

Indicatie

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

Indometacine is ook geregistreerd voor:

- Extra-articulaire aandoeningen zoals bursitis, tendinitis, synovitis en tendovaginitis;
- Acute en chronische lumbago;
- Niet-bacteriële ontsteking, pijn en oedeem na orthopedische operatieve ingrepen;
- Acute jichtaanval.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Indometacine wordt door Ephor niet geadviseerd als mogelijke behandeling van artrose en reumatoïde artritis (RA), omdat er de effectiviteit bij ouderen niet is bestudeerd en het risico op bijwerkingen in vergelijkbaar met andere NSAID's relatief groot is.(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: op basis van een farmacokinetiek studie is het advies bij ouderen een lagere onderhoudsdosis te kiezen (25% lager).(4)

Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Oraal/rectaal: begindosering 25 mg 2-3x per dag, zo nodig in stappen van 25 mg verhogen tot maximaal 150-200 mg/dag verdeeld in 2-3 doses.

Onderhoudsdosering: 75-100 mg/dag, verdeeld over 2-3 doses. Bij aanhoudende nachtelijke pijn en/of ochtendstijfheid een dosis van max. 100 mg voor de nacht toepassen.(2)

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie van 2-3x per dag is niet gebruiksvriendelijk, zeker niet voor de rectale toediening. De capsules mogen geopend worden, wat de mogelijkheid biedt om de inhoud met wat yoghurt in te nemen.

Stoppen van de medicatie: indometacine moet zo snel als kan worden gestopt.

Indometacine kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(5)

Gebruik indometacine niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(6)

Ervaring: geen gegevens bij ouderen bekend.

Effectiviteit:

Er zijn geen aparte data van ouderen uit placebo- of actief- gecontroleerde klinische studies met indometacine beschikbaar.

Bijwerkingen:

Oudere patiënten (>65 jaar) zijn gevoeliger voor GI-bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.(7,8)

Voor patiënten ≥ 65 jaar is het relatieve risico (RR) op ziekenhuisopname met een maagzweer voor indometacine (RR 3,8; CI 2,4-6) ongeveer gelijk aan naproxen (RR 4,3; CI 3,4-5,4) en groter dan ibuprofen (RR 2,3; CI 1,8-3,0). Het risico voor piroxicam was het hoogst (RR 6,4; CI 4,8-8,4).(7)

In een andere studie was het relatieve risico op een GI-bloeding het meest verhoogd voor indometacine (RR 11,3; CI 6,3-20,3), naproxen (RR 9,1; CI 5,5-15,1), en piroxicam (RR 13,7; CI 7,1-26,3); en relatief minder verhoogd voor ibuprofen (RR 2,0; CI 1,4-2,8) en diclofenac (RR 4,2; CI 2,6-6,8). De kans op een gastro-intestinale bloeding was dosis afhankelijk.(8)

Uit een groot Europees database onderzoek blijkt dat indometacine in vergelijking met andere NSAIDs een verhoogd risico op ziekenhuisopname heeft ten gevolge van hartfalen bij ouderen, dit geldt zowel voor mannen als vrouwen.(9)

In vergelijking met andere NSAIDs had indometacine de grootste negatieve associatie met nierschade. Het risico werd vergeleken met celecoxib: indometacine (RR 2.23; 95% CI 1.70-2.93), ibuprofen (RR 1.73; 95% CI 1.36-2.19) en rofecoxib (RR 1.52; 95% CI 1.26-1.83).(10)

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

Farmacokinetiek: de totale klaring van indometacine na 50mg was 0.8 ml/min/kg bij ouderen en 1.4 ml/min/kg bij jongeren. De eliminatiesnelheidsconstante was gemiddeld 0,23/uur voor ouderen en 0,32/uur voor jongere volwassenen. De auteurs adviseren de onderhoudsdosis bij ouderen met 25% te verlagen.(4)

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Op basis van een farmacokinetiek studie is het advies bij ouderen een lagere onderhoudsdosis te kiezen (25% lager).(4) 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 (zowel oraal als rectaal): 25 mg 2-3x per dag, zo nodig in stappen van 25 mg verhogen tot maximaal 150-200 mg/dag, verdeeld in 2-3 doses.

