

## Indicatie

Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma zoals reumatoïde artritis, artrose inclusief spondyloartrose.(1,2)

Ibuprofen is ook geregistreerd voor:

- Extra-articulaire aandoeningen zoals humeroscapulaire periartritis, epicondylitis, tendovaginitis, bursitis, synovitis en tendinitis.
- Hoofdpijn;
- Spierpijn;
- Symptomatische verlichting van migraine;
- Koorts en pijn bij griep, verkoudheid;
- Postoperatieve pijn;
- Kiespijn en pijn na tandheelkundige ingrepen.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Ibuprofen** wordt door Ephor als mogelijke behandeling geadviseerd van reumatoïde artritis en artrose, vergelijkbaar met **celecoxib**, **diclofenac**, **etoricoxib**, **nabumeton** en **naproxen**.(3)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is bij ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd.

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.

**Dosering:** geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 1200–1600 mg per dag in 3–4 doses; bij ernstige gevallen tijdelijk (3–4 weken) verhogen, max. 2400 mg per dag in 4 doses tot de acute fase onder controle is. Tabletten met gereguleerde afgifte (mga): 1600 mg in 1 dosis bij voorkeur in de vroege avond; zo nodig tijdelijk verhogen met 800 mg 's ochtends tot 2400 mg per dag tot de acute fase weer onder controle is.

**Gebruiksgemak:** doseringsfrequentie van 3-4 maal per dag is niet gebruiksvriendelijk. De gereguleerde afgifte kan 1 maal daags worden gedoseerd. Smelttabletten (200 mg) en (bruis)granulaat (400 en 600 mg) kunnen worden opgelost in water (houd rekening met de bittere smaak, het granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in mond of keel veroorzaken); capsules, dragee, tablet: 200 en 400 mg; filmomhulde tabletten en liquid capsule 200 en 400 mg, tablet mga 800 mg;

**Stoppen van de medicatie:** ibuprofen moet zo snel als kan worden gestopt. Ibuprofen kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik ibuprofen niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

**Ervaring:** er zijn een klein aantal (<200) ouderen in actief gecontroleerde RCT's bestudeerd.(6-9)

**Effectiviteit:**

Er zijn bij ouderen geen placebo gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met ibuprofen voor systemisch gebruik. Bij ouderen zijn 2 actief gecontroleerde studies uitgevoerd, waaruit geen verschil in effectiviteit bleek met andere NSAIDs.(6,7)

**Bijwerkingen:** oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.

In vergelijking met andere NSAIDs is de kans voor ibuprofen (odds ratio 2.0 [1.4-2.8]) op een maagbloeding het laagst. Buikpijn komt meer en diarree komt minder vaak voor bij ibuprofen in vergelijking met nabumeton.(6-10)

Ibuprofen verlaagt de bloedplaatjes aggregatie significant en geeft een significante verlenging van de bloedingstijd.(11)

Het cardio- en cerebrovasculaire risico van ibuprofen is voor ouderen (>65 jaar) niet significant verhoogd. Ibuprofen geeft bij 23% van de oude patiënten een verhoogde bloeddruk, vooral bij vrouwen. Ibuprofen geeft significant meer bijwerkingen dan celecoxib bij ouderen. Lage dosis aspirine geeft geen significante verhoging van cardiovasculaire bijwerkingen, gastro-intestinale bijwerkingen of nierfunctieschade. (12-17)

Verwardheid, verminderde eetlust en acuut nierfalen komt bij ouderen (>65 jaar) relatief vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.

**Interactiepotentieel:** ibuprofen heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** de eliminatiehalfwaardetijd van ibuprofen is bij ouderen niet significant verschillend van de totale populatie (resp. 2,3 vs 1,5-2,5 uur). Er wordt geen accumulatie verwacht.

