

Indicatie

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

Naproxen is ook geregistreerd voor:

- Pijn en zwelling na operatieve ingrepen en tandextracties
- Acute jichtaanval
- Koorts; koorts en pijn bij griep en verkoudheid en na vaccinatie
- Hoofdpijn, tand- en kiespijn, menstruatiepijn, spit, spierpijn en reumatische pijn

Naproxen wordt off-label ook gebruikt voor:

- Aspecifieke lage rugpijn en lumbosacraal radiculair syndroom(2)
- Migraine-aanval(2)

Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Naproxen wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de kortdurende behandeling van reumatoïde artritis en artrose, vergelijkbaar met **diclofenac**, **celecoxib**, **etoricoxib**, **ibuprofen** en **nabumeton**.

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is 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.(3)

Dosering: geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 250-500 mg per dag in 1-2 doses. De zetablet kan eventueel 3x per dag 250 mg worden gegeven. Onderhoudsdosering: 500 mg per dag. De aangegeven dosering is gebaseerd op naproxen. 275 mg naproxennatrium komt overeen met 250 mg naproxen, 220 mg met 200 mg en 550 mg met 500 mg.

Gebruiksgemak: tabletten 1-2x daags 250 en 500 mg, maagsapresistente tabletten 1-2x daags 50 en 500 mg en zetabletten 2-3x daags 250 en 500 mg. Natrium-zouten: tabletten 1-2x daags 275 mg, filmomhulde tabletten 1-2x daags 220, 275 en 550 mg. Combinatietablet met gereguleerde afgifte (mga) met maagbeschermer: 1-2x daags 500 mg naproxen en 20 mg esomeprazol.

Fijnmalen: alleen gewone tablet, de maagsapresistente en filmomhulde tablet mogen niet worden fijngemalen; tablet mga mag door midden gebroken worden.

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

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

Ervaring: er zijn middel groot aantal ouderen (>400) in RCT's bestudeerd.(6,7)

Effectiviteit:

Er is bij ouderen 1 placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd met naproxen voor systemisch gebruik, waaruit bleek dat naproxen significant effectiever is dan placebo.(6) Bij ouderen toonde een actief gecontroleerde studie geen verschil in effectiviteit met andere NSAIDs.(7)

In een dubbelblinde RCT is de effectiviteit van 20 mg piroxicam (n=421 ≥70 jaar; 70% vrouw) vergeleken met 750 mg naproxen (n=449 ≥70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. De verbetering van pijn tijdens rust en bewegen was significant beter bij piroxicam dan bij naproxen (p<0,05). De verbetering was groter voor vrouwen dan voor mannen.(8)

Bijwerkingen:

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.(6-12)

In een analyse van verschillende studies was het percentage ernstige gastro-intestinale bijwerkingen significant lager voor meloxicam 7,5 mg (1,7%), 15 mg (1,7%) dan voor piroxicam (4,9%), diclofenac (4,9%) en naproxen (7,8%). Voor ouderen >65 jaar was de incidentie PUBs respectievelijk 0% (meloxicam 7,5mg), 0,5% (meloxicam 15 mg), 1,7% (piroxicam), 1,1% (diclofenac) en 4,6% (naproxen).(13)

Bij een gecombineerd cardiovasculair en gastro-intestinaal risico en gelijktijdig gebruik van 80 mg acetylsalicylzuur per dag toont één studie een voorkeur voor celecoxib met een protonpompremmer boven naproxen met een protonpompremmer.(14)

In de meeste studies geeft naproxen een verminderde kans op cardiovasculaire bijwerkingen.(15-20) Een review concludeert dat naproxen en celecoxib het minst cardiovasculaire bijwerkingen geven en diclofenac het meest.(15,21) In een andere studie gaf piroxicam het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(20)

Acuut nierfalen en bloedarmoede komen bij ouderen vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.

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

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd is 11-15 uur en is bij ouderen (>65 jaar) verlengd (15-17 uur). 99% van naproxen is gebonden aan eiwit. De hoeveelheid ongebonden naproxen is van belang voor effect en bijwerkingen. De ongebonden fractie is significant hoger bij ouderen (0,16 ±0,04 mg/L) dan bij jongeren (0,086 ± 0,021 mg/L) en de klaring van de ongebonden fractie significant lager bij ouderen (213±64 L/h) dan bij jongeren (396 ±155 L/h).(22) Andere studies bevestigen dit.(23-27)

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 gastro-intestinale bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Begin dosering bij ouderen 250-500 mg per dag in 1-2 doses. De zetpil kan eventueel 3x per dag 250 mg gegeven worden. Onderhoudsdosering: 500 mg per dag.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

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.(3) Nierfunctie voorafgaand aan en tijdens de therapie controleren.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Oraal: 1-2 keer per dag; de combinatietablet met gereguleerde afgifte 1-2 keer per dag

Rectaal: 2-3 keer per dag

Bij ouderen wordt aangeraden om zo laag mogelijk te doseren.

