

Consensusvergadering

25 november 2004

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Het doelmatig gebruik van
niet-steroïdale anti-
inflammatoire farmaca

Promotor

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELLY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV-INAMI)

Deskundige: G.HANS, I. RAVELINGIEN en R. WESTHOVENS

Leden: P. CHEVALIER, Ch. de GALOCSY, B. DE SCHUITENEER, I. JANSSENS, E. MONTESI, H. PROESMANS, F. RAEMAN, J-Y. REGINSTER, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, M. VAN DRIEL en J. VOISEY

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Bibliografiegroep

Projekt Farmaka - Gent

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

25 NOVEMBER 2004

Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Projekt Farmaka – Gent, in samenwerking met Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain – Bruxelles), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “Consensusvergaderingen”:

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Inge Decock (huisarts)
Francis Heller (specialist)
Greet Lambert (specialist)
Elide Montesi (huisarts) Vice-Voorzitter
Frank Raeman (specialist) Voorzitter
Anne Vanwelde (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Kristel De Gauquier
Luc Hutsebaut

Vertegenwoordigers apothekers

Paul Bruyneel
Chantal Leirs

Vertegenwoordiger paramedici

Yves Dedecker
Greet Esselens

Vertegenwoordiger publiek

Lies De Caluwé

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes
André De Swaef

Inleiding

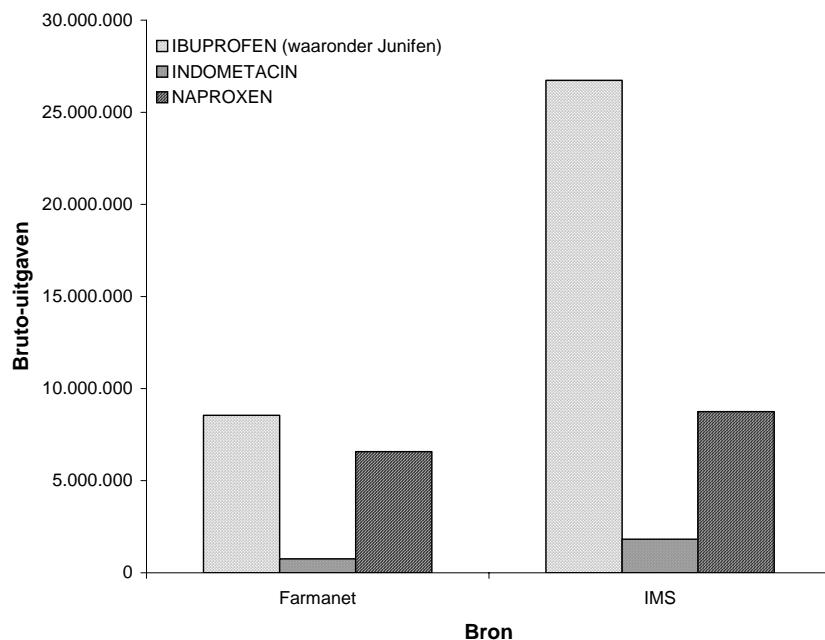
Op donderdag 25 november 2004 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van NSAI.

De beslissing om deze conferentie te organiseren werd genomen in tempore non suspecto...maar de recente gebeurtenissen (wereldwijde terugtrekking van rofecoxib (Vioxx[®])) geven een afdoende verantwoording voor deze keuze en verhogen het belang van de jurybesluiten.

De NSAI worden voorgeschreven voor zeer veel indicaties.

Ze worden niet enkel gebruikt bij reumatologische aandoeningen en trauma's maar ook bij de behandeling van acute en chronische pijn, bij peri-operatieve pijn, bij gynaecologische aandoeningen en in de stomatologie, zelfs bij NKO.

Daarbij komt nog dat het gebruik van NSAI niet enkel beperkt is tot de voorgeschreven geneesmiddelen aangezien verschillende van de oudere NSAI ook als OTC producten verkocht worden en bijgevolg aan controle ontsnappen.



Figuur 1: vergelijking tussen de bruto-omzet teruggevonden in de Farmanet-gegevens en de IMS-gegevens (De Swaef 2004)

De neveneffecten van de NSAI zijn goed gekend binnen de geneeskunde, hetzelfde geldt voor het risico op interacties met andere geneesmiddelen, in het bijzonder met anti-hypertensiva en anticoagulantia.

