham et al, 2007 (10, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	-	10339	74	MI: HR 1,5 (1,1 – 2,1) CVA: HR 1,7 (1,1 – 2,5)	-	
		Nabumeton	-	1521	12	MI: HR 1,8 (1,0 – 3,2) CVA: HR 1,8 (0,8 – 4,1)		
		Ibuprofen	-	46456	361	MI: HR 1,8 (1,4 – 2,3) CVA: HR 1,7 (1,2 – 2,3)		
		Naproxen	-	34437	240	MI: HR 1,6 (1,3 –		

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

						2,1) CVA: HR 2,0 (1,5 – 2,7)
Solomon et al, 2006 (11, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	26366	+/- 12000	MI: 424 Ischemisch CVA: 988	MI: 0,99 (0,87 – 1,13) Ischemisch CVA: 1,00 (0,92 – 1,09)
		Diclofenac	2673	+/- 745	MI: 34 Ischemisch CVA: 56	MI: 1,43 (1,01 – 2,03) Ischemisch CVA: 0,98 (0,75 – 1,29)
		Ibuprofen	7421	+/- 1250	MI: 47 Ischemisch CVA: 111	MI: 1,02 (0,75 – 1,38) Ischemisch CVA: 0,95 (0,78 – 1,16)
		Naproxen	6130	+/- 1265	MI: 28 Ischemisch CVA: 89	MI: 0,67 (0,45 – 0,98) Ischemisch CVA: 0,83 (0,67 – 1,04)
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam en piroxicam)	11221	+/- 2646	MI: 72 Ischemisch CVA: 229	MI: 0,77 (0,60 – 0,99) Ischemisch CVA: 1,02 (0,88 – 1,17)
a) case-control studie b) cohort studie * OR vetgedrukt: significant verschil						

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + ibuprofen
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Diabetes mellitus

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Leverfunctiestoornis
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ¹²⁻¹⁴

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van ibuprofen bedraagt circa 2 uur (1,5-2,5 uur).

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ibuprofen wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten en voor meer dan 90% uitgescheiden via de nieren (1% in onveranderde vorm). Volgens de registratietekst kan aanpassing van de dosering nodig zijn bij een optredende of verslechterende nierfunctiestoornis.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ¹²⁻¹⁴

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Vermoeidheid wordt vaak (1-10%) gemeld bij gebruik van ibuprofen; soms (0,1-1%) komt slapeloosheid voor.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ibuprofen kan vaak (1-10%) leiden tot duizeligheid en soms (0,1-1%) tot visusstoornissen. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Langdurig gebruik in hoge doseringen (2400 mg) is geassocieerd met een klein toegenomen risico van arteriële trombose; in het algemeen suggereren epidemiologische gegevens niet dat gebruik in lage doseringen (< 1200 mg/dag) geassocieerd is met een toegenomen risico.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven de 1000 mg per dag.

Gebruik van ibuprofen kan leiden tot maag-darmulcera, bloedingen en perforaties. Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden vergroot het risico van gastro-intestinale complicaties (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig). Chronisch gebruik van ibuprofen remt de trombocytenuitstroomremmende werking van acetylsalicylzuur. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Zelden (< 0,1%) wordt verwardheid gezien bij gebruik van ibuprofen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Bij meer dan 10% van de patiënten wordt dyspepsie en diarree gezien, misselijkheid en braken komt bij 1-10% van de patiënten voor.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Ibuprofen is sinds 1969 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 3-4 keer per dag; tablet met gereguleerde afgifte 1-4 keer per dag

Rectaal: 3-4 keer per dag

Toedieningsvorm

Tablet (gewoon, met gereguleerde afgifte, smelttablet), (bruis)granulaat, capsule, zetpil, suspensie. Fijnmalen gewone tablet: ja. De capsule en het tablet met gereguleerde afgifte mogen niet bewerkt worden.

Referenties

1. Roth SH, Tindall EA, Jain AK 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;153:2565-2571.
2. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993;95:19S-27S.
3. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114:257-263.
4. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
5. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.
6. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation.* 2004;109:2068-2073.
7. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1099-104.
8. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1219-24
9. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
10. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 15;25(8):913-24.

Ibuprofen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

11. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1378-89.
12. <http://www.fk.cvz.nl>
13. <http://kennisbank.knmp.nl>
14. SPC tekst ibuprofen

Indometacine [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen effectiviteitsstudies uitgevoerd bij kwetsbare ouderen waarbij indometacine wordt vergeleken met andere NSAID's.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er zijn twee case-control studies verschenen die het optreden van klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen hebben onderzocht bij indometacine, ibuprofen, diclofenac, naproxen en piroxicam.^{1,2} Ten opzichte van de andere NSAID's werd met indometacine een gemiddeld tot verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en ulcera gevonden. Langman et al vonden een significant verschil tussen indometacine en ibuprofen.²

Indometacine ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 1: overzicht van retrospectieve studies die indometacine en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Griffin et al, 1991 (1, a)	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: ulcer in het verleden, andere bovenste GI afwijkingen	Ibuprofen	Totaal: 481 cases; 918 controles (incl andere NSAID's)	83	2,3 (1,8 – 3,0)	-	Bovenste GI bloedingen, ulcera
		Indometacine		30	3,8 (2,4 – 6,0)		
		Naproxen		121	4,3 (3,4 – 5,4)		
		Piroxicam		109	6,4 (4,8 – 8,4)		
Langman et al, 1994 (2, a)	Inclusie: > 60 jaar	Diclofenac	132	71	4,2 (2,6 – 6,8)	-	Bovenste GI bloedingen, als gevolg van maag / duodenaal ulcer
		Ibuprofen	224	88	2,0 (1,4 – 2,8)		
		Indometacine	87	57	11,3 (6,3 – 20,3)		
		Naproxen	134	90	9,1 (5,5 – 15,1)		
		Piroxicam	81	57	13,7 (7,1 – 26,3)		

a) case-control studie
* OR vetgedrukt: significant verschil

Cardiovasculaire bijwerkingen

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij de cardiovasculaire veiligheid van indometacine is vergeleken met andere NSAID's bij kwetsbare ouderen.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Epilepsie
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum

Indometacine [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Leverfunctiestoornis
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ³⁻⁵

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van indometacine ligt veelal tussen 2,6 en 11,2 uur, met een gemiddelde van 4,5 uur. Indometacine ondergaat een belangrijke enterohepatische kringloop. De sterke variatie in de halfwaardetijd kan verklaard worden door individuele verschillen in de enterohepatische circulatie.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Indometacine wordt voor circa 60% via de nieren uitgescheiden. Bij een ernstig verstoorde nierfunctie wordt een lagere dagdosering aangeraden om accumulatie te voorkomen.

Twee onderzoeken hebben naar de farmacokinetiek van indometacine bij ouderen versus jongeren gekeken. De ene studie vond geen verschil in farmacokinetisch profiel ⁶, terwijl de andere studie een verlaagde klaring van indometacine bij ouderen vond. Zij adviseren een begindosering 25% lager dan de normale dosering. ⁷

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ³⁻⁵

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Als bijwerking kunnen vermoeidheid en slaperigheid optreden (1-10%)

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bijwerkingen gerelateerd aan het centrale zenuwstelsel (duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid) worden bij gebruik van indometacine vaker gezien dan bij gebruik van andere NSAID's. ⁸ Een mogelijke verklaring ligt in een daling van de cerebrale bloedflow door indometacine, al wordt dit in een studie van Seideman

Indometacine [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

et al niet bevestigd.^{9,10} Daarnaast kan indometacine de symptomen van parkinsonisme verergeren en treedt bij sommige patiënten (<1%) spierzwakte op. Theoretisch zou door bovenstaande bijwerkingen het valrisico verhoogd kunnen worden. In een gerandomiseerde klinische studie bij 22 personen (gemiddelde leeftijd 59,5 jaar) werd het posturale evenwicht en de reactietijd (voorspellende voor valrisico) echter niet negatief beïnvloed door gebruik van 75 mg indometacine SR.¹⁰

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bij gebruik van indometacine is hartfalen gemeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een toegenomen risico op arteriële trombose uit te sluiten voor indometacine.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Indometacine vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Het effect op de bloedplaatjesaggregatie is meestal 24 uur na het staken van de indometacinetoediening verdwenen. Door gebruik van indometacine kunnen maag-darmbloedingen optreden. Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroïden kan de gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombintijd zijn verlengd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Bijwerkingen gerelateerd aan het centrale zenuwstelsel (o.a. verwarring) worden bij gebruik van indometacine vaker gezien dan bij gebruik van andere NSAID's.⁸ Een mogelijke verklaring ligt in een daling van de cerebrale bloedflow door indometacine, al wordt dit in een studie van Seideman et al niet bevestigd.¹⁰

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, anorexie, braken, dyspepsie, diarree en obstipatie. Dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn 'herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen': Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben

Indometacine [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Indometacine is sinds 1963 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2-3 keer per dag; mga 1-2 keer per dag

Rectaal: 1-4 keer per dag

Toedieningsvorm

Capsule (gewoon en met gereguleerde afgifte) en zetpillen.