Toedieningsvormen:

Tabletten: 250 en 500 mg (Na-zout: 220 en 275 mg);

Maagsapresistente tablet: 250 en 500 mg;

Zetpillen: 250 en 500 mg;

Filmomhulde tabletten (Na-zout): 220, 275 en 550 mg

Combinatietablet (mga) met maagbeschermer: 500 mg naproxen en 20 mg esomeprazol

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

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Naproxen moet zo snel als mogelijk worden gestopt. Naproxen kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt. Gebruik naproxen niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(4,5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor de behandeling met naproxen van artrose of reumatische artritis is een middel groot aantal oude patiënten (>800) bestudeerd in RCT's.(6-8)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 49.614 mannen en 62.198 vrouwen.

≥75 jaar: 28.247 mannen en 50.153 vrouwen.

Naproxen is sinds 1990 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

In drie gepoolde prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, dubbel-blinde, parallelle groepen, werd het effect op artrose van 200 mg celecoxib (n=191; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 68% vrouw), 400 mg celecoxib (n=183; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 64% vrouw) en 1000 mg naproxen (n=206; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met placebo (n=188; gemiddelde leeftijd 74±4; 66% vrouw). Na 2 weken was er een significante verbetering van alle behandelgroepen t.o.v. placebo op het gebied van stijfheid, fysiek functioneren ($p < 0,001$) en kwaliteit van leven. Verder was er na 12 weken in de behandelingsgroepen van 200 mg celecoxib en 1000 mg naproxen een significante verschuiving van de WOMAC score “gemiddeld, ernstig of zeer ernstig” naar “geen of mild” ten opzichte van placebo.(6)

Actief gecontroleerde studies zonder placebo bij ouderen

In een open-label, multicenter RCT werd de effectiviteit en veiligheid van verschillende NSAIDs vergeleken bij ouderen (≥65 jaar). Gedurende een periode van 3 maanden werd de effectiviteit van diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) bij patiënten met artrose of reumatische artritis. Gekeken werd naar de algehele beoordeling van effectiviteit door artsen en patiënten en naar het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren.

Artsen beoordeelden dat 43% van alle behandelingen een verbetering tot gevolg had. Patiënten beoordeelden dat nabumeton effectiever was ($p = 0,003$). De gemiddelde verbetering in het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor diclofenac was 13%, voor nabumeton 15%, naproxen 19%, ibuprofen 18% en voor piroxicam 9,5%. Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering van het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor diclofenac 7%, nabumeton 14%, naproxen 15%, ibuprofen 17% en piroxicam <1%; bij artrose was het effect van nabumeton 16%, ten opzichte van de andere NSAIDs 17,3% gemiddeld.

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

In een dubbelblinde multicenter RCT werd de effectiviteit van 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar waarvan 449 ≥70 jaar; 70% vrouw) vergeleken met 20 mg piroxicam 1x daags (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar waarvan 421 ≥70 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken bij patiënten met artrose. De effectiviteit werd subjectief beoordeeld door de patiënten op de visuele analoge schaal (VAS 0-10 cm)

voor wat betreft pijn in rust, pijn tijdens bewegen, het vermogen om te wandelen en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

De pijn in rust verbeterde met naproxen van 2,7 naar 1,6 (-1,1), pijn tijdens bewegen van 4,96 naar 3,1 (-1,86), bij wandelen van 5,02 naar 3,18 (-1,84) en beperking in dagelijkse activiteiten van 4,5 naar 2,94 (-1,56). Met piroxicam was de pijn tijdens rust na 12 weken afgenomen van 2,88 naar 1,49 punten (-1,4), pijn tijdens bewegen: van 5,03 naar 2,79 (-2,24), het vermogen om te wandelen van 4,94 naar 2,96 (-1,98) en beperking in dagelijkse activiteiten van 4,5 naar 2,72 (-1,78). De verbetering van pijn tijdens rust en beweging was significant beter bij piroxicam ten opzichte van naproxen ($p < 0,05$). De verbetering in alle 4 de parameters was beter voor vrouwen dan voor mannen en er was geen leeftijdseffect waargenomen.(8)

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.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

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 drie gepoolde prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, dubbel-blinde, parallelle groepen, werd het effect van 200 mg celecoxib (n=191; gemiddelde leeftijd 75 ± 4 jaar; 68% vrouw), 400 mg celecoxib (n=183; gemiddelde leeftijd 75 ± 4 jaar; 64% vrouw) en 1000 mg naproxen (n=206; gemiddelde leeftijd 75 ± 4 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met placebo (n=188; gemiddelde leeftijd 74 ± 4 ; 66% vrouw).