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

#### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons bekend. In verband met grotere gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 1200-1600 mg per dag in 3-4 doses; bij ernstige gevallen tijdelijk (3-4 weken) verhogen, max. 2400 mg per dag in 4 doses tot de acute fase onder controle is. Tabletten met gereguleerde afgifte (mga): 1600 mg in 1 dosis bij voorkeur in de vroege avond; zo nodig tijdelijk verhogen met 800 mg 's ochtends tot 2400 mg per dag tot de acute fase weer onder controle is.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Voorzichtig toepassen bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. ibuprofen is gecontra-indiceerd bij een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van nierfunctie uit te voeren.(1,2)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Wees voorzichtig bij een mild tot matig verminderde leverfunctie, ibuprofen is gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van leverfunctie uit te voeren. Indien een gestoorde leverfunctie blijft bestaan of verslechtert, de behandeling met ibuprofen staken.(1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening:**

Oraal: 3-4x per dag; dit is niet gebruiksvriendelijk. Tablet met gereguleerde afgifte 1x per dag.

#### *Toedieningsvormen:*

Smelttabletten: 200 mg en (bruis)granulaat: 400 en 600 mg, deze kunnen worden opgelost in water (houd rekening met de bittere smaak, er is een smelttablet met citroensmaak en bruisgranulaat met sinaasappelsmaak beschikbaar. Het granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in mond of keel veroorzaken).

Capsules, dragee, tablet: 200 en 400 mg

Filmomhulde tabletten 400 mg

Liquid capsule 200 en 400 mg .

Tablet met gereguleerde afgifte (mga): 800 mg Retard.

Fijnmalen: alleen gewone tablet; tablet mga mag door midden gebroken worden

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Ibuprofen moet zo snel als kan worden gestopt. Ibuprofen kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik ibuprofen niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

Gebruik geen ibuprofen bij matige tot ernstige hypertensie (kan verergering van hypertensie geven) of bij lever-, nier- of hartfalen.(5)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Voor de behandeling van artrose of reumatische artritis met ibuprofen is een klein aantal oude patiënten (n=159) bestudeerd in 2 verschillende RCTs.(6,7)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)**

65-74 jaar: 15.919 mannen en 19.263 vrouwen.

≥75 jaar: 4720 mannen en 7373 vrouwen.

Ibuprofen (200, 400, 600 en 800 mg) zijn resp. sinds 1969, 1996, 1989 en 1991 in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

#### *Placebo gecontroleerde studies*

Er zijn voor oraal ibuprofen geen placebo gecontroleerde studies gevonden bij ouderen.

#### *Actief gecontroleerde studies bij ouderen*

In een prospectieve, multicenter RCT werd de ernst van artroseklachten gedurende 12 weken bij ouderen (leeftijd ≥60 jaar) bepaald voor en na behandeling met ibuprofen (600 mg 4x daags; n=53), ibuprofen plus misoprostol (resp. 600 mg 4x daags en 200 mg 4x dagelijks; n=60) en nabumeton (1000 mg; n=58). Volgens artsen waren de artroseklachten verbeterd bij 55% van de patiënten met ibuprofen, 63% met ibuprofen/misoprostol en 64% met nabumeton.(6)

In een open-label, multicenter RCT werd de effectiviteit bij ouderen (≥65 jaar) gedurende 3 maanden vergeleken van ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) bij patiënten met artrose of reumatische artritis. Artsen beoordeelden dat 43% van alle behandelingen een verbetering tot gevolg had. Patiënten beoordeelden dat nabumeton effectiever was dan de andere NSAIDs (p=0,003). De gemiddelde verbetering in het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren was voor ibuprofen 18%, diclofenac 13%, nabumeton 15%, naproxen 19% en voor piroxicam 9,5%. Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering van het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor ibuprofen 17% diclofenac 7%, nabumeton 14%, naproxen 15% en piroxicam <1%.(7)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet te bepalen.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Voor artrose was de effectiviteit van alle gebruikte middelen even groot voor ouderen in vergelijking met jongere volwassenen (oordeel arts), voor reumatoïde artritis was de effectiviteit voor ibuprofen en piroxicam beter bij ouderen in vergelijking met jongere volwassenen.(7)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

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

### ***Gastro-intestinale bijwerkingen***

Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij ouderen (>75 jaar) vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