De capsules mogen geopend worden; korrels moeten heel gelaten worden bij capsule mga.

Referenties

1. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114:257-263.
2. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
3. <http://www.fk.cvz.nl>
4. <http://kennisbank.knmp.nl>
5. SPC tekst indometacine
6. McElnay JC, Passmore AP, Crawford VL, McConnell JG, Taylor IC, Walker FS. Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:77-80.
7. Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:428-434.
8. Hegeman J, Nienhuis B, van den Bemt B et al. The effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on two important predictors for accidental falls: postural balance and manual reaction time. A randomized, controlled pilot study. *Human Movement Science* 2011; 384-395.
9. Forderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. *Neurology.* 2000;55:1043-1045.

Indometacine ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

10. Seideman P, von Arbin M. Cerebral blood flow and indomethacin drug levels in subjects with and without central nervous side effects. Br. J. clin. Pharmac 1991;31:429-432.

Meloxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen effectiviteitsstudies uitgevoerd waarbij meloxicam specifiek bij kwetsbare ouderen wordt vergeleken met één van de andere NSAID's.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Melissa studie: in deze gerandomiseerde klinische studie werd de effectiviteit van 7,5 mg meloxicam vergeleken met 100 mg diclofenac SR bij 9.323 osteoarthrose patiënten gedurende 28 dagen. Meloxicam was minder effectief dan diclofenac (statistisch significant), al waren de verschillen klein. Daarnaast stopten meer patiënten met het gebruik van meloxicam door gebrek aan effectiviteit.¹

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er zijn geen studies verschenen waarbij specifiek bij de oudere populatie is gekeken naar de gastro-intestinale veiligheid van meloxicam ten opzichte van andere NSAID's.

Meloxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een cohort studie werd het optreden van trombo-embolische bijwerkingen onderzocht bij gebruik van celecoxib en meloxicam. Cerebrovasculaire bijwerkingen (o.a. CVA, TIA) werden minder vaak gezien bij gebruik van meloxicam. Omdat er niet gecorrigeerd is voor mogelijke confounders, kan niet met zekerheid gezegd worden of het hier inderdaad een significant verschil betreft. Alleen bij patiënten ouder dan 80 jaar lijkt het risico op totale trombo-embolische complicaties significant verlaagd te zijn door meloxicam ten opzichte van celecoxib.²

In een case-control studie werden geen significante verschillen gevonden tussen meloxicam, celecoxib, naproxen en andere niet-selectieve NSAID's in het optreden van een acuut myocardinfarct.³

Tabel 1: : overzicht van retrospectieve studies die meloxicam en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Inclusie / exclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Layton et al, 2003 (2, a, b)	Inclusie: > 60 jaar	Celecoxib	6378	Trombo-embolisch: 64 Cardiovasculair: 16 Cerebrovasculair: 40 Perifeer veneus: 8	0,99 (0,85 – 1,16)	Trombo-embolisch: 0,76 (0,54 – 1,07) > 80 jaar: 0,47 (0,24 – 0,92) Cardiovasculair: 0,69 (0,34 – 1,37) Cerebrovasculair: 0,63 (0,41 – 0,99) > 80 jaar: 0,44 (0,20 – 0,97) Perifeer veneus: 1,55 (0,67 – 3,56) (d)	Trombo-embolisch = cardiovasculair (MI, hartstilstand) + cerebrovasculair (o.a. CVA, TIA, cerebrale trombose) + perifeer veneus (diep veneuze trombose, longembolie)
		Meloxicam	9280	Trombo-embolisch: 71 Cardiovasculair: 16 Cerebrovasculair: 37 Perifeer veneus: 18			
Lévesque et al, 2005 (3, c)	Inclusie: > 66 jaar Exclusie: eerder myocardinfarct	Celecoxib	5885	287	0,99 (0,85 – 1,16)	-	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	359	23	1,17 (0,75 – 1,84)		
		nsNSAIDs	1013	51	1,00 (0,73 – 1,37)		
		Meloxicam	139	7	1,06 (0,49 – 2,30)		
a) subgroepanalyse b) cohort studie c) case-control studie d) niet gecorrigeerd voor mogelijke prognostische factoren (confounders) * OR vetgedrukt: significant verschil							

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's

Meloxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Porfyrie
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ⁴⁻⁶

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van meloxicam bedraagt ongeveer 20 uur. De plasmaklaring is bij ouderen enigszins verlengd, dit heeft geen klinische consequenties.⁷

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Circa 50% van het geneesmiddel wordt als metaboliet uitgescheiden via de nieren; de overige 50% verloopt via de feces.

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min) mag een maximale dagdosis van 7,5 mg niet overschreden worden. Boulton-Jones et al hebben het effect van een verminderde nierfunctie onderzocht bij gebruik van 15 mg meloxicam per dag. Zij vonden geen aanwijzingen voor het aanpassen van de dosis van meloxicam bij een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-40 ml/min).⁸

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ⁴⁻⁶

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Meloxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Soms (0,1-1%) wordt slaperigheid gemeld.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Meloxicam kan soms (0,1-1%) duizeligheid en vertigo veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Hartfalen is gemeld bij gebruik van meloxicam. Daarnaast kunnen trombo-embolische bijwerkingen optreden (zie veiligheid)

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Gebruik van meloxicam kan tot gastro-intestinale bloedingen leiden (soms fataal, met name bij ouderen). Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers (inclusief laaggedoseerd acetylsalicylzuur), SSRI's en corticosteroïden kan de gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren. Bij gelijktijdig gebruik van heparine of orale anticoagulantia kan de protrombinetijd verlengd zijn.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Verwarring en desoriëntatie zijn gemeld.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Gebruik van meloxicam leidt zeer vaak (>10%) tot gastro-intestinale bijwerkingen (dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, diarree), dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, meloxicam is geregistreerd voor symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrose.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben

Meloxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Meloxicam is sinds 1996 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 keer per dag

Toedieningsvorm

Tablet. Fijnmalen: ja

Referenties

1. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37:937-945.
2. Layton D, Hughes K, Harris S et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41.
3. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):481-9.
4. <http://www.fk.cvz.nl>
5. <http://kennisbank.knmp.nl>
6. SPC tekst meloxicam
7. Meineke I, Turck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:32-38.
8. Boulton-Jones JM, Geddes CG, Heinzl G, Turck D, Nehmiz G, Bevis PJ. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:35-40.

Nabumeton [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Drie RCT's hebben naar de effectiviteit van nabumeton ten opzichte van verschillende niet-selectieve NSAID's gekeken na een behandelduur van 3 maanden.¹⁻³ Er zijn kleine aanwijzingen voor verschillen in effectiviteit (nabumeton effectiever dan ibuprofen qua PaGAA score; nabumeton minder effectief dan diclofenac in het verlagen van de VAS score), al wordt dit niet ondersteund door de andere effectiviteitschalen binnen dezelfde studies.

Tabel 1: overzicht van RCT's die nabumeton en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Effectiviteit	OR (95% BI)	Definitie effectiviteit
Morgan et al, 2001 (1)	3 maanden	> 65 jaar Indicatie: OA	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	163	PaGAA: 122 PhGAA: 129 VAS: -3,1 +/- 2,6 (a)	PaGAA: 1,28 (0,76 – 2,16) PhGAA: 1,09 (0,63 – 1,87) VAS: -0,60 (-1,17 - -0,03)	PaGAA/PhGAA: toename in aantal patiënten waarbij het behandel-effect is verbeterd aan het eind van de studie tov baseline (volgens patiënt / behandelaar) VAS: afname in pijn, gemeten op een 10 mm schaal (0 = geen pijn; 10 = ernstige pijn)
			Diclofenac 50 mg 2-3 dd	164	PaGAA: 130 PhGAA: 132 VAS: - 3,7 +/- 2,6 (a)		
Morgan et al, 1993 (2)	3 maanden	> 65 jaar Indicatie: OA	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	926	PaGAA: waarden niet weergegeven PhGAA: 417	PaGAA: niet significant PhGAA: 0,99 (0,76 – 1,29)	
			nsNSAIDs (diclofenac 100-200 mg/dag, naproxen 500-1500 mg/dag, ibuprofen 1200-3200 mg/dag, piroxicam 10-20 mg/dag)	301	PaGAA: waarden niet weergegeven PhGAA: 135		
Roth et al, 1993 (3)	3 maanden	> 60 jaar Indicatie: OA	Nabumeton 1000 mg 1dd	58	PaGAA: 40 PhGAA: 37	PaGAA: 0,40 (0,18 – 0,88) PhGAA: 0,69 (0,32 – 1,48)	
			Ibuprofen 600 mg 4dd	53	PaGAA: 25 PhGAA: 29		