Onderhoudsdosering: 75-100 mg/dag, verdeeld over 2-3 doses. Bij aanhoudende nachtelijke pijn en/of ochtendstijfheid een dosis van max. 100 mg voor de nacht toepassen.(2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Het gebruik van indometacine bij patiënten met nierproblemen wordt niet aanbevolen.(10,11)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosis aanpassing noodzakelijk. 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 indometacine staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Oraal: 2-3x per dag; mga 1-2x per dag.

Rectaal: 1-4x per dag

Toedieningsvormen:

Capsule (gewoon of met gereguleerde afgifte(mga)) 25 en 50 mg en zetpillen 50 en 100 mg.

De capsules mogen geopend worden.

Korrels moeten heel gelaten worden bij capsule mga.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Indometacine moet zo snel als kan worden gestopt. Indometacine kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(5)

Gebruik indometacine niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Uit de gegevens is niet duidelijk op te maken hoeveel ouderen >65 jaar bestudeerd zijn in RCT's.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 1.380 mannen en 1.302 vrouwen.

≥75 jaar: 705 mannen en 786 vrouwen.

Indometacine zetpillen zijn in Nederland geregistreerd in 1984 en de capsules in 1995.(1)

Effectiviteit

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

Er zijn geen placebo- of actief-gecontroleerde studies bij (kwetsbare) ouderen uitgevoerd waarbij indometacine wordt vergeleken met placebo of andere NSAID's op het gebied van effectiviteit.

Actief gecontroleerde studies

Een 12 weken durende, dubbelblinde, multi-center studie, in de algemene populatie (402 poliklinische patiënten met artrose) bestudeerde de werkzaamheid van indometacine met osmotische afgifte ('Osmosine') in vergelijking met indometacine capsules. Gegevens van een subset van 178 patiënten van 60 jaar of ouder werden afzonderlijk geanalyseerd. 'Osmosine', het equivalent van 7 mg indometacine per uur gedurende ongeveer 10 uur, toonde een vergelijkbare werkzaamheid of beter dan die van indometacine-capsules (25 mg driemaal daags) De meerderheid van de patiënten die een dagelijkse dosis 'osmosine' kregen, had volgens de auteurs een goede of uitstekende therapeutische respons.(12)

Een dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd bij 60 oudere patiënten (leeftijd niet in abstract) met artrose van de knie of heup om de verdraagbaarheid van de behandeling met tiaprofeenzuur en indometacine te vergelijken. Patiënten ontvingen gedurende 3 maanden dagelijks 600 mg tiaprofeenzuur of 100 mg indometacine. Beoordelingen (om de 14 dagen) toonden dat tiaprofeenzuur in alle onderzochte parameters minstens even effectief was als indometacine en significant beter in het verbeteren van pijnscores bij patiënten met artrose van de knie.(13)

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?

Geen gegevens bekend.

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.

Het risico werd onderzocht op een maagzweer bij gebruik van verschillende NSAID's bij ouderen (>65 jaar). In totaal waren 1415 patiënten in het ziekenhuis opgenomen met een maagzweer. 7063 personen vormden de controle (gelijk leeftijdsprofiel). Het relatieve risico (RR) op een maagzweer door NSAID's was 4,1 (CI 3,1-4,7). Het risico was

dosisafhankelijk. Het risico was het grootste in de eerste maand van gebruik (RR 7,2; CI 4,9-10,5). Voor de afzonderlijke NSAID's was het relatieve risico als volgt: ibuprofen (RR 2,3; CI 1,8-3,0); indometacine (RR 3,8; CI 2,4-6); naproxen (RR 4,3; CI 3,4-5,4) en piroxicam (RR 6,4; CI 4,8-8,4).(7)

Het gebruik van verschillende NSAID's werd 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 sekse (45% vrouw).