In een case-controle studie, werd het gebruik van verschillende NSAID's gedurende 3 maanden voorafgaande aan ziekenhuisopname met een gastro-intestinale bloeding (n=1144) vergeleken met 2 controles (in het ziekenhuis opgenomen met een andere aandoening n=1126 en buiten het ziekenhuis n=989) van dezelfde leeftijd (verdeling: 34% 60-69 jaar, 40% 70-79 jaar en 25% 80 jaar) en sexe (55% man). De kans op een maagbloeding was verhoogd na gebruik van alle NSAIDs. In vergelijking met andere NSAIDs was de kans voor ibuprofen (odds ratio 2.0 [1.4-2.8]) en diclofenac (odds ratio 4.2 [2.6-6.8]) het laagst. Voor naproxen bedroeg de odds ratio 9.1 [5.5-15.1]. Voor andere NSAIDs was de odds ratio nog veel hoger. Celecoxib en nabumeton werden niet bestudeerd.(8)

In een open-label, multicenter RCT werd de veiligheid van ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40mg/dag) gedurende 3 maanden vergeleken bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) met artrose en reumatische artritis. Vooral bij hogere doseringen ibuprofen (>2400 mg) en diclofenac (>200 mg) werd significant meer buikpijn gemeld in vergelijking met nabumeton, resp. 8,5%, 13% en 4% ( $P < 0,05$ ). Diarree kwam bij ibuprofen minder vaak voor dan bij nabumeton, resp. 0,9% en 6,6% ( $p < 0,02$ ). 1 ibuprofen behandelde patiënt ontwikkelde een ulcus, 1 patiënt met nabumeton en 1 met naproxen. Een vergelijkbaar percentage stopte de studie in verband met bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling (ibuprofen 4,7%; diclofenac 4,1%; nabumeton 5%; naproxen 4,7%; piroxicam 5,6%).(7)

### ***Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer***

In een prospectieve, multicenter RCT werd met behulp van endoscopie onderzocht of misoprostol een beschermend effect had op gastro-intestinale mucosa bij ouderen met artrose (leeftijd  $\geq 60$  jaar) die een NSAID gebruikten. Gedurende 12 weken werden patiënten behandeld met ibuprofen (600 mg 4x daags; n= 53), ibuprofen plus misoprostol (resp. 600 mg 4x daags en 200 mg 4x dagelijks; n=60) of nabumeton (1000 mg; n=58). Endoscopisch onderzoek werd uitgevoerd aan het begin van het onderzoek, en in week 2, 6 en 12. Gescoord werd op het aantal laesies in het slijmvlies ( $\geq 5$  mm). Het aantal laesies voor ibuprofen/misoprostol (n=0) en nabumeton (n=1) was significant lager ( $p < 0,01$ ) dan voor ibuprofen (n=8).(6)

Een subgroep analyse van twee gecombineerde RCTs werd uitgevoerd om het effect van ibuprofen/famotidine (800/26,6 mg TID) op het voorkomen van een gastro-intestinale ulcus bij ouderen (n=303; gemiddelde leeftijd  $66 \pm 5$  jaar; 64% vrouw) te onderzoeken en vergeleken met ibuprofen (800 mg TID) zonder maagbeschermer (n=154; gemiddelde leeftijd  $66 \pm 5$  jaar; 68% vrouw). Gastro-intestinale effecten werden onderzocht met behulp van endoscopie in week 0, 8, 16 en 24. Het aantal gastro-intestinale ulcera voor ibuprofen/famotidine was 13% versus 27% voor ibuprofen ( $p=0,0002$ ), maagulcera 12% vs 23% ( $p=0,0011$ ) en ulcera duodeni 1 vs 4,5% ( $p=0,0096$ ). Het relatieve risico op ontwikkeling van een GI ulcus met en zonder maagbeschermer was 0,41 (95% CI 0,26-0,64). Van de ibuprofen gebruikers die een gastro-intestinaal ulcus ontwikkelden had

20% een lage dosis aspirine gebruikt en 8% had een eerder doorgemaakte gastro-intestinaal ulcus.(9)

### ***Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen***

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCTs werden ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) behandeld met 2400 mg ibuprofen (n=151; leeftijd 71 ± 0,4 jaar; 62% vrouw), 1000 mg naproxen (n=1.104; leeftijd 72±0,2 jaar; 67% vrouw), 100-150 mg diclofenac (n=2.334; leeftijd 72±0,1 jaar; 75% vrouw) en 200-400 mg celecoxib (n=5.872; leeftijd 72 jaar ±0,1; 73% vrouw). Respectievelijk 26,5%; 29,4%; 21% en 16,7% van de patiënten had een gastro-intestinale bijwerking; de meest voorkomende bijwerkingen waren buikpijn, dyspepsie, diarree, constipatie en flatulentie. Voor ibuprofen was de GI-bijwerking in 17% van de gevallen gemiddeld tot ernstig van aard (tov 17% voor naproxen; 12% voor diclofenac en 10% voor celecoxib). Voor ibuprofen was dit in 10,6% van de gevallen aanleiding om te stoppen met de medicatie tov 10,3% voor naproxen, 4,9% voor diclofenac en 4,8% voor celecoxib.(10)