OA: osteoarthrose
PaGAA: Patient's Global Assessment of Arthritis
PhGAA: Physician's Global Assessment of Arthritis
a) de standaarddeviatie is berekend uit de standaardfout volgens de formule: $sd = se * \sqrt{n}$
* OR vetgedrukt: significant verschil

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

Nabumeton [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforatie, ulcera, obstructie, bloedingen:

Drie gerandomiseerde klinische studies hebben naar de gastro-intestinale veiligheid van nabumeton gekeken ten opzichte van andere NSAID's gedurende een behandelduur van 3 maanden.¹⁻³ Er werden significante verschillen gevonden tussen nabumeton en ibuprofen enerzijds en nabumeton en naproxen anderzijds (voorkeur voor nabumeton). Er werden geen significante verschillen gezien tussen nabumeton en diclofenac of piroxicam. Vanwege de kleine aantallen zijn er geen conclusies aan deze resultaten te verbinden.

Dyspepsie:

Twee RCT's hebben het optreden van dyspepsie onderzocht bij gebruik van nabumeton ten opzichte van ibuprofen, diclofenac, naproxen en piroxicam.^{2,3} Dyspepsie werd minder vaak gezien bij gebruik van nabumeton dan bij gebruik van diclofenac en naproxen.² Ten opzichte van ibuprofen en piroxicam werden geen significante verschillen gevonden.^{2,3}

Diarree:

In een gerandomiseerde klinische studie bij patiënten van 65 jaar en ouder kwam diarree significant vaker voor bij gebruik van nabumeton dan bij gebruik van ibuprofen; er werden geen significante verschillen met diclofenac, ibuprofen en piroxicam gevonden.² In een RCT uitgevoerd in de algemene populatie (gemiddelde leeftijd 54 jaar) kwam diarree significant vaker voor bij nabumeton 2000 mg/dag ten opzichte van naproxen 1000 mg/dag.⁴

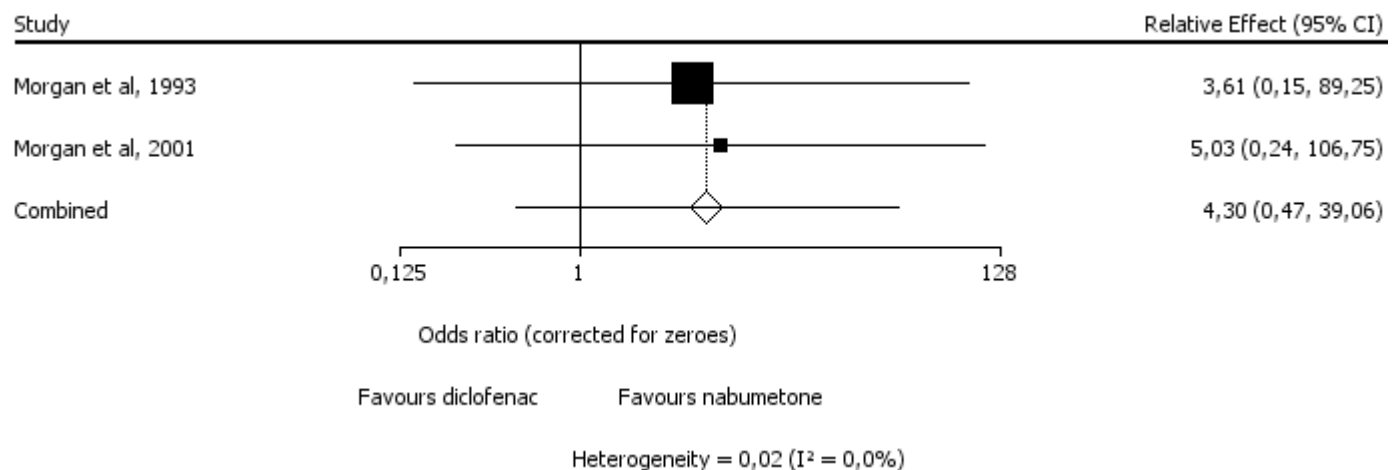
Nabumeton ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 2: overzicht van RCT's die nabumeton en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

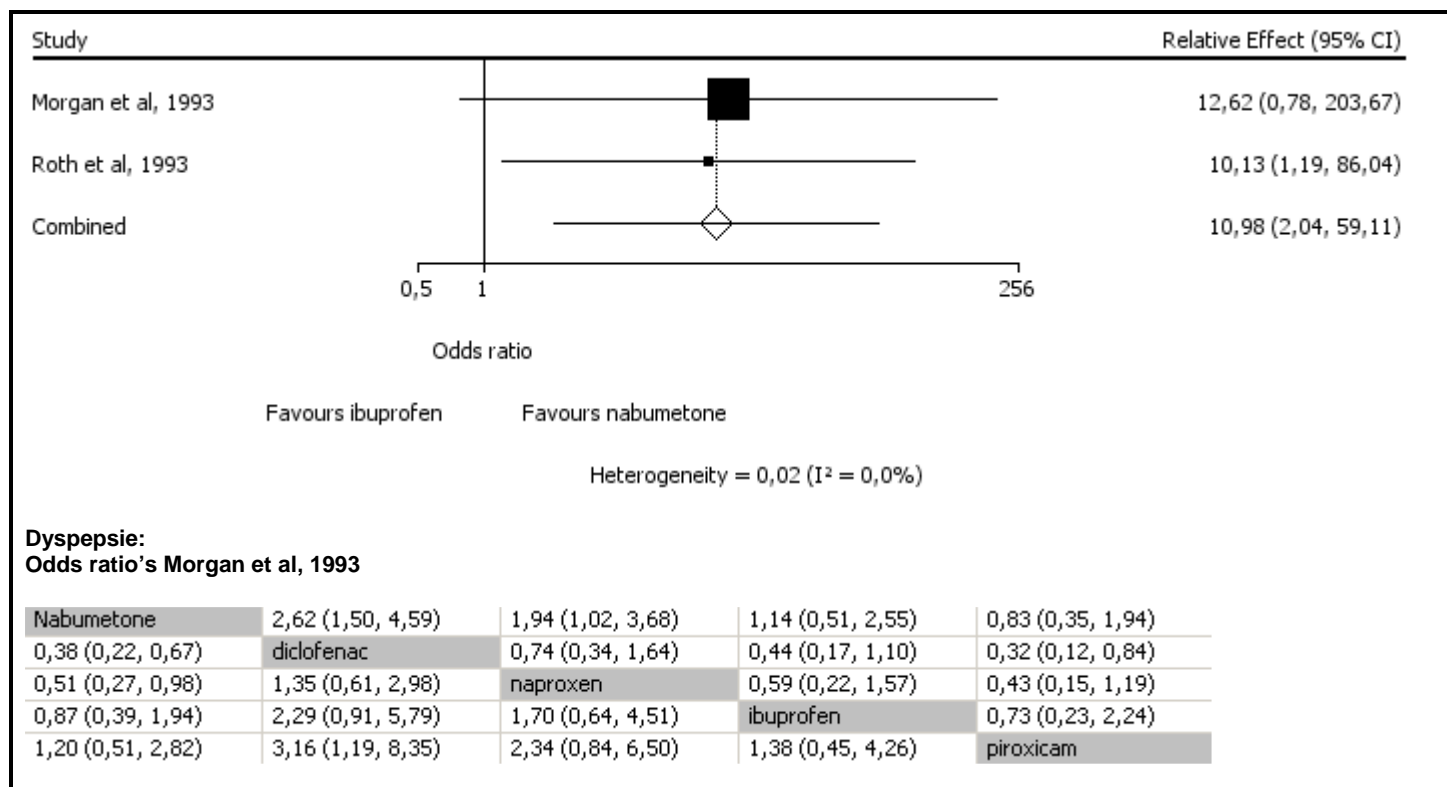
Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Morgan et al, 2001 (1)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van corticosteroïden of een maagbeschermer	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag Diclofenac 50 mg 2-3 dd	167 168	0 2	5,03 (0,24 – 106,75) Gecorrigeerd voor 0-waarden	Bloedingen, erosie
Morgan et al, 1993 (2)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag Diclofenac 100 – 200 mg / dag Naproxen 500 – 1500 mg / dag Ibuprofen 1200 – 3200 mg / dag Piroxicam 10 – 20 mg / dag	1326 122 112 106 123	PUB: 1 Dyspepsie: 81 PUB: 0 Dyspepsie: 17 PUB: 2 Dyspepsie: 12 PUB: 1 Dyspepsie: 7 PUB: 0 Dyspepsie: 6	PUB: naproxen tov nabumeton: 24,09 (2,16 – 268,32) Dyspepsie: zie tabel onderaan	PUB: perforatie, ulcera, bloedingen
Roth et al, 1993 (3)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroïden of een maagbeschermer	Nabumeton 1000 mg 1dd Ibuprofen 600 mg 4dd	58 53	Ulcera: 1 Dyspepsie: 8 Ulcera: 8 Dyspepsie: 8	Ulcera: 10,13 (1,19 – 86,04) Dyspepsie: 1,11 (0,38 – 3,24)	Ulcera: > 5 mm, maag of duodenum