Respectievelijk 125 (65,4%), 128 (64,0%), 125 (60,7%) en 92 (48,9%) patiënten rapporteerden ten minste 1 bijwerking. Serieuze bijwerkingen kwamen voor in respectievelijk 7 (3,7%) 200 mg celecoxib, 9 (4,9%) 400 mg celecoxib, 4 (1,9%) 1000 mg naproxen en 8 (4,3%) in de placebogroep. De aard van deze bijwerkingen is niet nader gespecificeerd. De verschillen zijn niet statistisch significant.

Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen voor in resp. 26% (200 mg celecoxib), 20% (400 mg celecoxib), 30% (1000 mg naproxen) en 17% (placebo) van de gevallen. Het percentage GI-bijwerkingen in de twee celecoxibgroepen was niet significant verschillend van placebo. Het verschil tussen 200 mg celecoxib en naproxen was wel significant. Stoppen met de studie door gastro-intestinale bijwerkingen kwam voor in 4,7% (200 mg celecoxib), 3,3% (400 mg celecoxib), 7,8% (1000mg naproxen) en 1,1% (placebo). 200 mg celecoxib en naproxen waren statistisch significant verschillend van placebo ($p < 0,05$) en naproxen was statistisch significant verschillend van 200 mg celecoxib ($p < 0,05$). (6)

In een dubbelblinde multicenter RCT werd de veiligheid van 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar, waarvan 449 \geq 70 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 20 mg piroxicam 1x daags (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar, waarvan 421 \geq 70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. De studie werd gestart met 1 week placebo. Gedurende de placebofase meldde 17,4% van de deelnemers een bijwerking, 10,5% melde een GI-bijwerking. Gedurende de actieve fase meldde 31,4% van de piroxicamgroep een GI-bijwerking en 37,6% van de naproxengroep ($p < 0,05$). Er was geen verschil voor wat betreft sexe en leeftijd. Er was ten minste 1 serieuze GI-bijwerking: piroxicam 0,8% en naproxen 0,9%. Stoppen met de behandeling ten gevolge van een GI-bijwerking: placebo 1,4%; piroxicam 9% en naproxen 10,4%. Bijwerking aan het centrale zenuwstelsel piroxicam 7,7% en naproxen 4,6%. De incidentie van (GI-) bijwerkingen was groter bij vrouwen dan bij mannen ($p < 0,05$) en nam af bij hogere leeftijd bij beide geslachten ($p < 0,05$).⁽⁸⁾

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 geslacht (55% man).

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

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCT's werden ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) behandeld met 1000 mg naproxen (n=1104; leeftijd $72 \pm 0,2$ jaar; 67% vrouw), 2400 mg ibuprofen (n=151; leeftijd $71 \pm 0,4$ jaar; 62% vrouw), 100-150 mg diclofenac (n=2334; leeftijd $72 \pm 0,1$ jaar; 75% vrouw) en 200-400 mg celecoxib (n=5872; leeftijd 72 jaar $\pm 0,1$; 73% vrouw). Respectievelijk 29,4%; 26,5%; 21% en 16,7% van de patiënten had een gastro-intestinale bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren buikpijn, dyspepsie, diarree, constipatie en flatulentie. In respectievelijk 17%; 17%; 12% en 10% van de gevallen was de bijwerking gemiddeld tot ernstig van aard en in resp. 10,3%, 10,6%, 4,9% en 4,8% van de gevallen was dit aanleiding om te stoppen met de medicatie.⁽¹⁰⁾

In een open-label, multicenter RCT werd de veiligheid van naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40mg/dag) gedurende 3 maanden vergeleken bij ouderen (≥ 65 jaar) met artrose en reumatische artritis. Vooral bij hogere doseringen diclofenac (> 200 mg) en ibuprofen (> 2400 mg) werd significant meer buikpijn gemeld in vergelijking met nabumeton, resp. 13%, 8,5% en 4% ($P < 0,05$). Naproxen is niet geassocieerd met een grotere incidentie van verhoogde leverenzymwaarden: naproxen en ibuprofen 0%, in tegenstelling tot andere NSAIDs: diclofenac 3,3%, nabumeton 0,4% en piroxicam 0,8% ($p < 0,04$). Eén met naproxen behandelde patiënt ontwikkelde een ulcus, één patiënt met ibuprofen en één met nabumeton. Een vergelijkbaar percentage stopte de studie in verband met bijwerkingen

gerelateerd aan de behandeling (naproxen 4,7%; diclofenac 4,1%; nabumeton 5%; ibuprofen 4,7%; piroxicam 5,6%).(7)

In een case-control studie werd het risico onderzocht op een maagzweer bij gebruik van verschillende NSAIDs 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 op een maagzweer door NSAIDs 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 NSAIDs 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).(11)