### **Conclusie gastro-intestinale bijwerkingen**

In vergelijking met andere NSAIDs is de kans voor ibuprofen (odds ratio 2.0 [1.4-2.8]) op een maagbloeding het laagst. Buikpijn komt meer en diarree komt minder vaak voor bij ibuprofen in vergelijking met nabumeton.(6-10)

### ***Bloedplaatjes aggregatie***

Het effect van ibuprofen (800 mg 3x daags) op bloedplaatjes aggregatie werd bestudeerd bij gezonde ouderen (n=15; gemiddelde leeftijd 69±5 jaar; 67% vrouw) en vergeleken met placebo (n=15; gemiddelde leeftijd 73±6 jaar; 67% vrouw). Gemeten werd op dag 1 en 8. Ibuprofen verlaagde de bloedplaatjes aggregatie significant en gaf een significante verlenging van de bloedingstijd (2-4 uur na toediening).(11)

### ***Cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen***

In een database cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs en COXIBs gerelateerd was aan een verhoogd cardiovasculair risico. Voor ibuprofen (n=7421; gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 81% vrouw) was de kans op ziekenhuisopname met een myocardinfarct of een beroerte niet verhoogd (RR 1.02; 95% CI 0,75-1,38 en RR 0.95; 95% CI 0.78-1.16). In vergelijking met de andere onderzochte medicijnen (naast ibuprofen, oa celecoxib en naproxen) was het risico voor diclofenac het hoogste.(12)

In een vervolgstudie van dezelfde groep werd het risico van verschillende NSAIDs en COX2 remmers of cardiovasculaire bijwerkingen (myocardinfarct, beroerte, congestief hartfalen, en cardiovasculaire dood) bestudeerd. Voor ibuprofen werden 11.796 nieuwe gebruikers geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 83% vrouw). De controlegroep bestond uit 46.558 personen met een gemiddelde leeftijd van 80±7 jaar, 86% vrouw. Voor ibuprofen was de kans op een cardiovasculaire bijwerking niet verhoogd ten opzichte van de controle (AHR 0,96; 95% CI 0,83-1,10). Van de andere onderzochte middelen (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, naproxen) was alleen het risico voor rofecoxib verhoogd (AHR 1,22; 95% CI 1,14-1,3).(13)

Boven de 80 jaar gaven vooral rofecoxib en in mindere mate ibuprofen een verhoogde kans op cardiovasculaire bijwerkingen. Indien er een eerder doorgemaakt myocardinfarct bestond, dan verhoogt het gebruik van rofecoxib de kans op een

cardiovasculaire bijwerking, voor ibuprofen is er ook een verhoging, maar niet significant. Celecoxib verlaagt de kans en ook diclofenac, maar deze laatste is niet significant. Naproxen geeft een verlaging van de kans op cardiovasculaire bijwerkingen in geval van chronische obstructieve longziekte.(13)

Het mogelijke verband tussen het gebruik van NSAIDs en het risico op een beroerte werd onderzocht in een bevolkingsonderzoek bij 7.636 personen. Aan het begin van de studie was de gemiddelde leeftijd  $70 \pm 9,6$  jaar; 61% was vrouw, 61% was roker of had ooit gerookt, 10% had diabetes. Voor gebruikers van niet-selectieve NSAIDs was het risico op een beroerte verhoogd (HR 1,72; 95% CI 1,22-5,95) en ook voor gebruikers van COX2 selectieve NSAIDs (HR 2,75; 95% CI 1,28-5,95), maar het risico was niet verhoogd voor gebruikers van COX1 selectieve NSAIDs (HR 1,1; 95% CI 0,41-2,97). De kans op een herseninfarct was 1,68 (1,05-2,69) voor niet-selectieve NSAIDs en voor COX2-selectieve NSAIDs 4,54 (2,06-9,98). Gebruik van naproxen (HR, 2.63; 95% CI, 1.47-4.72) en rofecoxib (HR, 3.38; 95% CI, 1.48-7.74) was geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte. Voor ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]), diclofenac (HR 1,6; 95% CI 1,0-2,57), en celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) was er een verhoogd risico ( $>1$ ), maar dit was niet significant.(14)