* OR vetgedrukt: significant verschil

GI bijwerkingen (perforatie, ulcera, bloedingen):



Nabumeton ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']



Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Een kleine gerandomiseerde studie heeft het risico op gastro-intestinale bijwerkingen onderzocht bij gebruik van nabumeton versus ibuprofen plus een maagbeschermer.³ Hoewel het risico op ulcera verhoogd was bij gebruik van ibuprofen ten opzichte van nabumeton, leidde toevoegen van misoprostol aan ibuprofen tot een vergelijkbaar risico met nabumeton.

Tabel 3: overzicht van RCT's die nabumeton met een NSAID plus maagbeschermer vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen (klinisch significant)	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Roth et al, 1993 (3)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroiden	Nabumeton 1000 mg 1dd	58	1	Ibuprofen/misoprostol tov nabumeton: 0,32 (0,01 – 7,94) Ibuprofen/misoprostol tov ibuprofen: 0,04 (<0,01 – 0,79) Ibuprofen tov nabumeton: 10,13 (1,19 – 86,04)	Ulcera (> 5 mm, maag of duodenum)
			Ibuprofen 600 mg 4dd	53	8		
			Ibuprofen 600 mg 4dd + misoprostol 200 ug 4dd	60	0		

* OR vetgedrukt: significant verschil

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Twee RCT's hebben naar het stoppen van nabumeton ten opzichte van andere NSAID's gekeken als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen. Significant meer patiënten stopten de behandeling met piroxicam als gevolg van misselijkheid.² Er werden geen verschillen tussen nabumeton en ibuprofen gevonden.³

Nabumeton ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 4: overzicht van RCT's die nabumeton en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Morgan et al, 1993 (2)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag Piroxicam 10 – 20 mg / dag	1392 123	14 6	5,05 (1,90 – 13,39)	Misselijkheid (andere bijwerkingen laten geen statistisch significante verschillen zien)
Roth et al, 1993 (3)	3 maanden	Inclusie: > 60 jaar Exclusie: ulcer of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar; gebruik van anticoagulantia, corticosteroiden of een maagbeschermer	Nabumeton 1000 mg 1dd Ibuprofen 600 mg 4dd	58 53	0 2	5,68 (0,27 – 121,06) Gecorrigeerd voor 0-waarden	Buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie, flatulentie

* OR vetgedrukt: significant verschil

Cardiovasculaire bijwerkingen

Een cohort studie heeft het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van verschillende NSAID's onderzocht.⁵ Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen nabumeton enerzijds en celecoxib, ibuprofen of naproxen anderzijds.

Tabel 5: overzicht van retrospectieve studies die nabumeton en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiëntjaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling
Abraham et al, 2007 (5,a)	> 65 jaar	Celecoxib	10339	74	MI: HR 1,5 (1,1 – 2,1) CVA: HR 1,7 (1,1 – 2,5)	-
		Nabumeton	1521	12	MI: HR 1,8 (1,0 – 3,2) CVA: HR 1,8 (0,8 – 4,1)	
		Ibuprofen	46456	361	MI: HR 1,8 (1,4 – 2,3) CVA: HR 1,7 (1,2 – 2,3)	
		Naproxen	34437	240	MI: HR 1,6 (1,3 – 2,1) CVA: HR 2,0 (1,5 – 2,7)	

a) cohort studie
* OR vetgedrukt: significant verschil

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden

Nabumeton ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Porfyrie
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ⁶⁻⁸

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Nabumeton heeft een halfwaardetijd van 20 tot 30 uur. Door een tragere eliminatie kunnen de bloedspiegels hoger zijn bij ouderen en is de halfwaardetijd iets verlengd (29 ipv 24 uur). Dit leidde niet tot cumulatie, wel wordt geadviseerd om de laagst mogelijke dosering te kiezen om de kans op bijwerkingen te verkleinen.^{9,10}

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

De actieve metaboliet van nabumeton (6-MNA) wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren (circa 80%). De halfwaardetijd neemt toe van 20-30 uur naar 25-39 uur bij nierfunctiestoornissen. Bij gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 30–60 ml/min) wordt 500 mg per dag aanbevolen onder bewaking van de nierfunctie.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Nabumeton [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Farmacodynamische beoordeling ⁶⁻⁸

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zelden zijn slaperigheid en slapeloosheid gemeld.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nabumeton kan duizeligheid veroorzaken, waardoor mogelijk een verhoogd valrisico kan ontstaan.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bij langdurig gebruik van hoge doseringen neemt de kans op arteriële trombose (bv. myocardinfarct, beroerte) toe.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Gebruik van nabumeton kan leiden tot gastro-intestinale bloedingen. Bij gelijktijdig gebruik van andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's of corticosteroïden neemt het risico op een maag-darmbloeding toe. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd verlengd zijn (door verdringing uit de eiwitbinding).

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Verwardheid en hallucinaties kunnen optreden.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nabumeton geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen, waardoor het de voedselinname negatief kan beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Nabumeton [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Nabumeton is sinds 1985 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet (filmomhuld, dispers). Fijnmalen: ja

Referenties

1. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R et al. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:310-314.
2. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993;95:19S-27S.
3. Roth SH, Tindall EA, Jain AK 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;153:2565-2571.
4. Krug H, Broadwell LK, Berry M et al. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2000 Jan;22(1):40-52.
5. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 15;25(8):913-24.
6. <http://www.fk.cvz.nl>

Nabumeton ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

7. <http://kennisbank.knmp.nl>
8. SPC tekst nabumeton
9. Kendall MJ, Chellingsworth MC, Jubb R, Thawley AR, Undre NA, Kill DC. A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:299-305.
10. McMahon FG, Vargas R, Ryan JR, Fitts DA. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Am J Med.* 1987;83:92-95.

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Lisse et al beschrijven de resultaten van drie gepoolde RCT's. Na een behandeling van 3 maanden bleek naproxen even effectief te zijn als celecoxib.¹

Tabel 1: overzicht van RCT's die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusie-criteria	Behandeling	Aantal patiënten	Effectiviteit	OR (95% BI)	Definitie effectiviteit
Lisse et al, 2001 (1, a)	3 maanden	> 70 jaar Indicatie: OA	Celecoxib 200 mg / dag	191	WOMAC: -11,5	Significant verschil tov placebo. Geen significante verschillen tussen celecoxib en naproxen.	WOMAC: verandering van de functionele status (pijn, stijfheid, fysiek functioneren) tov baseline. De score loopt van 0 tot 96. Een negatieve score tov baseline houdt een verbetering in de funtionele status in.
			Celecoxib 400 mg / dag	183	WOMAC: -9,5		
			Naproxen 1000 mg / dag	206	WOMAC: -10,4		
			Placebo	188	WOMAC: -3,4		

OA: osteoartrose
WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
a) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforaties, ulcera, obstructies, bloedingen:

Twee RCT's hebben de gastro-intestinale veiligheid van naproxen onderzocht.^{2,3} Klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen traden vaker op bij gebruik van naproxen dan bij gebruik van celecoxib en nabumeton. Verschillen met diclofenac, ibuprofen en piroxicam werden niet gevonden. Hierbij moet opgemerkt worden dat vooral in de studie van Morgan et al² het aantal opgetreden bijwerkingen zo laag is, dat op basis van deze gegevens geen conclusies getrokken kunnen worden.