In een observationele database cohortstudie in Ontario Canada onder 1,3 miljoen patiënten ouder dan 66 jaar werd bestudeerd in hoeverre het gebruik van NSAIDs en COX2-remmers was geassocieerd met ziekenhuisopname door een bloeding in de bovenste gastro-intestinale tractus. Cohorts van ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) werden geïdentificeerd die NSAIDs hadden gebruikt, waarvan 32% naproxen, 23% ibuprofen en 20% diclofenac (n=5391; 59% vrouw), diclofenac plus misoprostol (n=5087; 62% vrouw), rofecoxib (n=14.583; 73% vrouw) of celecoxib (n=18.908; 70% vrouw) en vergeleken met een random controlegroep (n=100.000; 55% vrouw). In vergelijking met de controlegroep en gecorrigeerd voor mogelijke co-variabelen was er een significant hoger risico op ziekenhuisopname in verband met een bloeding in de bovenste GI-tractus voor gebruikers van niet selectieve NSAIDs, waaronder naproxen (ARR 4,0; 95% CI 2,3-6,9); diclofenac plus misoprostol (ARR 3,0; 95% CI 1,7-5,6) en rofecoxib (ARR 1,9; 95% CI 1,3-2,8), maar niet voor celecoxib (ARR 1,0; 95% CI 0,7-1,6). Analyse met vergelijkbare cohorts qua leeftijd en geslacht en analyse met weglating van patiënten met een geschiedenis van bloeding aan de bovenste GI-tractus, gaf hetzelfde resultaat.(12)

De veiligheidsdata van 3 prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, dubbel-blinde, parallele groepen klinische trials (n=768) werden gepooled. Gedurende 3 weken werden ouderen behandeld met 200 of 400 mg celecoxib/dag of 1000 mg naproxen/dag of placebo. De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen voor naproxen was significant hoger dan voor 200 mg celecoxib. De incidentie van serieuze bijwerkingen en stopzetten van de studie door bijwerkingen waren vergelijkbaar voor de celecoxib en placebo.(6)

Data van verschillende studies werden geanalyseerd voor het optreden van GI-bijwerkingen. Een vergelijking werd gemaakt tussen 20 mg piroxicam (n=906; gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 294; 69% vrouw), 7,5 mg meloxicam (n=893; gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 299; 70% vrouw), 15 mg meloxicam (n=3282; gemiddelde leeftijd 57 jaar; >65 jaar 1080; 64% vrouw), 100 mg diclofenac sr (n=324; gemiddelde leeftijd 66 jaar; >65 jaar 179; 69% vrouw) en 750-1000 mg naproxen (n=243; gemiddelde leeftijd 56 jaar; >65 jaar 65; % vrouw 71%). Er was een grotere incidentie ernstige GI-bijwerkingen (perforaties, ulcerera en bloedingen) bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van ≤65 jaar.

Het percentage ernstige GI-bijwerkingen was significant lager voor meloxicam 7,5 mg (1,7%), 15 mg (1,7%) dan voor piroxicam (4,9%), diclofenac (4,9%) en naproxen (7,8%). Voor ouderen >65 jaar was de incidentie PUBs respectievelijk 0% (meloxicam

7,5mg), 0,5% (meloxicam 15 mg), 1,7% (piroxicam), 1,1% (diclofenac) en 4,6% (naproxen).(13)

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

In een dubbelblinde, dubbel-dummy, RTC werd onderzocht of oudere artritis patiënten met cardiovasculaire problematiek veilig behandeld konden worden met een COX2 remmer of een NSAID in combinatie met een protonpompremmer na een eerder doorgemaakte maagdarmbloeding ten gevolge van NSAID-gebruik. Gedurende 18 maanden werden oudere patiënten behandeld met 2x daags 100 mg celecoxib plus 1x daags 20 mg esomeprazol (n=256; gemiddelde leeftijd 72,4 ±10,6 jaar; 46% vrouw) of 2x daags 500 mg naproxen plus 1x daags 20 mg esomeprazole (n=256; gemiddelde leeftijd 73±10 jaar; 46% vrouw). Alle patiënten kregen tevens 80 mg acetylsalicylzuur per dag. Gedurende 18 maanden was het percentage terugkerende gastro-intestinale bloedingen voor celecoxib 5,6% (95% CI 3,3-9,2) en voor naproxen 12,3% (95% CI 8,8-17,1) (p=0.008; HR 0,44; 95% CI 0,23-0,82; p=0.010). Het percentage dat stopte met de studie was 8% voor celecoxib en 7% voor naproxen. De auteurs concludeerden dat bij een gecombineerd cardiovasculair en gastro-intestinaal risico de voorkeur uitgaat naar celecoxib plus een protonpompremmer boven naproxen met een protonpompremmer.(14)