In een RCT studie werden 444 patiënten (gemiddelde leeftijd  $62 \pm 10$  jaar; 54% vrouw) met artrose (92%) of RA (8%) met een verhoogde kans op coronaire hartziekte behandeld met 600-800 mg ibuprofen 3x daags, 100-200 mg celecoxib 2x daags of 375-500 mg naproxen 2x daags. Het percentage patiënten met een normale baseline bloeddruk die hoge bloeddruk ontwikkelden (SBP  $\geq 130$  en/of DBP  $\geq 80$  mm Hg) was 23% voor ibuprofen, 19% voor naproxen en 10% voor celecoxib.(15)

Deze bevinding wordt ondersteund door gemelde bijwerkingen in de Vigilyze database: voor ouderen  $\geq 65$  jaar is hoge bloeddruk gemeld als bijwerking en in 80% van de gevallen ging het om een vrouw. Er zijn in deze database echter geen aanwijzingen dat deze bijwerking bij ouderen vaker voorkomt dan voor volwassenen van 40-65 jaar.

Een post hoc analyse werd uitgevoerd van een RCT waarin 24.081 patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar; 64% vrouw) met artrose (90%) of reumatoïde artritis en een verhoogd cardiovasculair risico (23% had eerder een CV gebeurtenis), behandeld werden met 600-800 mg ibuprofen 3x daags (n=8.040), 100-200 mg celecoxib 2x daags (n=8.072) of 375-500 mg naproxen 2x daags (n=7.969). Alle patiënten kregen ook een protonpompremmer. Ernstige CV bijwerkingen kwamen voor bij 3,6% van de ibuprofen gebruikers, 3,2% voor naproxen en 3,1% voor celecoxib. Voor patiënten  $\geq 65$  jaar was het relatieve risico op een ernstige bijwerking voor ibuprofen hoger dan voor celecoxib (HR 1,49; 95% CI 1,23-1,81).(16)

Uit een cohort analyse van dezelfde studie bleek dat het gebruik van aspirine in combinatie met NSAIDs (ibuprofen, naproxen of celecoxib) en esomeprazol een zelfde risico gaf op cardiovasculaire events, gastro-intestinale bijwerkingen en nierschade. Van de aspirine gebruikers was 41% ouder dan 65 jaar en in de controlegroep was dit 29%. Gebruik van aspirine was gecorreleerd met 4,1% ernstige cardiovasculaire bijwerkingen en 1,5% ernstige gastro-intestinale bijwerkingen en 0,6% ernstige nierfunctie gerelateerde bijwerkingen. Zonder aspirine was dit respectievelijk 2,8%, 0,8 en 1,2%. De verschillen waren niet significant.(17)

### **Samenvatting cardiovasculair risico:**

Het cardio- en cerebrovasculaire risico van ibuprofen is voor ouderen (>65 jaar) niet significant verhoogd. Ibuprofen geeft bij 23% van de oude patiënten een verhoogde bloeddruk, vooral bij vrouwen. Ibuprofen geeft significant meer bijwerkingen dan celecoxib bij ouderen. Lage dosis aspirine geeft geen significante verhoging van cardiovasculaire bijwerkingen, gastro-intestinale bijwerkingen of nierfunctieschade. (12-17)

### **Nierfunctie**

Onderzocht werd of ouderen met meerdere ziektes en diuretica gebruik een vergroot risico hebben op nierfunctiestoornissen. Oudere patiënten met artrose en reumatoïde artritis en meerdere comorbiditeiten (n=52; gemiddelde leeftijd 72 jaar (63-87) werden behandeld met 400mg ibuprofen 4x daags of 650 mg aspirine 4x daags. Gedurende 6 weken werd wekelijks serum creatinine, bloed ureum stikstof, gewicht en bloeddruk gemeten. Er was geen effect van ibuprofen, aspirine of diuretica op de nierfunctie.(18)