Twee case control studies laten zien dat het optreden van gastro-intestinale bloedingen en/of ulcera significant verhoogd is door naproxen ten opzichte van ibuprofen. Er zijn geen significante verschillen aangetoond met indometacine, piroxicam en diclofenac. Wel bestaat er een trend naar een verhoogd risico ten opzichte van diclofenac en een verlaagd risico ten opzichte van piroxicam. Ten opzichte van geen NSAID gebruik werd een significant verhoogd risico gevonden.^{4,5}

Dyspepsie:

Drie RCT's hebben naar het optreden van dyspepsie bij gebruik van naproxen ten opzichte van celecoxib, diclofenac, ibuprofen, nabumeton en piroxicam gekeken.^{1,2,6} Dyspepsie werd significant vaker gezien bij gebruik van naproxen in vergelijking met celecoxib¹, nabumeton² en diclofenac (1 studie)⁶. Er werden geen verschillen met ibuprofen en piroxicam aangetoond.^{2,6}

Tabel 2: overzicht van RCT's die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Morgan et al, 1993 (2)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	1326	PUB: 1 Dyspepsie: 81	PUB: naproxen tov nabumeton: 24,09 (2,16 – 268,32)	PUB: perforatie, ulcera, bloedingen
			Diclofenac 100 – 200 mg / dag	122	PUB: 0 Dyspepsie: 17		
			Naproxen 500 – 1500 mg / dag	112	PUB: 2 Dyspepsie: 12	Dyspepsie: zie tabel onderaan	
			Ibuprofen 1200 – 3200 mg / dag	106	PUB: 1 Dyspepsie: 7		
			Piroxicam 10 – 20 mg / dag	123	PUB: 0 Dyspepsie: 6		
Goldstein et al, 2001 (3, a)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recent ulcer, gebruik van maagbeschermer, anticoagulantia Toegestaan: 325 mg aspirine /dag, corticosteroiden (mits de dosering niet wordt	Celecoxib 200 mg 2dd	58	7	6,48 (2,55 – 16,44)	Ulcera (maag / duodenum)
			Naproxen 500 mg 2dd	68	32		

Naproxen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

		aangepast)																														
Mallen et al, 2011 (6, b)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	322	Zie tabel onderaan	Dyspepsie																									
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	116																											
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	15																											
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	153																											
Lisse et al, 2001 (1, c)	12 weken	Inclusie: > 70 jaar; Exclusie: gebruik van corticosteroiden of anticoagulantia Toegestaan: gebruik van < 325 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 – 400 mg / dag	374	27	1,78 (1,00 – 3,15)	Dyspepsie																									
			Naproxen 1000 mg / dag	206	25																											
a) subgroepanalyse. b) gepoolde analyse van 21 RCT's c) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar. * OR vetgedrukt: significant verschil																																
Dyspepsie: Odds ratio's Morgan et al, 1993																																
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Nabumetone</td> <td style="width: 15%;">2,62 (1,50, 4,59)</td> <td style="width: 15%;">1,94 (1,02, 3,68)</td> <td style="width: 15%;">1,14 (0,51, 2,55)</td> <td style="width: 15%;">0,83 (0,35, 1,94)</td> </tr> <tr> <td>0,38 (0,22, 0,67)</td> <td>diclofenac</td> <td>0,74 (0,34, 1,64)</td> <td>0,44 (0,17, 1,10)</td> <td>0,32 (0,12, 0,84)</td> </tr> <tr> <td>0,51 (0,27, 0,98)</td> <td>1,35 (0,61, 2,98)</td> <td>naproxen</td> <td>0,59 (0,22, 1,57)</td> <td>0,43 (0,15, 1,19)</td> </tr> <tr> <td>0,87 (0,39, 1,94)</td> <td>2,29 (0,91, 5,79)</td> <td>1,70 (0,64, 4,51)</td> <td>ibuprofen</td> <td>0,73 (0,23, 2,24)</td> </tr> <tr> <td>1,20 (0,51, 2,82)</td> <td>3,16 (1,19, 8,35)</td> <td>2,34 (0,84, 6,50)</td> <td>1,38 (0,45, 4,26)</td> <td>piroxicam</td> </tr> </table>								Nabumetone	2,62 (1,50, 4,59)	1,94 (1,02, 3,68)	1,14 (0,51, 2,55)	0,83 (0,35, 1,94)	0,38 (0,22, 0,67)	diclofenac	0,74 (0,34, 1,64)	0,44 (0,17, 1,10)	0,32 (0,12, 0,84)	0,51 (0,27, 0,98)	1,35 (0,61, 2,98)	naproxen	0,59 (0,22, 1,57)	0,43 (0,15, 1,19)	0,87 (0,39, 1,94)	2,29 (0,91, 5,79)	1,70 (0,64, 4,51)	ibuprofen	0,73 (0,23, 2,24)	1,20 (0,51, 2,82)	3,16 (1,19, 8,35)	2,34 (0,84, 6,50)	1,38 (0,45, 4,26)	piroxicam
Nabumetone	2,62 (1,50, 4,59)	1,94 (1,02, 3,68)	1,14 (0,51, 2,55)	0,83 (0,35, 1,94)																												
0,38 (0,22, 0,67)	diclofenac	0,74 (0,34, 1,64)	0,44 (0,17, 1,10)	0,32 (0,12, 0,84)																												
0,51 (0,27, 0,98)	1,35 (0,61, 2,98)	naproxen	0,59 (0,22, 1,57)	0,43 (0,15, 1,19)																												
0,87 (0,39, 1,94)	2,29 (0,91, 5,79)	1,70 (0,64, 4,51)	ibuprofen	0,73 (0,23, 2,24)																												
1,20 (0,51, 2,82)	3,16 (1,19, 8,35)	2,34 (0,84, 6,50)	1,38 (0,45, 4,26)	piroxicam																												
Odds ratio's Mallen et al, 2011																																
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Celecoxib</td> <td style="width: 15%;">2,02 (1,62, 2,53)</td> <td style="width: 15%;">1,90 (1,10, 3,28)</td> <td style="width: 15%;">1,21 (0,99, 1,47)</td> </tr> <tr> <td>0,49 (0,40, 0,62)</td> <td>Naproxen</td> <td>0,94 (0,53, 1,66)</td> <td>0,60 (0,46, 0,77)</td> </tr> <tr> <td>0,53 (0,30, 0,91)</td> <td>1,06 (0,60, 1,88)</td> <td>Ibuprofen</td> <td>0,64 (0,36, 1,11)</td> </tr> <tr> <td>0,83 (0,68, 1,01)</td> <td>1,67 (1,30, 2,16)</td> <td>1,57 (0,90, 2,75)</td> <td>Diclofenac</td> </tr> </table>								Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)	0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)	0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)	0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac									
Celecoxib	2,02 (1,62, 2,53)	1,90 (1,10, 3,28)	1,21 (0,99, 1,47)																													
0,49 (0,40, 0,62)	Naproxen	0,94 (0,53, 1,66)	0,60 (0,46, 0,77)																													
0,53 (0,30, 0,91)	1,06 (0,60, 1,88)	Ibuprofen	0,64 (0,36, 1,11)																													
0,83 (0,68, 1,01)	1,67 (1,30, 2,16)	1,57 (0,90, 2,75)	Diclofenac																													

Tabel 3: overzicht van retrospectieve studies die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid – gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Griffin et al, 1991 (4, a)	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: ulcer in het verleden, andere bovenste GI afwijkingen	Ibuprofen	Totaal: 481 cases; 918 controles (incl andere NSAID's)	83	2,3 (1,8 – 3,0)	-	Bovenste GI bloedingen, ulcera
		Indometacine		30	3,8 (2,4 – 6,0)		
		Naproxen		121	4,3 (3,4 – 5,4)		
		Piroxicam		109	6,4 (4,8 – 8,4)		
Langman et al, 1994 (5, a)	Inclusie: > 60 jaar	Diclofenac	132	71	4,2 (2,6 – 6,8)	-	Bovenste GI bloedingen, als gevolg van maag / duodenaal ulcer
		Ibuprofen	224	88	2,0 (1,4 – 2,8)		
		Indometacine	87	57	11,3 (6,3 – 20,3)		
		Naproxen	134	90	9,1 (5,5 – 15,1)		
		Piroxicam	81	57	13,7 (7,1 – 26,3)		
a) case-control studie * OR vetgedrukt: significant verschil							

Combinatie van een NSAID met een maagbeschermer

Eén RCT vond een vergelijkbaar risico op het heroptreden van bovenste ulcer complicaties bij gebruik van celecoxib versus naproxen plus lansoprazol.⁷

Naproxen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Tabel 4: overzicht van RCT's die naproxen plus een maagbeschermer met andere NSAID's vergelijkt qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Lai et al, 2005 (7, a)	6 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: gebruik van anticoagulantia of laag gedoseerd aspirine Toegestaan: antacidum	Celecoxib 200 mg 1dd	36	4	1,23 (0,31 – 4,84)	Heroptreden van bovenste ulcer complicaties (bloedingen, perforatie, obstructie)
			Naproxen 250 mg 3dd + lansoprazol 30 mg 1dd	45	6		

a) subgroepanalyse.