De kans op een maagbloeding was verhoogd voor alle NSAIDs. Voor naproxen (RR 9,1; CI 5,5-15,1), indometacine (RR 11,3; CI 6,3-20,3) en piroxicam (RR 13,7; CI 7,1-26,3) was de kans relatief meer verhoogd dan voor ibuprofen (RR 2,0; CI 1,4-2,8) en diclofenac (RR 4,2; CI 2,6-6,8). De kans op een gastro-intestinale bloeding was dosis afhankelijk.(8)

Een 12 weken durende, dubbelblinde, multi-center studie, in de algemene populatie (402 poliklinische patiënten met artrose) bestudeerde de verdraagbaarheid van indometacine met osmotische afgifte ('Osmosine') in vergelijking met indometacine capsules. Gegevens van een subset van 178 patiënten van 60 jaar of ouder werden afzonderlijk geanalyseerd. Minder patiënten behandeld met 'Osmosine' ontwikkelden bijwerkingen (p <0,05), vooral symptomen van het centrale zenuwstelsel (p <0,05), en minder stopten vanwege bijwerkingen (p <0,05). Minder patiënten hadden gastro-intestinale symptomen.(12)

Een dubbelblind onderzoek bij 60 oudere patiënten (leeftijd niet in abstract) met artrose van de knie of heup vergeleek de verdraagbaarheid van tiaprofeenzuur en indometacine. In de tiaprofeenzuurgroep werden minder gastro-intestinale bijwerkingen gemeld. Eén patiënt in de indometacine-groep moest na 18 dagen worden teruggetrokken vanwege ernstige maagintolerantie.(13)

Cardiovasculair risico

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder indometacine, werd onderzocht bij ouderen in 5 verschillende Europese landen in een nested case-controle studie. Een selectie werd gemaakt van nieuwe gebruikers van NSAID's (14 dagen; n=7.680.181). Hierbinnen werd een selectie gemaakt van ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (cases, n=92.163; gemiddelde leeftijd 77 ± 11 jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd (n=8.246.403; gemiddelde leeftijd 76±10 jaar; 55% vrouw). Vergeleken met de controles hadden de cases vaker co-morbiditeiten (vnl. hartziekten, resp. 9,1% en 2,5%) en kregen vaker co-medicatie (anti-coagulantia, hartglycosiden, nitraten en CYP450-2C9 remmers).

Het aantal (en percentage) hartpatiënten (cases) en controles per NSAID was als volgt: diclofenac (n=3228/3,5%; controle n=241792/2,93%), naproxen (n=590/0,64%; controle 42397/0,51%), meloxicam (n=629/0,68%; controle 54491/0,66%), celecoxib (n=1253/1,36%; controle 118925/1,44%), indometacine (n=267/0,29%; controle 13556/0,16%), nabumeton (n=66/0,07%; controle 5298/0,06%) en piroxicam (n=974/1,06%; controle 74422/0,9%).

Het risico van ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen of herhaald hartfalen bij NSAID gebruik ten opzichte van enig NSAID gebruik in het verleden was: indometacine (1^e hartfalen OR 1,52; 1,31-1,77; herhaald hartfalen: 1,58; 0,55-4,51); diclofenac (OR

1,21; 1,16-1,26; respectievelijk; 1,14; 0,91-1,42), naproxen (OR 1,19; 1,08-1,31; respectievelijk: 0,87; 0,32-2,38), meloxicam (OR 0,99; 0,91-1,09; respectievelijk: 0,95; 0,43-2,07), celecoxib (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06), nabumeton (OR 1,07; 0,81-1,43; respectievelijk: 11,14 (0,67-184,24) en piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk:1,90; 1,01-3,59).

Indometacine had het hoogste risico op een ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen, gevolgd door piroxicam en diclofenac. Celecoxib gaf het laagste risico. Voor mannen/vrouwen was de kans op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen: indometacine (OR man 1,71; 1,41-2,07; vrouw: 1,25; 1,00-1,57); diclofenac (OR man 1,21; 1,13-1,29; vrouw: 1,19; 1,13-1,26), naproxen (OR man 1,24; 1,08-1,4; vrouw: 1,15; 1,01-1,30), meloxicam (OR man 1,13; 0,97-1,31; vrouw: 0,95; 0,85-1,06), celecoxib (OR man 1,01; 0,90-1,13; vrouw: 0,94; 0,87-1,01), nabumeton (OR man 1,14; 0,73-1,80; vrouw: 1,17; 0,83-1,64) en piroxicam (OR man 1,34; 1,18-1,53; vrouw: 1,31; 1,20-1,44). Uit de gegevens kan geconcludeerd worden dat het risico op ziekenhuisopname door hartfalen het hoogste is voor mannen die indometacine gebruiken, gevolgd door piroxicam (zowel voor mannen als vrouwen) en vrouwen die indometacine gebruiken.(9)