Het effect van ibuprofen (800 mg 3x daags) op de nierfunctie werd gedurende 1 maand onderzocht in ouderen met nierinsufficiëntie (n=15; gemiddelde leeftijd 75±6 jaar; 67% vrouw) en zonder nierinsufficiëntie (n=14; gemiddelde leeftijd 72±5 jaar; 43% vrouw). Ibuprofen had geen nadelig effect op de nierfunctie.(19)

Het effect van ibuprofen op de natrium-retentie door de nier werd bestudeerd in 5 oudere vrouwen (65-71 jaar) en vergeleken met 5 jong volwassen vrouwen (25-30 jaar). Gedurende 3 dagen werd 600 mg ibuprofen 3x daags ingenomen, waarna intraveneus 0,9% NaCl gedurende 3 uur werd toegediend. Ibuprofen veroorzaakte een stijging van SBP met 14 mmHg bij oudere vrouwen, maar niet bij jong volwassen vrouwen. Intraveneus zout veroorzaakte een stijging van de SBP van 25 mm Hg in oudere vrouwen, maar niet in jong volwassen vrouwen. De diastolische druk veranderde niet. Na intraveneuze natrium toediening nam de natrium uitscheiding in de urine meer toe bij oudere vrouwen dan in jong volwassen vrouwen. Wanneer deze werd voorafgegaan door ibuprofen inname was de toegenomen natrium uitscheiding in oudere vrouwen niet meer aanwezig. In jong volwassen vrouwen was er geen verschil. Volgens de auteurs is dit een aanwijzing dat oudere vrouwen gevoeliger zijn voor zout retentie en hoge bloeddruk na ibuprofen gebruik.(20)

In een database cohort studie werd onderzocht of oudere patiënten die in het ziekenhuis opgenomen waren met acuut nierfalen geassocieerd was met NSAID gebruik. Van de 1.799 patiënten met acuut nierfalen gebruikte 18% op dat moment een NSAID. Na demografische correctie en voor co-morbiditeit bleek dat het gebruik van NSAIDs gecorreleerd was met een toename van het risico van acuut nierfalen van 58% (AOR 1,58; 95% CI 1,34-1,86). Voor ibuprofen was er een lineair verband (p=0,009) van de kans op acuut nierfalen met de dosis: bij ≤1200 mg/dag was de kans 0,94 (0,58-1,51), tussen 1200-2400 mg/dag was de kans 1,89 (1,34-2,67) en bij ≥2,400 mg/dag was de kans 2,32 (1,45-3,71).(21)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**



Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Risicofactoren voor cardiovasculaire bijwerking is hogere leeftijd. Hoge bloeddruk komt vaker voor bij vrouwen.

Verwardheid, verminderde eetlust en acuut nierfalen komt bij ouderen (>65 jaar) relatief vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** vaak (1-10%): obstipatie; Soms (0,1-1%): wazig zien, visusstoornissen.

**Delier:** soms (0,1-1): slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%); kan vaker voorkomen bij vrouwen (78%; Vigilyze database)

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (1-10%) duizeligheid en soms (0,1-1%) visusstoornissen. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

**Sedatieve effecten:** vaak (1-10%) vermoeidheid; zelden (0,01-0,1%) slaperigheid.

**Orthostatische effecten:** soms (0,1-1%): hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** zeer vaak (> 10%) diarree, dyspepsie; vaak (1-10%): maag Darmstoornissen zoals buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, brandend maagzuur, bloed in de feces, hematemesis, gastro-intestinale bloeding (soms fataal, met name bij ouderen).

Soms (0,1-1%): zwelling van tong of strottenhoofd, mondzweren, gastritis, ulcus pepticum, ulcus duodeni; zelden (0,1-0,01%): gastro-intestinale perforatie; zeer zelden (< 0,01%): ulceratieve stomatitis, oesofagitis, pancreatitis. Verder zijn gemeld: anorexie. Verergering van colitis ulcerosa of M. Crohn (frequentie onbekend); het granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in mond of keel veroorzaken. Ibuprofen beïnvloed de smaaksensatie (toename in bittermaak).(22)

**Hemostase:** verlengde bloedingstijd (frequentie onbekend).

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** zeer zelden (< 0,01%): vasculitis, hartfalen, palpitaties, cerebrovasculair accident; angina pectoris, arteriële trombose (bv. myocardinfarct, herseninfarct) vooral bij gebruik van hoge doseringen (2400 mg) (frequentie onbekend).