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een database cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs en COX2-remmers gerelateerd was aan een verhoogd cardiovasculair risico. In de groep die werd behandeld met naproxen (n=6.130; gemiddelde leeftijd 77±7 jaar; 83% vrouw) was de kans op een ziekenhuisopname met een myocardinfarct (ARR 0.67; 95% CI 0.45-0.98) en op een beroerte (ARR 0,83 (95% CI 0,67-1,04) kleiner ten opzichte van de niet-gebruikers (n=23.532; gemiddelde leeftijd 80±7 jaar; 85% vrouw). Voor diclofenac (n=2673; gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 81% vrouw) was de kans op ziekenhuisopname met een myocardinfarct verhoogd (ARR 1.43; 95% CI 1.01-2.03); voor celecoxib (n=26.366; gemiddelde leeftijd 80±7 jaar; 85% vrouw) was het relatieve risico 0.99; (95% CI 0.87-1.13) en voor ibuprofen (n=7421; gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 81% vrouw) was het relatieve risico 1.02 (95% CI 0.75-1.38). Het risico voor naproxen was dus het laagste en voor diclofenac het hoogste.(15)

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 naproxen werden 10.228 nieuwe gebruikers geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd 78±8 jaar; 83% vrouw). De controlegroep bestond uit 46.558 personen met een gemiddelde leeftijd van 80±7 jaar, 86% vrouw. Voor naproxen was de kans op een cardiovasculaire bijwerking kleiner ten opzichte van de controlegroep (HR 0.79, 95% CI 0.67- 0.93). Van de andere onderzochte middelen (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofen en diclofenac) was alleen het risico voor rofecoxib verhoogd (AHR 1,22; 95% CI 1,14-1,3).(16)

Boven de 80 jaar gaven vooral rofecoxib en ibuprofen een grotere kans op cardiovasculaire bijwerkingen. Bij een hoge bloeddruk gaf vooral rofecoxib een grotere kans op cardiovasculaire bijwerkingen, voor naproxen was deze kans kleiner. 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 vermindert de kans en ook diclofenac, maar deze laatste is niet significant. Naproxen geeft een vermindering van de kans op cardiovasculaire bijwerkingen in aanwezigheid van chronische obstructieve longziekte.(16)

In een RCT werden 444 patiënten (gemiddelde leeftijd 62 ± 10 jaar; 54% vrouw) met artrose (92%) of RA (8%) met een verhoogde kans op coronaire hartziekte behandeld met 100-200 mg celecoxib 2x daags, 600-800 mg ibuprofen 3x daags of 375-500 mg naproxen 2x daags. Het percentage patiënten met een normale baseline bloeddruk die hoge bloeddruk ontwikkelden (SBP ≥ 130 en/of DBP ≥ 80 mm Hg) was 10% voor celecoxib, 23% voor ibuprofen en 19% voor naproxen.(17)

Het mogelijke verband tussen het gebruik van NSAIDs en het risico op een beroerte werd onderzocht in een bevolkingsonderzoek gedaan, waarbij van 7.636 personen zonder beroerte tussen 1991 en 1993 werd bijgehouden of ze tussen 1993 en 2004 een beroerte hadden gekregen. Dit werd gekoppeld aan de gebruikte medicatie (database apotheek). 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. 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 gebruikers van niet-selectieve NSAIDs was het risico op een herseninfarct verhoogd (HR 1,72; 95% CI 1,22-5,95) en ook voor gebruikers van COX2-remmers (HR 2,75; 95% CI 1,28-5,95), maar het risico was niet verhoogd voor gebruikers van COX1-selectieve NSAIDs zoals indometacine (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). Voor diclofenac (HR 1,6; 95% CI 1,0-2,57), ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]) en celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) was er een verhoogd risico (>1), maar dit was niet significant.(18)

Door middel van een nested case cohort studie, werd het relatieve aanvullende risico bepaald van verschillende factoren die naast NSAID-gebruik bijdragen aan het optreden van ziekenhuisopnamen met een acuut myocardinfarct; hieronder waren hoge bloeddruk, bestaande coronaire hartziekte, een eerder doorgemaakt myocardinfarct of het gelijktijdig gebruik van lage dosis aspirine. Het cohort bestond uit 233.816 ouderen (gemiddelde leeftijd 78 6 jaar; 49% vrouw), inclusief 21.256 gevallen van ziekenhuisopname met een acuut myocardinfarct.

Voor naproxen is gekeken naar het aanvullende risico van hoge bloeddruk, hier is een sub-additief effect RERI -0,49 (95% CI -0,97. -0,02).(19)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder naproxen, 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-morbiditeit (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); piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk: 1,90; 1,01-3,59; 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), nabumeton (OR 1,07; 0,81-1,43; respectievelijk: 11,14 (0,67-184,24); meloxicam (OR 0,99; 0,91-1,09; respectievelijk: 0,95; 0,43-2,07) en celecoxib (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06).

Piroxicam had het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van herhaald hartfalen en ook een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(20)

Samenvatting cardiovasculair risico:

In de meeste studies geeft naproxen een verminderde kans op cardiovasculaire bijwerkingen.(15-20)

Een review concludeert dat naproxen en celecoxib de minste cardiovasculaire bijwerkingen geven en diclofenac het meest.(21)

In een andere studie gaf piroxicam het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(20)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.