Nierfunctie

In een cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs/COX-2 remmers door ouderen geassocieerd is met acute nierschade. Van 183.446 nieuwe gebruikers, zonder geschiedenis van nierproblemen (gemiddelde leeftijd 78 jaar; 80% vrouw) werden 870 (0,47%) personen binnen 45 dagen na het eerste gebruik opgenomen in het ziekenhuis in verband met nierschade. x

Het percentage ziekenhuisopnames in verband met nierschade afgezet tegen het aantal persoonsjaren gebruik was als volgt: indometacine 11,2%, ibuprofen 5,2%, rofecoxib 4,5%, naproxen 3,5%, valdecoxib 3,1%, celecoxib 2,9%, diclofenac 2,7%, nabumeton 2,4% en meloxicam 2%. Het risico werd vergeleken met celecoxib en was voor indometacine het hoogste (RR 2.23; 95% CI 1.70-2.93), gevolgd door ibuprofen (RR 1.73; 95% CI 1.36-2.19) en rofecoxib (RR 1.52; 95% CI 1.26-1.83).(10)

In een gerandomiseerde, parallelle, cross-over studie werd het effect op de nierfunctie van enkele en multidosis indometacine en rofecoxib bij ouderen vergeleken met placebo. De enkele dosis was 75 mg indometacine of 250 mg rofecoxib (n=15; gemiddelde leeftijd 68 jaar; 62-79 jaar; 47% vrouw). Multiple doses gedurende 5 dagen: indometacine (50 mg 3x daags; n=15; gemiddelde leeftijd 72 jaar; 65-78 jaar; 73% vrouw), 12,5 mg rofecoxib (n=15; gemiddelde leeftijd 71 jaar; 65-78 jaar; 40% vrouw), 25 mg rofecoxib (n=15; gemiddelde leeftijd 72 jaar; 66-80 jaar; 53% vrouw) of placebo (n=15; gemiddelde leeftijd 73 jaar; 65-80 jaar; 40% vrouw). Vergeleken met placebo hadden enkele doses van indometacine en rofecoxib een remmende werking op de glomerulaire filtratie van resp. -0,18 mL/s (p=0,003) en -0,23 mL/s (p<0,001). Voor multiple doses was de verlaging 0,10 mL/s voor indometacine (p=0,086), 0,14mL/s voor 12,5 mg rofecoxib (p=0,019) en 0,13 mL/s voor 25 mg rofecoxib (p=0,029).(11)

De beschermende werking van misoprostol op de nierfunctie bij ouderen behandeld met indometacine werd onderzocht. In het ziekenhuis opgenomen oudere patiënten werden gerandomiseerd tussen 150 mg indometacine per dag met of zonder 0,6 mg/dag misoprostol (resp. n=22 en n=20; leeftijd >65 jaar). Voor indometacine zonder misoprostol was de toename van het serum kreatinine >50% bij 45% van de patiënten

en voor indometacine met misoprostol bij 10% ($p < 0,05$). Een toename van $\geq 0,6$ mmol/l kalium trad op bij 50% van de patiënten zonder misoprostol en bij 15% met misoprostol ($P < 0,05$). Geconcludeerd werd dat misoprostol het ontwikkelen van nierfunctiestoornissen door indometacine bij ouderen kan verminderen.(13)

Cognitieve functie

Het effect van indometacine op de cognitieve functie werd gedurende 2x 7 dagen bestudeerd in een dubbelblinde cross-over studie bij gezonde ouderen. Het effect van 3x25 mg per dag. indometacine (n=10; gemiddelde leeftijd 69 jaar; 66-73 jaar; 30% vrouw) op de cognitieve functie werd vergeleken met placebo (n=10; gemiddelde leeftijd 62 jaar; 55-65 jaar; 90% vrouw).