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Mallen et al beschrijven de gepoolde resultaten van 21 gerandomiseerde klinische studies. Naproxen leidde significant vaker tot stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen dan celecoxib of diclofenac; er werden geen significante verschillen gevonden tussen naproxen en ibuprofen.⁶ Lisse et al vonden daarentegen geen statistisch significant verschil tussen celecoxib en naproxen, al was wel een trend aanwezig naar het vaker stoppen van naproxen dan celecoxib als gevolg van GI bijwerkingen.¹ Onduidelijk is of de studie van Mallen et al ook de drie RCT's, geanalyseerd door Lisse et al, hebben geïnccludeerd.

Tabel 5: overzicht van RCT's die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Mallen et al, 2011 (6, a)	12-52 weken	Inclusie: > 65 jaar Toegestaan: gebruik van aspirine	Celecoxib 100 – 800 mg / dag	5872	283	Zie tabel onderaan	Alle GI bijwerkingen (voornamelijk intolerabiliteit = buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, flatulentie en misselijkheid)
			Naproxen 1000 mg / dag	1104	114		
			Ibuprofen 2400 mg / dag	151	16		
			Diclofenac 100 – 150 mg / dag	2334	115		
Lisse et al, 2001 (1, b)	12 weken	Inclusie: > 70 jaar Exclusie: gebruik van corticosteroiden of anticoagulantia Toegestaan: < 325 mg aspirine / dag	Celecoxib 200 – 400 mg / dag	374	15	2,02 (0,97 – 4,17)	Alle GI bijwerkingen (buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid, overgeven)
			Naproxen 1000 mg / dag	206	16		

a) gepoolde analyse van 21 RCT's.

b) gepoolde analyse van 3 RCT's. De opzet van de studies was vergelijkbaar.

Odds ratio's Mallen et al, 2011

Celecoxib	2,27 (1,81, 2,86)	2,34 (1,38, 3,98)	1,02 (0,82, 1,28)
0,44 (0,35, 0,55)	Naproxen	1,03 (0,59, 1,79)	0,45 (0,34, 0,59)
0,43 (0,25, 0,73)	0,97 (0,56, 1,69)	Ibuprofen	0,44 (0,25, 0,76)
0,98 (0,78, 1,22)	2,22 (1,70, 2,91)	2,29 (1,32, 3,97)	Diclofenac

Cardiovasculaire bijwerkingen

De ADAPT research groep vond geen significante verschillen tussen naproxen en celecoxib in het optreden van een myocardinfarct, hartfalen, CVA of TIA, al was het risico op alle punten hoger voor

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

naproxen dan voor celecoxib. Het totale cardiovasculaire risico was alleen voor naproxen significant verhoogd ten opzichte van placebo.⁸ Mogelijk was de dosering van naproxen (2dd 220 mg) te laag om voldoende effect op het COX-1 gemedieerde TXA2 uit te oefenen, leidend tot remming van de trombocytenuitstrooming.

Daarnaast hebben 10 retrospectieve studies het risico op cardiovasculaire bijwerkingen door gebruik van naproxen ten opzichte van andere NSAID's of placebo onderzocht bij ouderen.⁹⁻¹⁸ Twee studies vonden een significant lager risico op een acuut myocardinfarct voor naproxen dan voor andere NSAID's of diclofenac.^{14, 18} In de overige 8 studies werden geen significante verschillen met naproxen gevonden.^{9-13, 15-17} Het risico op cardiovasculaire bijwerkingen ten opzichte van placebo leidt tot verdeelde resultaten. Drie studies vonden een beschermend effect voor naproxen betreffende het voorkomen van een myocardinfarct of het voorkomen van de gecombineerde bijwerkingen 'myocardinfarct, hartfalen, CVA of cardiovasculaire sterfte'.^{12,16,18} Twee andere studies vonden daarentegen een significant verhoogd risico voor naproxen ten opzichte van placebo op het gebied van optreden van een CVA en/of een myocardinfarct.^{15,17}

Tabel 6: overzicht van RCT's die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov placebo	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling
ADAPT research Group, 2006 (8)	1-46 maanden	Inclusie: > 70 jaar Exclusie: hypertensie of nierinsufficiëntie; gebruik van anticoagulantia Toegestaan: gebruik van aspirine ≤81 mg / dag	Celecoxib 200 mg 2dd	717	Myocardinfarct: 8 Congestief hartfalen: 3 CVA: 7 TIA: 8 Totaal: 26	Myocardinfarct: 0,91 (0,38 – 2,19) Congestief hartfalen: 0,63 (0,16 – 2,44) CVA: 1,47 (0,52 – 4,20) TIA: 1,08 (0,42 – 2,78) Totaal: 1,05 (0,63 – 1,75)	Myocardinfarct: 1,65 (0,68 – 4,00) Congestief hartfalen: 2,70 (0,71 – 10,23) CVA: 1,44 (0,55 – 3,81) TIA: 1,13 (0,43 – 2,96) Totaal: 1,58 (0,95 – 2,62)
			Naproxen 220 mg 2dd	713	Myocardinfarct: 13 Congestief hartfalen: 8 CVA: 10 TIA: 9 Totaal: 40	Myocardinfarct: 1,49 (0,69 – 3,22) Congestief hartfalen: 1,70 (0,62 – 4,69) CVA: 2,13 (0,81 – 5,60) TIA: 1,34 (0,55 – 3,31) Totaal: 1,66 (1,05 – 2,62)	

* OR vetgedrukt: significant verschil

Tabel 7: overzicht van retrospectieve studies die naproxen en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - cardiovasculair

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Aantal patiënt-jaren	Cardiovasculaire bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie CV bijwerkingen
Cunnington et al, 2008 (9, a, b)	Inclusie: 65-80 jaar Exclusie: chronisch nierfalen	Celecoxib	Totale populatie: 16.580	-	29,2 / 1000 patiëntjaren	1,12 (0,65 – 1,91) (d)	1,11 (0,66 – 1,84) (d)	Acuut myocardinfarct of CVA
		Naproxen	Totale populatie: 2907	-	32,2 / 1000 patiëntjaren	1,24 (0,73 – 2,09) (d)		

Naproxen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Mamdani et al, 2003 (10, b)	Inclusie: > 66 jaar	Celecoxib	15.271	7004	75	0,9 (0,7 – 1,2)	Naproxen tov celecoxib: 0,90 (0,51 – 1,57) nsNSAIDs tov celecoxib: 1,13 (0,85 – 1,50) nsNSAIDs tov naproxen: 1,26 (0,74 – 2,15) (d)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	5.669	1559	15	1,0 (0,6 – 1,7)		
		nsNSAIDs (exclusief naproxen)	33.868	11085	134	1,2 (0,9 – 1,4)		
Solomon et al, 2004 (11, c)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	2140	-	425	0,93 (0,84 – 1,02)	Naproxen tov celecoxib: 1,05 (0,83 – 1,35) Ibuprofen tov celecoxib: 1,02 (0,79 – 1,32) Andere NSAID's tov celecoxib: 1,05 (0,91 – 1,22)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	331	-	63	-		
		Ibuprofen	263	-	49	-		
		Andere NSAIDs	1874	-	371	-		
Solomon et al, 2002 (12, c)	85% > 65 jaar Exclusie: gebruik van aspirine of warfarine; eerder MI, angina, CVA, TIA, atriumfibrilleren, PTCA	Ibuprofen	1315	-	285	1,02 (0,88 – 1,18)	0,82 (0,67 – 1,01)	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	1337	-	243	0,84 (0,72 – 0,98)		
Lévesque et al, 2005 (13, c)	Inclusie: > 66 jaar Exclusie: eerder myocardinfarct	Celecoxib	5885	-	287	0,99 (0,85 – 1,16)	-	Acuut myocardinfarct
		Naproxen	359	-	23	1,17 (0,75 – 1,84)		
		nsNSAIDs	1013	-	51	1,00 (0,73 – 1,37)		
		Meloxicam	139	-	7	1,06 (0,49 – 2,30)		
Rahme et al, 2002 (14, c)	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: eerder myocardinfarct	Naproxen	269	-	142	-	0,64 (0,48 – 0,86)	Acuut myocardinfarct
		Andere NSAIDs	1175	-	722	-		
Haag et al, 2008 (15, b)	Inclusie: > 55 jaar	Diclofenac	-	1261	19	1,60 (1,00 – 2,57)	-	CVA (ischemisch en bloedig)
		Ibuprofen	-	684	8	1,47 (0,73 – 3,00)		
		Naproxen	-	565	11	2,63 (1,47 – 4,72)		
Solomon et al, 2008 (16, b)	Gemiddeld 80 jaar (SD = 7)	Celecoxib	40865	15.242	1630	HR 0,89 (0,83 – 0,94)	-	MI, CVA, congestief hartfalen, overlijden CV gerelateerd
		Diclofenac	4141	987	92	HR 0,91 (0,74 – 1,13)		
		Ibuprofen	11796	1784	209	HR 0,96 (0,83 – 1,10)		
		Naproxen	10228	1904	162	HR 0,79 (0,67 – 0,93)		
		Andere nsNSAIDs (o.a. indometacine, meloxicam, nabumeton en piroxicam)	26849	5122	533	HR 0,87 (0,79 – 0,96)		