Acuut nierfalen en bloedarmoede 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 (0,0-1%) dorst, wazig zien, hartkloppingen. Zelden (0,01-0,1%) droge mond, cognitieve dysfunctie, verminderd concentratievermogen.

Delier: nee

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: nee

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: hypotensie is gemeld, de frequentie is onbekend.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) zuurbranden, misselijkheid, maagpijn, buikpijn; soms (0,1-1%): dyspepsie, diarree, braken, ulcus pepticum, bloedverlies uit het maagdarmkanaal, stomatitis (zelden ulceratief); zelden (0,01-0,1%) maagdarmp perforatie, niet-peptische ulcera, verergering van colitis ulcerosa of M. Crohn, oesofagitis, hematemesis, pancreatitis, keelirritatie, verminderde eetlust.

Hemostase: vaak (1-10%): verminderde trombocytenaggregatie, verlengde bloedingstijd; zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) hartkloppingen.

Ook zijn gemeld: hartfalen, hypertensie, tachycardie, vasculitis, de frequentie is onbekend.

Sommige NSAID's (vooral bij langdurig gebruik en in hoge doses) zijn in verband gebracht met iets meer kans op arteriële trombose; met naproxen (in doseringen tot 1000 mg/dag) is daarop minder kans, maar enig risico kan niet worden uitgesloten.(2)

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename kans op bloedingen en gastro-intestinale complicaties

Bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia is er meer kans op bloedingen.

Bij gelijktijdig gebruik met SSRI's, trombocytenaggregatieremmers en vitamine K-antagonisten of corticosteroïden neemt de kans op gastro-intestinale complicaties toe (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig); overweeg combinatie met een maagbeschermer. Bij combinatie met een bisfosfonaat neemt de kans op beschadiging van het maagslijmvlies toe.

Vermijd gelijktijdig gebruik met andere NSAID's, inclusief COX-2-remmers en hoge dosis acetylsalicylzuur.

Afname effect door naproxen

Combinatie met laag gedoseerd acetylsalicylzuur langer dan 1 dag, kan het effect daarvan op de bloedplaatjesactiviteit remmen, tot enkele dagen na staken van de naproxen.

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

Geen NSAID toepassen binnen 8-12 dagen na toediening van mifeproston, omdat door een NSAID de werking van mifeproston kan afnemen.

Toename effect door naproxen

Naproxen kan de plasmaconcentraties verhogen van lithium en zidovudine.

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

De nefrotoxiciteit van ciclosporine, en mogelijk ook van tacrolimus, kan worden versterkt.

Bij een gestoorde nierfunctie (bv. bij gedehydrateerde patiënten of ouderen) kan door de combinatie met een RAAS-remmer de nierfunctie verder achteruitgaan. Zorg voor voldoende hydratatie en overweeg periodieke controle van de nierfunctie.

Volg bij combinatie met sulfonamide of een sulfonylureumderivaat de patiënt, om te bepalen of dosisverlaging nodig is.

Andere interacties

Maagsapresistente tabletten kunnen langere tijd in de maag achterblijven. Gebruik van natriumbicarbonaat (zuiveringszout) kan het plotseling vrijkomen van de gecumuleerde dosis veroorzaken. De omhulde tablet niet toepassen tijdens behandeling met antacida of histamine-2-remmers zoals ranitidine.(2)

Bij combinatie met colestyramine de naproxen minstens een uur voor, of vier tot zes uur na de colestyramine innemen.

Naproxen kan interfereren met testen voor de functie van de bijnierschors of bepaling van 5-OH-indolazijnzuur in de urine. Onderbreek de behandeling met naproxen 48 uur van tevoren.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Naproxen is contra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum (actief of in de anamnese), maag-darmbloedingen (actief of in de anamnese), maag-darmperforatie, gastritis;
- actieve colitis ulcerosa of M. Crohn;
- cerebrovasculaire of andere bloedingen;
- hemorragische diathese;
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- ernstige nierinsufficiëntie;
- ernstig hartfalen;
- hemorroïden of predispositie tot rectaal bloedverlies (zetspillen).

Farmacokinetiek

Naproxen (arylpropionzuurderivaat) remt de prostaglandinesynthese. Heeft een analgetische, antiflogistische en antipyretische werking. Naproxen remt ook de trombocytenaggregatie. Pijnstillende werking: na 1 uur. Werkingsduur: veelal 7-12 uur.