De kritische flikkeringsfusiedrempel (KFFD) is een maat voor informatieverwerking.. Op dag 8 was de KFFD gestegen met 4,59% voor placebo en met 0,35% voor indometacine ($p = 0,0041$). Het verschil was groter voor > 65 jaar.

Het verbale geheugen werd getest met de woordpaar associatietest (WPAT).. Voor ouderen > 65 jaar was er geen verschil tussen indometacine en placebo. De andere parameters en de angst- en depressie schalen lieten geen significante verschillen zien. De resultaten wijzen erop dat indometacine bij ouderen > 65 jaar een negatieve invloed heeft op de informatieverwerking.(14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. In vergelijking met andere NSAIDs geeft indometacine een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen bij ouderen.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) obstipatie, misselijkheid; soms (0,1-1%) wazig zien, hartkloppingen; zelden (0,01-0,1%) opvliegers en transpiratie.

Delier: vaak (1-10%) slaperigheid, vermoeidheid (malaise, lusteloosheid); soms (0,1-1%): verwardheid, slapeloosheid, syncope.

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie vaak (1-10%) duizeligheid; soms (0,1-1%) perifere neuropathie, spierzwakte, onwillekeurige spierbewegingen, wazig en dubbelzien. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid; soms (0,1-1%) slapeloosheid.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) licht gevoel in het hoofd.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%): braken, buikpijn, diarree, dyspepsie; soms (0,1-1%) flatulentie, bloed in de ontlasting, hematemesis, ulceratieve stomatitis, ulcus pepticum, maagdarmbloedingen of -perforaties, verergering van colitis ulcerosa en M.

Crohn, gastritis, anorexie, melena; zelden (0,01-0,1%) darmulcera gevolgd door stenose en obstructie, ileïtis regionalis.

Hemostase: soms (0,1-1%) trombocytopenie, maag-darm bloedingen. Na rectale toediening is gemeld: bloeding uit het rectum, de frequentie is onbekend. Er is meer kans op gastro-intestinale ulceratiebloedingen of perforatie bij gelijktijdig gebruik met vitamine K-antagonisten en trombocytenuitremmers.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie, pijn op de borst, aritmie, hartkloppingen, hypertensie, hartfalen, leukopenie, aplastische en hemolytische anemie, anemie door occult bloedverlies, vasculitis. Het risico op hartfalen is verhoogd ten opzichte van andere NSAIDs.(9)

Cognitie: indometacine heeft bij ouderen >65 jaar een negatieve invloed op de informatieverwerking.(14)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het effect door indometacine

Bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten is er meer kans op bloedingen, zorgvuldige controle is aangewezen.

Bij gelijktijdig gebruik met SSRI's, trombocytenuitremmers en vitamine K-antagonisten en corticosteroiden neemt de kans op gastro-intestinale complicaties toe (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig); gelijktijdig gebruik met andere NSAID's vermijden.

De plasmaspiegel van digoxine en lithium kan toenemen.

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

De nefrotoxiciteit van ciclosporine kan worden versterkt.

Bij een gestoorde nierfunctie kan door de combinatie met een RAAS-remmer de nierfunctie verder achteruitgaan.

Gelijktijdig gebruik met kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren) vermeerderd de kans op hyperkaliëmie. Bij combinatie met triamteren kan daarnaast acute nierinsufficiëntie optreden.

Bij combinatie met zidovudine is een verhoogde hematologische toxiciteit waargenomen.

Vermindering van het effect door indometacine

NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen en bij hartfalen het effect van lisdiuretica verminderen.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Hypertensie

Het effect van indometacine op de bloeddruk werd gedurende 3 weken onderzocht in een dubbelblinde crossover studie. Patiënten met hoge bloeddruk, gecontroleerd met amlodipine (n=23; gemiddelde leeftijd 69 jaar; 44-80 jaar; 22% vrouw) of enalapril