**Cognitie:** nee.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia neemt de kans op bloedingen toe.

Bij gelijktijdig gebruik met SSRI's, antitrombotica (trombocytenaggregatieremmers en vitamine K-antagonisten) en corticosteroiden neemt de kans op gastro-intestinale

complicaties toe (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig), doseer zo laag mogelijk en overweeg een maagbeschermer. Vermijd gelijktijdig gebruik met andere NSAID's, en met acetylsalicylzuur met uitzondering van doses < 75 mg/dag (overweeg dan een maagbeschermer). Chronisch gebruik van ibuprofen remt mogelijk de trombocytenaggregatieremmende werking van acetylsalicylzuur, de combinatie wordt ontraden; bij incidentele combinatie wordt geen klinisch relevant effect verwacht. Ginkgo biloba kan de kans op bloedingen door een NSAID verhogen.

Diuretica kunnen de nefrotoxiciteit van NSAID's doen toenemen. Door gelijktijdig gebruik met kaliumsparende diuretica is er meer kans op hyperkaliëmie. NSAID's kunnen de nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus versterken. Bij een gestoorde nierfunctie kan door de combinatie met een RAAS-remmer de nierfunctie verder achteruit gaan.

De plasmaspiegel van digoxine, fenytoïne (met name bij ibuprofen gebruik > 4 dagen) en lithium kan toenemen.

De plasmaspiegel van methotrexaat kan toenemen, waardoor toxische verschijnselen kunnen ontstaan.

Gelijktijdig gebruik van NSAID's en fluorchinolonen kan de kans op convulsies vergroten.

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Bij combinatie met sulfonylureumderivaten is hypoglykemie gemeld. Bij combinatie met zidovudine kan de kans op hemartrosen en hematomen in HIV-positieve hemofiliepatiënten toenemen.

Overweeg bij combinatie met sterke CYP2C9-remmers zoals voriconazol en fluconazol verlaging van de dosering van ibuprofen.

Bij gelijktijdig gebruik van ontkroesende haarmiddelen kan het haar afbreken.

NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen (ACE-remmers en ARB's) en bij hartfalen het effect van lisdiuretica verminderen. Geef 8–12 dagen na mifepriston geen NSAID's omdat ze het effect van mifepriston kunnen verminderen. Colestyramine vermindert de absorptie van ibuprofen, ten minste 1 uur gescheiden innemen.

Het interactiepotentieel is zeer groot met > 20 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum (actief of ten minste 2 perioden in de voorgeschiedenis), maag-darmbloedingen (actief of in de voorgeschiedenis), maag-darmperforatie bij eerder gebruik van een NSAID, gastritis;
- actieve colitis ulcerosa of M. Crohn;
- cerebrovasculaire of andere actieve bloedingen;
- hemorragische diathese;
- onverklaarde stoornis in de bloedaanmaak, verhoogde bloedingsneiging;

- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- ernstige nierfunctiestoornis (< 30 ml/min);
- ernstige leverfunctiestoornis;
- ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- ernstige dehydratie.

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Ibuprofen (arypropionzuurderivaat) is een NSAID (niet-steroidale, anti-inflammatoire drug; prostaglandine-synthetase remmer) met analgetische, antiflogistische en antipyretische werking.

De halfwaardetijd van ibuprofen bij ouderen is niet significant verschillend van de totale populatie (resp. 2,3 vs 1,5-2,5 uur).