De halfwaardetijd van naproxen bedraagt 11-15 uur en lijkt bij ouderen iets verlengd. De ongebonden fractie van naproxen is bij ouderen verhoogd. Aangezien deze is gerelateerd aan het farmacologische en toxische effect, wordt geadviseerd om bij ouderen te starten met de laagste dosering.(22-27)

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

De farmacokinetiek van een enkele dosis naproxen (375 mg) werd vergeleken tussen oudere mannen (n=10; gemiddelde leeftijd 71±4 jaar) en jongere mannen (n=10; gemiddelde leeftijd 29± 6 jaar). Na een enkele dosis was de klaring/biobeschikbaarheid (Cl/F) significant kleiner bij ouderen dan bij jongere mannen (respectievelijk 0,318 ±0,078 L/h en 0,416 ±0,061 L/h).(22)

De farmacokinetiek van een enkele dosis 1000 mg naproxen werd vergeleken bij ouderen met reuma (aantal, leeftijd en geslacht onbekend) en zeven gezonde jong volwassenen (aantal, geslacht en leeftijd onbekend). Er waren geen significante verschillen in de piek serumconcentratie, T_{max}, AUC, volume distributie, halfwaardetijd en totale klaring.(23)

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

Er zijn verschillende farmacokinetische studies uitgevoerd met gezonde ouderen (totaal n=35, mannen) en ouderen met artrose (n=91; ≥80 jaar; 90% vrouw). 99% van de naproxen wordt gebonden. De ongebonden fractie die van belang is voor de werkzaamheid is hoger bij ouderen, terwijl de klaring lager is (voor details zie uitgebreide samenvattingen van de studies hieronder).

De farmacokinetiek van multiple doses (6 dagen 375 mg b.d.) werd vergeleken tussen oudere mannen (n=10; gemiddelde leeftijd 71 ±4 jaar) en jongere mannen (n=10; gemiddelde leeftijd 29 ± 6 jaar). De ongebonden fractie is significant hoger bij ouderen (0,16±0,04 mg/L) dan bij jongere mannen (0,086± 0,021 mg/L) en de klaring van de ongebonden fractie significant lager bij ouderen (213±64 L/h) dan bij jongere mannen (396 ±155 L/h). In steady state was het distributievolume bij ouderen (3882±1804 L) minder dan de helft van dat bij de jongere volwassenen (9215±4402 L). Bij ouderen was er meer fluctuatie in plasmaconcentratie tussen de toedieningsmomenten (respectievelijk 0,28±0,163 en 0,194±0,158 ml). In beide groepen (ouderen en jongere mannen) was er een verhoogde klaring en volume distributie na multiple doses (steady state) in vergelijking met één enkele dosis. Dit duidt op accumulatie van naproxen na meerdere doseringen, waarschijnlijk veroorzaakt door verminderde eiwit-binding bij de hogere plasmaconcentraties.(22)

De farmacokinetiek van 375 en 750 mg naproxen b.d. werd bestudeerd in 25 gezonde mannelijke ouderen (leeftijd 65-74 jaar) en vergeleken met 23 jonge mannen (leeftijd 19-32 jaar). Na inname van 15 doses (over een periode van 7,5 dagen) werd de plasmaconcentratie van naproxen gemeten (0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 en 24 uur na de laatste dosis). De halfwaardetijd voor beide doseringen was significant verlengd bij oudere mannen (p<0,01); voor 375 mg naproxen was de halfwaardetijd 16,9±0,4 voor oudere mannen en 13,4±0,5 voor jonge mannen en voor 750 mg naproxen 15,3±0,4 voor oude mannen en 12,2±0,4 voor jonge mannen. Bij de lage dosis bereikt 77% van de oudere mannen T_{max} na 4 uur (in plaats van na 2 uur) en bij de hoge dosis is dit 67%. Bij de jonge mannen is dit respectievelijk 45 en 42%. Voor oudere mannen duurt het dus langer om T_{max} te bereiken dan bij jonge mannen (p=0,052).(23)

De farmacokinetiek van 500 mg naproxen b.d. werd bij steady state (na 4 weken) vergeleken bij ouderen met reuma (aantal, leeftijd en geslacht onbekend) en zeven gezonde jong volwassenen (aantal, geslacht en leeftijd onbekend). De mediane totale naproxen concentratie was 50,5 mcg/L bij ouderen en 62,7 mcg/L bij de jong

volwassenen ($p=0,08$); de ongebonden concentratie was respectievelijk 58 mcg/L en 44 mcg/L ($p=0,06$). Er was een significante omgekeerde correlatie tussen serum albumine en de vrije fractie naproxen ($R=-0,58$; $p=0,01$). De hepatische extractie ratio van naproxen was relatief laag en geschat werd dat de intrinsieke klaring bij ouderen was verminderd met 37% ten opzichte van jong volwassenen.(24)