Naproxen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Abraham et al, 2007 (17, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	-	10339	74	MI: HR 1,5 (1,1 – 2,1) CVA: HR 1,7 (1,1 – 2,5)	-
		Nabumeton	-	1521	12	MI: HR 1,8 (1,0 – 3,2) CVA: HR 1,8 (0,8 – 4,1)	
		Ibuprofen	-	46456	361	MI: HR 1,8 (1,4 – 2,3) CVA: HR 1,7 (1,2 – 2,3)	
		Naproxen	-	34437	240	MI: HR 1,6 (1,3 – 2,1) CVA: HR 2,0 (1,5 – 2,7)	
Solomon et al, 2006 (18, b)	Inclusie: > 65 jaar	Celecoxib	26366	+/- 12000	MI: 424 Ischemisch CVA: 988	MI: 0,99 (0,87 – 1,13) Ischemisch CVA: 1,00 (0,92 – 1,09)	-
		Diclofenac	2673	+/- 745	MI: 34 Ischemisch CVA: 56	MI: 1,43 (1,01 – 2,03) Ischemisch CVA: 0,98 (0,75 – 1,29)	
		Ibuprofen	7421	+/- 1250	MI: 47 Ischemisch CVA: 111	MI: 1,02 (0,75 – 1,38) Ischemisch CVA: 0,95 (0,78 – 1,16)	
		Naproxen	6130	+/- 1265	MI: 28 Ischemisch CVA: 89	MI: 0,67 (0,45 – 0,98) Ischemisch CVA: 0,83 (0,67 – 1,04)	
		Andere nsNSAID's (o.a. indometacine, meloxicam en piroxicam)	11221	+/- 2646	MI: 72 Ischemisch CVA: 229	MI: 0,77 (0,60 – 0,99) Ischemisch CVA: 1,02 (0,88 – 1,17)	
a) subgroepanalyse b) cohort studie c) case-controle studie d) niet gecorrigeerd voor mogelijke prognostische factoren (confounders) * OR vetgedrukt: significant verschil							

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- cumarines + NSAID's
- NOAC's + NSAID's

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn
- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Leverfunctiestoornis
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling ¹⁹⁻²¹

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van naproxen bedraagt 11-15 uur. Meerdere studies hebben de farmacokinetiek bij ouderen vergeleken met jongeren. Cohen et al en Rugstad et al vonden een iets verlengde plasmahalfwaardetijd bij ouderen, al leek dit verschil klinisch niet relevant.^{22, 23} In vier andere studies viel met name op dat de ongebonden fractie van naproxen bij ouderen duidelijk hoger ligt. Aangezien deze is gerelateerd aan het farmacologische en toxische effect, wordt geadviseerd om bij ouderen te starten met de laagste dosering.²⁴⁻²⁷

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

95% wordt met de urine uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten (<10% onveranderd). Een verlaging van de dosering dient te worden overwogen bij een verminderde nierfunctie om cumulatie van naproxen-metabolieten te voorkomen.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling ¹⁹⁻²¹

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Slaperigheid wordt bij 1-10% van de patiënten gezien.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Duizeligheid kan bij circa 1-10% van de patiënten optreden. Minder dan 1% van de patiënten meldt troebel zicht. Hierdoor zou het valrisico verhoogd kunnen worden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bij gebruik van naproxen is hartfalen gemeld. hoewel epidemiologische gegevens suggereren dat gebruik van naproxen in een dosering van 1000 mg/dag is geassocieerd met een kleiner risico op arteriële trombose dan andere NSAID's, kan enig risico niet worden uitgesloten (zie ook veiligheid).

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Verminderde trombocytenuitstrooming en verlengde bloedingstijd wordt vaak (1-10%) gemeld bij gebruik van naproxen. Soms treden maag-darmlaedingen op (zie ook veiligheid). Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's of corticosteroïden kan gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd worden verlengd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Zelden wordt een verminderd concentratievermogen gemeld

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Naproxen geeft vaak (1-10%) gastro-intestinale bijwerkingen: misselijkheid, abdominale pijn, zuurbranden. Dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer (protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Naproxen is sinds 1974 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal, rectaal: 1-2 keer per dag (veelal 2x daags)

Toedieningsvorm

Tablet (gewoon, maagsapresistent), zetpil.

Fijnmalen gewone tablet: ja. De maagsapresistente tablet mag niet bewerkt worden.

Referenties

1. Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M167-M175.
2. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993 August 9;95(2A):19S-27S
3. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW 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;96:1019-1027.
4. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114:257-263.
5. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
6. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.

Naproxen ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

7. Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005 Nov;118(11):1271-8.
8. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006 Nov 17;1(7):e33.
9. Cunnington M, Webb D, Qizilbash N et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jun;17(6):601-8.
10. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med.* 2003;163:481-486.
11. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation.* 2004;109:2068-2073.
12. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1099-104.
13. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 5;142(7):481-9.
14. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1111-5.
15. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1219-24
16. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
17. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 15;25(8):913-24.
18. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1378-89.
19. <http://www.fk.cvz.nl>
20. <http://kennisbank.knmp.nl>
21. SPC tekst naproxen
22. Cohen A, Basch C. Steady state pharmacokinetics of naproxen in young and elderly healthy volunteers. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17:7-11.
23. Rugstad HE, Hundal Ø, Holme I et al. Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: relation to age, sex, efficacy and adverse events. *Clinical rheumatology.* 1986; 389-398.

Naproxen [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

24. Van den Ouweland FA, Jansen PA, Tan Y, Van de Putte LB, Van Ginneken CA, Gribnau FW. Pharmacokinetics of high-dosage naproxen in elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26:143-147.
25. Gotzsche PC, Andreasen F, Egsmose C, Lund B. Steady state pharmacokinetics of naproxen in elderly rheumatics compared with young volunteers. *Scand J Rheumatol.* 1988;17:11-16.
26. McVerry RM, Lethbridge J, Martin N et al. Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:463-468.
27. Upton RA, Williams RL, Kelly J, Jones RM. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:207-214.

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij piroxicam rechtstreeks met andere NSAID's is vergeleken bij kwetsbare ouderen. Morgan et al ¹ hebben naar de effectiviteit van nabumeton ten opzichte van niet-selectieve NSAID's gekeken, waaronder piroxicam. Onduidelijk is wat de bijdrage van piroxicam hierbij was.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH rapport prostaglandinesynthetaseremmers: Er is niet aangetoond dat één van de prostaglandinesynthetaseremmers effectiever is. Wel is duidelijk dat de reactie per patiënt sterk varieert. Bij onwerkzaamheid van de ene prostaglandinesynthetaseremmer kan het zinvol zijn een andere te proberen.

CBO richtlijn heup en knieartrose: NSAID's geven een aanzienlijke reductie van pijn en functiebeperkingen bij patiënten met heup- en knieartrose. Er is geen verschil in effectiviteit voor de verschillende soorten NSAID's. De effectiviteit is dosisafhankelijk (niveau 1, A1 en A2)

CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade: Bij de indicatie artrose blijken NSAID's effectiever dan placebo en zijn onderlinge verschillen tussen NSAID's nagenoeg afwezig. Eventuele verschillen in effectiviteit kunnen vooral aan doseringsverschillen worden toegeschreven (niveau 1, A1 en A2).

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet van toepassing.

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Perforatie, ulcera, obstructie, bloedingen:

In een gerandomiseerde klinische studie is piroxicam vergeleken met nabumeton, diclofenac, naproxen en ibuprofen.¹ Er werden geen significante verschillen tussen piroxicam en de andere NSAID's gevonden, al waren de aantallen te beperkt om hier conclusies aan te kunnen verbinden.