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Farmacokinetische parameters van 1 dosis van 600 mg ibuprofen werd bestudeerd bij oudere mannen (n=11; gemiddelde leeftijd 67±2 jaar) en oudere vrouwen (n=9; gemiddelde leeftijd 71±3 jaar) en vergeleken met jong volwassen mannen (n=7; gemiddelde leeftijd 34±3 jaar) en jong volwassen vrouwen (n=10; gemiddelde leeftijd 27±2 jaar). De eliminatiehalfwaardetijd was significant korter voor jong volwassen mannen in vergelijking met oudere mannen (1,9 uur vs 2,4; p< 0,025), bij jong volwassen vrouwen en oudere vrouwen was de eliminatiehalfwaardetijd vergelijkbaar met oudere mannen (2,29 en 2,33). De klaringstijd van ibuprofen is korter bij ouderen dan bij jong volwassenen; de vrije fractie was gelijk bij alle groepen.(23)

De ongebonden plasmaconcentratie 12 uur na inname van een enkele dosis 400, 800 of 1200 mg ibuprofen werd bestudeerd in oudere mannen en vrouwen (n=17; gemiddelde leeftijd 70±7) en vergeleken met literatuurwaarden voor jong volwassen mannen (n=14; gemiddelde leeftijd 25 jaar). De twee leeftijdsgroepen vertoonden geen significante verschillen in farmacokinetische parameters.(24)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Farmacokinetische parameters werden bestudeerd bij 5 ouderen, waarvan 1 vrouw (gemiddelde leeftijd 75 jaar) die langdurig ibuprofen slikten (600 of 800 mg 2-4x daags; duur van gebruik niet aangegeven). 4% was gebonden als ibuprofen glucuronide. De eliminatiehalfwaardetijd voor ibuprofen en de glucuronide conjugaat waren resp. 2,7 en 2,4 uur.(25)

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Er ontstaat geen accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(4)

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiters**

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name op bloedingen en perforatie van het maagdarmlkanaal, welke fataal kunnen zijn.(1)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiters ibuprofen 200, 400, 600 en 800 mg.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas ibuprofen
3. Ephorrapport NSAIDs.
4. Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.
5. STOP criteria.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bello AE, Grahn AY, Ball J, Kent JD, Holt RJ. One-year safety of ibuprofen/famotidine fixed combination versus ibuprofen alone: pooled analyses of two 24-week randomized, double-blind trials and a follow-on extension. Curr Med Res Opin. 2015 Mar;31(3):407-20.
10. 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.
11. Leese PT, Recker DP and Kent JD. The COX-2 Selective Inhibitor, Valdecoxib, Does Not Impair Platelet Function in the Elderly: Results of a Randomized Controlled Trial. J of Clin Pharmacol, 2003;43:504-513.
12. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H en Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. High risk subgroups and time course of risk. Arthritis & Rheumatism 2006 May; 54 (5): 1378-1389.
13. 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.
14. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Arch Int Med. 2008 Jun;168(11):1219-24.
15. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, Lüscher TF, Solomon DH, Husni EH, Graham DY, Davey DA, Wisniewski LM, Menon V, Fayyad R, Beckerman B, Iorga D, Lincoff AM and Nissen SE. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM(Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated

- Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement. *European Heart Journal* 2017; 38: 3282–3292.
16. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, Menon V, Brennan DM, Wisniewski LM, Nissen SE, Borer JS. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial *The American Journal of Medicine* 2017; 130: 1415–1422.
  17. Solomon DH, Libby P, Yeomans NY, Wang Q, Wolski KE, Nissen SE and Husni ME. The potential benefits of aspirin for primary cardiovascular prevention in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the PRECISION Trial. *Rheumatology* 2018;57: 1364-1369.
  18. Cummings DM, Amadio P Jr, Nettler S, Freedman M. Office-based evaluation of renal function in elderly patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Am Board Fam Pract.* 1988;1(2): 77-80.
  19. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD and Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995; 310(5): 188-197.
  20. Mulkerrin EC, Clark BA, and Epstein FH. Increased salt retention and hypertension from non-steroidal agents in the elderly. *Q J Med* 1997; 90:411–415.
  21. Griffin MR, Yared A and Ray WA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *Am J Epidemiol* 2000; 51:488-96.
  22. Schiffman SS, Zervakis J, Westall HL, Graham BG, Metz A, Bennet JL and Heald AE. Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste. *Physiology & Behaviour* 2000; 69: 413–424.
  23. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Matlis R, Harmatz JS, Shader RI. Absorption and disposition of ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum* 1984;27:1066-9
  24. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:47-5.
  25. Castillo M, Lam YWF, Dooley MA, Stahl E and Smith PC. Disposition and covalent binding of ibuprofen and its acyl glucuronide in the elderly. *Clinical Pharmacol & Therapeutics.* 1995; 57: 636-644.