De farmacokinetiek werd aan het eind van een periode van 21 dagen van 500 mg naproxen b.d. onderzocht in 13 oudere personen met artrose (gemiddelde leeftijd 84 ± 4 jaar; 92% vrouw) en 9 volwassenen met artrose (gemiddelde leeftijd 54 ± 11 jaar; 56% vrouw). De studie werd gestart met 16 oudere patiënten waarvan er 2 de studie voortijdig beëindigden in verband met problemen met bloedafname en 1 persoon stopte voortijdig de studie in verband met oedeem en huiduitslag. Bloed werd afgenomen op dag 19, 20 en 21 vlak voor de ochtenddosering en op dag 21 na 1,5, 3, 6, 9, 12, 24, 48 en 72 uur na de laatste dosering. De gemiddelde serum concentratie vlak voor de ochtenddosering was $60,1 \pm 18,8$ mcg/L bij ouderen en $43,3 \pm 5,8$ mcg/L bij volwassenen. De AUC(0-24), genormaliseerd voor lichaamsgewicht, was significant hoger in ouderen ($9,1$ vs. $5,4$ mcg/mL hr kg; $p \leq 0,02$). Dit kwam omdat de klaring in ouderen verminderd was ten opzichte van de controle (315 vs. 628 ml/hr). Het percentage eiwitbinding was gelijk in beide groepen (99,8%), maar de vrije concentratie naproxen was significant hoger in ouderen dan in de controle (141 vs. 90 ng/ml).(25)

De plasmaconcentratie naproxen (750 mg/dag) werd iedere 4 weken gemeten over een periode van 12 weken bij artrose patiënten ($n=629$; 69% vrouw; leeftijd tussen 50 en 80 jaar) 3 en 12 uur na toediening van de dosering. De plasmaconcentratie naproxen was significant hoger bij ouderen en bij vrouwen ten opzichte van mannen. Voor oudere (≥ 80 jaar) mannen ($n=8$) en vrouwen ($n=54$) lag de plasmaconcentratie respectievelijk 20 en 30% hoger in vergelijking met volwassen mannen (≤ 50 jaar; $n=11$). (26)

De farmacokinetiek werd bestudeerd na meerdere doseringen 500 mg naproxen b.d. bij 6 oudere patiënten (leeftijd 73 ± 3 jaar, 50% vrouw) en 8 gezonde mannen (leeftijd 24 ± 3 jaar). Zowel de maximale serum concentratie als de AUC[0-12] waren kleiner bij ouderen in vergelijking met de jonge mannen. De totale klaringstijd was significant verlengd bij de ouderen ($0,75 \pm 0,2$ l/h versus $0,56 \pm 0,05$ l/h) en het distributievolume per lichaamsgewicht was groter ($0,17 \pm 0,15$ l/kg versus $0,11 \pm 0,01$ l/kg). Hoewel 99% van de naproxen eiwit-gebonden is, werd bij ouderen een concentratie afhankelijke grotere fractie ongebonden naproxen gevonden. Dit kan mogelijk verklaard worden door een lagere concentratie serum albumine en een verminderde klaring van de ongebonden naproxen bij ouderen (281 ± 96 L/h) in vergelijking met jong volwassenen (713 ± 164 L/h).(27)

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

Nee.

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?

Het gebruik van NSAID's door ouderen heeft een verhoogd risico op bijwerkingen met name (soms fatale) maagdarmbloeding en perforatie. Heeft u eerder maagdarmproblemen (met name bij ouderen) gehad, dan moet u elk ongebruikelijk maagdarmsymptoom (met name bloeding) melden, vooral aan het begin van de behandeling. U moet de behandeling stoppen wanneer u een maagdarmbloeding of maagzweer krijgt.

Ouderen vanaf 65 jaar: niet meer dan 2 tabletten per 24 uur innemen.

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [naproxen](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [naproxen](#).
3. Ephorrapport [NSAIDs](#).
4. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
5. [STOP criteria](#).
6. 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.
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. Husby G, Holme I, Rugstad HE, Herland OB, Giercksky K-E. A double-blind multicentre trial of piroxicam and naproxen in osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1986, 5, 84-91.
9. 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.
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. 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.
12. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC en Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325: 1-6.
13. Distel M, Mueller C, Bluhmki E and Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J of Rheumatology* 1996; 35 (suppl 1): 68-77.
14. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10087): 2375-2382.
15. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H en Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal

- antiinflammatory drugs. High risk subgroups and time course of risk. *Arthritis & Rheumatism* 2006 May; 54 (5): 1378-1389.
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. 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.
 18. 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.
 19. Bally M, Nadeau L en Brophy JM. Studying additive interaction in a healthcare database: Case study of NSAIDs, cardiovascular profiles, and acute myocardial infarction. 2018; *PLoS ONE* 13(8): 1-15.
 20. 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.
 21. Harirforoosh S, Waheed Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2013;5:1821-1847.
 22. Upton RA, Williams RL, Kelly J, Jones RM. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:207-214.
 23. 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.
 24. Cohen A, Basch C. Steady state pharmacokinetics of naproxen in young and elderly healthy volunteers. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:7-11.
 25. McVerry RM, Lethbridge J, Martin N et al. Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:463-468.
 26. 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.
 27. 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.