Daarnaast zijn twee case-control studies uitgevoerd waarbij meerdere NSAID's, waaronder piroxicam, met elkaar werden vergeleken. In beide studies was het risico op klinisch relevante gastro-intestinale

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

bijwerkingen het hoogst bij gebruik van piroxicam, waarbij een significante verhoging werd gezien ten opzichte van ibuprofen en diclofenac.^{2,3}

Dyspepsie:

Eén RCT heeft piroxicam met diclofenac, naproxen, ibuprofen en nabumeton vergeleken. Dyspepsie trad minder vaak op bij gebruik van piroxicam dan bij gebruik van diclofenac. Er waren geen significante verschillen tussen piroxicam enerzijds en naproxen, ibuprofen en nabumeton anderzijds.¹

Tabel 1: overzicht van RCT's die piroxicam en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Morgan et al, 1993 (1)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	1326	PUB: 1 Dyspepsie: 81	Geen significante verschillen tov piroxicam	PUB: perforatie, ulcera, bloedingen
			Diclofenac 100 – 200 mg / dag	122	PUB: 0 Dyspepsie: 17		
			Naproxen 500 – 1500 mg / dag	112	PUB: 2 Dyspepsie: 12		
			Ibuprofen 1200 – 3200 mg / dag	106	PUB: 1 Dyspepsie: 7		
			Piroxicam 10 – 20 mg / dag	123	PUB: 0 Dyspepsie: 6		

Dyspepsie:

Odds ratio's Morgan et al, 1993

Nabumetone	2,62 (1,50, 4,59)	1,94 (1,02, 3,68)	1,14 (0,51, 2,55)	0,83 (0,35, 1,94)
0,38 (0,22, 0,67)	diclofenac	0,74 (0,34, 1,64)	0,44 (0,17, 1,10)	0,32 (0,12, 0,84)
0,51 (0,27, 0,98)	1,35 (0,61, 2,98)	naproxen	0,59 (0,22, 1,57)	0,43 (0,15, 1,19)
0,87 (0,39, 1,94)	2,29 (0,91, 5,79)	1,70 (0,64, 4,51)	ibuprofen	0,73 (0,23, 2,24)
1,20 (0,51, 2,82)	3,16 (1,19, 8,35)	2,34 (0,84, 6,50)	1,38 (0,45, 4,26)	piroxicam

Tabel 2: overzicht van retrospectieve studies die piroxicam en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua veiligheid - gastro-intestinaal

Studie	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	GI bijwerkingen	OR (95% BI) tov geen NSAID gebruik	OR (95% BI); geneesmiddelen onderling	Definitie GI bijwerkingen
Griffin et al, 1991 (2, a)	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: ulcer in het verleden, andere bovenste GI afwijkingen	Ibuprofen	Totaal: 481 cases; 918 controles (incl andere NSAID's)	83	2,3 (1,8 – 3,0)		Bovenste GI bloedingen, ulcera
		Indometacine		30	3,8 (2,4 – 6,0)		
		Naproxen		121	4,3 (3,4 – 5,4)		
		Piroxicam		109	6,4 (4,8 – 8,4)		
Langman et al, 1994 (3, a)	Inclusie: > 60 jaar	Diclofenac		71	4,2 (2,6 – 6,8)		Bovenste GI bloedingen, als gevolg van maag / duodenaal ulcer
		Ibuprofen		88	2,0 (1,4 – 2,8)		
		Indometacine		57	11,3 (6,3 – 20,3)		
		Naproxen		90	9,1 (5,5 – 15,1)		
		Piroxicam		81	13,7 (7,1 – 26,3)		

a) case-control studie

* OR vetgedrukt: significant verschil

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

In een gerandomiseerde klinische studie stopten significant meer patiënten met het gebruik van piroxicam dan met nabumeton als gevolg van misselijkheid. Stoppen van de medicatie vanwege andere gastro-intestinale bijwerkingen leidde niet tot verschillen tussen piroxicam en nabumeton.¹

Tabel 3: overzicht van RCT's die piroxicam en andere NSAID's met elkaar vergelijken qua gastro-intestinale tolerabiliteit – stoppen als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

Studie	Duur	Inclusie / exclusiecriteria	Behandeling	Aantal patiënten	Stoppen ivm GI bijwerkingen	OR (95% BI)	Definitie GI bijwerkingen
Morgan et al, 1993 (1)	3 maanden	Inclusie: > 65 jaar Exclusie: recente maagzweer / gastro-intestinale bloeding; gebruik van anticoagulantia of > 1 NSAID	Nabumeton 1000 – 2000 mg / dag	1392	14	5,05 (1,90 – 13,39)	Misselijkheid
			Piroxicam 10 – 20 mg / dag	123	6		

* OR vetgedrukt: significant verschil

Cardiovasculaire bijwerkingen

Er zijn geen studies verschenen waarbij het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen werd onderzocht bij piroxicam ten opzichte van de andere NSAID's bij de kwetsbare oude patiënt.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- diuretica + NSAID's
- lithium + NSAID's
- methotrexaat + NSAID's
- NSAID's + corticosteroiden
- betablokkers + NSAID's
- RAAS-remmers + NSAID's
- NSAID's + serotonerg werkende middelen
- salicylaten antitrombotisch + NSAID's
- ciclosporine + nefrotoxische stoffen
- cumarines + fenylbutazon/piroxicam
- NOAC's + NSAID's
- Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen
- Lopinavir + gecontraïndiceerde middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Contra-indicaties: Ja/Ja

- Angina pectoris
- Astma/COPD
- Colitis/Crohn

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- CVA
- Hartfalen
- Refluxziekte / Ulcus pepticum
- Stollingsstoornis
- Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min bij chronisch gebruik)
- Leverfunctiestoornis
- Porfyrie
- Psoriasis

Farmacokinetische beoordeling⁴⁻⁶

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De halfwaardetijd van piroxicam bedraagt ongeveer 50 (35-70) uur. De plasmaconcentratie van piroxicam neemt toe met 25% bij 80-jarigen ten opzichte van 50-jarigen. Dit lijkt echter geen klinische consequenties te hebben.⁷

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Piroxicam en zijn metabolieten worden grotendeels via de nier uitgescheiden (minder dan 5% onveranderd). Bij nierinsufficiëntie wordt aangeraden om de behandeling met 10 mg te starten en eventueel op te hogen tot de maximale dosering van 20 mg.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling⁴⁻⁶

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Slaperigheid wordt vaak gemeld. Zelden treedt slapeloosheid op.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Piroxicam kan duizeligheid veroorzaken (1-10%). Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico verhoogd kunnen worden.

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor piroxicam.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Piroxicam vermindert de trombocytenuitstrooming en verlengt de bloedingstijd. In vergelijking met andere NSAID's is het risico op gastro-intestinale bloedingen en ulcera verhoogd (zie ook veiligheid). Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, SSRI's en corticosteroiden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd.

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Zelden zijn hallucinaties, stemmingsveranderingen, abnormale dromen en mentale verwarring gemeld bij gebruik van piroxicam.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Bij gebruik van piroxicam treden vaak maag-darmstoornissen (anorexie, indigestie, epigastrische pijn, buikpijn, misselijkheid, braken, indigestie, diarree, obstipatie, winderigheid, ulcus pepticum) op. Dit kan de voedselinname negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja. Het wordt echter niet geadviseerd als eerstelijnsbehandeling; de behandeling met piroxicam mag uitsluitend worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van chronische gewrichtspijnen.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Verenso richtlijn ‘herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen’: Alleen bij de indicatie artritis hebben NSAID's nog een plaats in de pijnladder bij kwetsbare ouderen; bij andere indicaties wordt het gebruik ontraden in verband met het veelvuldig optreden van bijwerkingen bij deze patiëntenpopulatie. NSAID's worden zeker niet aanbevolen bij cardiovasculaire problemen. Omdat veel kwetsbare ouderen cardiovasculaire problemen hebben, waaronder niet-herkende problemen, hebben COX-2 remmers geen plaats bij de behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Als toch een NSAID wordt voorgeschreven, moet dit altijd worden gecombineerd met een maagbeschermer

Piroxicam [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

(protonpompremmer, misoprostol of een hoge dosering van een H₂-antagonist). Voorafgaand en een week na het starten van het NSAID wordt geadviseerd om de nierfunctie te bepalen. Bij een belangrijke verslechtering van de nierfunctie dienen NSAID's gestopt te worden. Kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium gebruiken ter beperking van cardiovasculaire risico's, moeten geen ibuprofen, maar een van de andere NSAID's gebruiken.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Piroxicam is sinds 1979 internationaal op de markt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

1 keer per dag

Toedieningsvorm

Capsules en tabletten (dispergeerbaar). Openen/fijnmalen: ja

Referenties

1. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993 Aug 9;95(2A):19S-27S.
2. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114:257-263.
3. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
4. <http://www.fk.cvz.nl>
5. <http://kennisbank.knmp.nl>
6. SPC tekst piroxicam
7. Rugstad HE, Hundal Ø, Holme I et al. Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: relation to age, sex, efficacy and adverse events. *Clinical rheumatology.* 1986; 389-398.