(n=18; gemiddelde leeftijd 72 jaar; 55-88 jaar; 17% vrouw) werden at random verdeeld over de behandelingsgroep (50 mg indometacine 2x daags gedurende 3 weken) of placebo. De combinatie indometacine/enalapril verhoogde de liggend gemeten systolische bloeddruk met 10 mmHg (p=0.02). De hartslagfrequentie veranderde niet. De staande gemeten systolische bloeddruk steeg ook met 5 mmHg maar dat was niet significant (p=0.06). De hartslagfrequentie daalde in staande positie significant met 4 slagen/minuut (p=0.02) ten opzichte van placebo. De combinatie indometacine/amlodipine had geen significant effect op de liggend of staande bloeddruk of de hartslagfrequentie ten opzichte van placebo.(15)

Indometacine is gecontra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum (actief of in de voorgeschiedenis), maagdarmlbloedingen (actief of in de voorgeschiedenis), maag-darmperforatie, gastritis;
- cerebrovasculaire of andere bloedingen;
- optreden van astma-aanval;
- urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- ernstig hartfalen;
- zetpillen zijn gecontra-indiceerd bij proctitis in de voorgeschiedenis of recente rectale bloeding.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Indometacine is een prostaglandinesynthetase-remmer met uitgesproken analgetische en antipyretische eigenschappen.

De eliminatiehalfwaardetijd van indometacine bij volwassenen is ca. 4,5 uur, met sterke interindividuele spreiding vanwege de enterohepatische kringloop.(2)

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

Een single dose PK-studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79,5±1,3 jaar) en jongeren (gemiddelde leeftijd 37±3 jaar) met 50 mg indometacine toonde een totale klaring van 0,8 ml/min/kg bij ouderen en 1,4 ml/min/kg bij jongeren. De schijnbare eliminatiesnelheidsconstante was gemiddeld 0,23/uur voor ouderen en 0,32/uur voor jongeren. De orale biologische beschikbaarheid was 0,77 bij ouderen en bijna 1 bij jongeren. Op basis van deze resultaten suggereren de auteurs om de onderhoudsdosis bij ouderen met 25% te verlagen.(4)

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

In een crossover studie werden op dag 7 farmacokinetische parameters van 3x25 mg per dag indometacine bij ouderen (n=12; gemiddelde leeftijd 79 jaar; 70-88 jaar; 42% vrouw) vergeleken met jongeren (n=12; gemiddelde leeftijd 23 jaar; 20-34 jaar; 75% vrouw). Er werden geen significante verschillen gevonden in plasmaconcentratie, t_{max} en AUC (0-12 uur).(16)

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

Indometacine wordt in de lever gemetaboliseerd, waarna voornamelijk eliminatie via de nieren plaatsvindt (circa 60%; ca. 25% onveranderd). Indometacine en conjugaten ondergaan een belangrijke enterohepatische kringloop. Ca. 33-40%, waarvan ca. 1,5%

onveranderd, wordt uitgescheiden via de feces. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(5)

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 bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Beschadiging van het maagdarmkanaal komt vaker voor bij ouderen en kan ook optreden zonder dat u eerder dergelijke klachten heeft gehad.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [indometacine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [indometacine](#)
3. Ephorrapport [NSAIDs](#).
4. Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. Clin Pharmacokinet. 1993;24:428-434.
5. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
6. [STOP criteria](#).
7. 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.
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. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ 2016; 354: 14857-14868.
10. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogum H and Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury. The Am. J. of Medicine 2008;121: 1092-1098.
11. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JJ, Musliner TA, Gertz BJ, Brater C, and Yao S-L. Effect of Cyclooxygenase-2 Inhibition on Renal Function in Elderly Persons Receiving a Low-Salt Diet. Ann Intern Med. 2000;133:1-9.
12. Hart CB, Tempero KF, Sromovsky JA en Rhymer AR. 'Osmosin' (sodium indomethacin trihydrate) in the treatment of elderly patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 1983;8 Suppl 2:72-82

13. Nesher G, Sonnenblick M en Dwolatzky T. Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J. Rheumatol.* 1995; 22(4): 713-6 (abstract).
14. Bruce-Jones PN, Crome P and Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 45-51.
15. Morgan TO, Anderson A and Bertram D. Effect of Indomethacin on Blood Pressure in Elderly People With Essential Hypertension Well Controlled on Amlodipine or Enalapril. *AJH* 2000; 13: 1161-1167.
16. 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.