Als men dan nog weet de NSAI vooral gebruikt worden bij de oudste bevolkingsgroepen die in veel gevallen eveneens behandeld worden voor cardiovasculaire problemen en vaak zeer veel geneesmiddelen gebruiken, begrijpt men dat het NSAI-gebruik een probleem voor de volksgezondheid kan beteken.

Het verschijnen van de COX-2 remmers, een nieuwe klasse van NSAI met een meer selectief werkingsmechanisme zorgde voor de nodige geestdrift bij de artsen en de patiënten.

Deze moleculen beloofden blijkbaar dat patiënten konden genieten van veiliger NSAI.

De wereldwijde terugtrekking in 2004 van Vioxx lijkt die kritische geesten die zonder deze beslissing reeds opriepen tot de nodige voorzichtigheid ten opzichte van deze nieuwe moleculen, gelijk te geven.

De vragen waarop de jury getracht heeft te antwoorden, kunnen als volgt samengevat worden:
Hoe kunnen NSAï voor patiënten met pijn best voorgeschreven worden rekening houdend met de nevenwerkingen en de interacties?
Hebben de COX-2 remmers werkelijk een meerwaarde ten opzichte van de klassieke NSAï?
Daarnaast heeft de jury zich ook gebogen over de vergoedingsvoorwaarden en de OTC verkoop van NSAï.

De jury heeft in zijn besluiten rekening gehouden met uiteenzettingen van deskundigen over de actuele kennis in verband met de vragen en de resultaten van het onderzoek van de bibliografiegroep (resultaten die grotendeels op de COX-2 remmers sloegen).

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie ¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 25 november 2004. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten, andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de deskundigen.

Niveau van bewijskracht III: Opniefs van deskundigen gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van deskundigen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1: Reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans

- Wat is de plaats van de niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAI), met inbegrip van de selectieve remmers van het cyclo-oxygenase-2 (COX-2 remmers), in de huidige behandelingsstrategie van reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans?
- Wat is de relatie met de "disease-modifying antirheumatic drugs" (DMARD) en corticosteroiden?

Vraag 2: artrose en jicht

- Wat is de plaats van de NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, in de huidige behandelingsstrategie van artrose en jicht?
- Wat is de plaats van de niet-farmacologische behandeling?

Vraag 3: Peri-operatieve pijn

- Wat is de plaats van de NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, in de multimodale behandeling van peri-operatieve pijn?
- Wat is de evidentie van het theoretisch model?

Vraag 4: Fibromyalgie

- Wat is de plaats van de NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, in de huidige behandelingsstrategie van fibromyalgie?

Vraag 5: Acute en chronische pijn, met inbegrip van lage rugpijn

- Wat is de plaats van de NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, in de huidige behandelingsstrategie van acute en chronische pijn, met inbegrip van lage rugpijn?

Vraag 6: Gastro-intestinale nevenwerkingen

- Is er een intrinsiek verschil tussen de NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, onderling wat de gastro-intestinale nevenwerkingen betreft?
- Wat zijn aan de patiënt gebonden risicofactoren om bij gebruik van NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers, gastro-intestinale verwickelingen te ontwikkelen?
- Wat is de optimale strategie om een patiënt met een verhoogd risicoprofiel te behandelen met anti-inflammatoire middelen?

Vraag 7: Geneesmiddeleninteracties en andere neveneffecten van NSAI

- Is er een verschil in neveneffecten, meer bepaald cardio-vasculaire, tussen NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers?
- Wat is het risicoprofiel voor deze neveneffecten?
- Wat zijn de klinisch meest relevante interacties met NSAI, met inbegrip van de COX-2 remmers?
- Wat is de veiligheid bij bepaalde populaties: kinderen en bejaarden?

Vraag 8: Algemeen

- Is er een plaats voor NSAI, met inbegrip van COX-2 remmers, in de vrije verkoop (OTC)?
- Is het actuele vergoedingssysteem adequaat?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

ACE	Angiotensine Conversie Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ADRAC	Australian Adverse Drug Reaction Bulletin
ADVANTAGE	Assessment of Difference between Vioxx And Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMI	Acuut Myocard Infarct
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASA	Acetylsalicylic Acid
CI	Confidence Interval
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
COX-1	Cyclo-Oxygenase 1
COX-2	Cyclo-Oxygenase 2
CVA	CardioVasculaire Aandoening
CZS	Centraal ZenuwStelsel
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro Intestinal
JAMA	Journal of the American Medical Association
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MIMOSA	Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NNT	Number Needed to Treat
NSAI	Niet-Steroïdale Anti-Inflammatoire farmaca
OTC	Over The Counter
PPI	Proton Pump Inhibitor
PG	Prostaglandines
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGI ₂	Prostaglandine I ₂
SSMG	Société Scientifique de Médecine Générale
SSRI	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TNF- α	Tumor Necrose Factor – alfa
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Relatief Risico
VAS	Visueel Analoge Schaal
VIGOR	Vioxx Gastro-intestinal Outcomes Study
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 25 november 2004 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans

1.1. Wat is de plaats van de NSAï, DMARD's en corticosteroïden in de huidige behandelingsstrategie van reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans?

Er dient eerst een onderscheid gemaakt te worden tussen de beide soorten reumatische aandoeningen om deze vraag te beantwoorden.

Gezien bij reumatoïde artritis-patiënten de basisbehandeling de meest belangrijke is (Landewe 2002), kan meestal reeds enkele maanden (3-6 maanden) na de start van de basistherapie (DMARD's) de behandeling met NSAï worden afgebouwd en/of gestaakt.

NSAï hebben een plaats in de symptomatische behandeling van reumatoïde artritis. Zij zijn voornamelijk van belang bij de opstart van de basisbehandeling en bij sommige patiënten waar dit nodig is.

Bij ernstige vormen van reumatoïde artritis, met moeilijke of zeer trage reactie op een ingestelde DMARD-behandeling, kan op tijdelijke basis een beperkte corticotherapie gerechtvaardigd zijn, hetzij in een perorale, hetzij in een intra-articulaire vorm.

Er moet hoe dan ook steeds gestreefd worden naar een afbouw van de corticosteroïdenbehandeling.

Wanneer de TNF- α behandeling in beschouwing wordt genomen (Maini 2004), verandert de plaats van de NSAï in de huidige behandeling van reumatoïde artritis praktisch niet. Afbouw moet mogelijk zijn zo gauw de TNF- α behandeling aanslaat.

Een zelfde basisbehandeling is er bij patiënten met spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) niet aanwezig. (Khan 2002)

De plaats van de NSAï is bij deze reumatische aandoening veel prominenter. (Dougados 2002)

Hun pijnstillend effect vergemakkelijkt bovendien de dagelijkse oefentherapie.

Het lijkt paradoxaal dat de wetgever indertijd een verzekeringstegemoetkoming heeft voorzien voor de behandeling met de COX-2 remmers bij reumatoïde artritis en niet bij spondylitis ankylosans. Er moet wel rekening gehouden worden met het gegeven dat er bij spondylitis ankylosans vrijwel geen studies met COX-2 remmers als behandelingswijze zijn uitgevoerd. (Dougados 2001)

Bij patiënten met spondylitis ankylosans is er een zeer drastisch verschil tussen behandelingsmogelijkheid al dan niet met TNF- α remming. Met TNF- α is een snelle afbouw van het gebruik van NSAï zeker mogelijk. (Braun 2003)

Indien een patiënt met spondylitis ankylosans niet in aanmerking komt, volgens de geldende criteria, voor behandeling met TNF- α , blijft de plaats van de moleculen binnen de groep van de NSAï medicatie, bijzonder belangrijk. De corticosteroïden hebben bij SA eigenlijk geen plaats verworven in de behandelingsstrategie.

Tabel 1. Aanpak van reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans

Behandeling	Vroege Diagnose Vroege en agressieve behandeling Symptomatisch / DMARD / Biologisch Kinesitherapie Algemene aanpak, zorgprogramma's
Reumatoïde artritis	Spondylitis ankylosans
Symptomatische behandeling NSAï corticosteroïden analgetica	Symptomatische behandeling NSAï (corticosteroïden) (analgetica)
Klassieke DMARD methotrexaat sulfasalazine leflunomide	Klassieke DMARD (sulfasalazine)
Anti-TNF infiximab etanercept adalimumab	Anti-TNF infiximab etanercept

(De Keyser 2004)

1.2. Wat is de plaats van de COX-2 remmers?

Meerdere studies hebben bij reumatoïde artritis een significant beter therapeutisch effect aangetoond ten opzichte van placebo, en dit zowel voor celecoxib (Simon 1998), etoricoxib (Collantes 2002), rofecoxib (Geusens 2002) en valdecoxib (Bensen 2002).

De niveaus van bewijskracht voor deze studies zijn eerder **niveau I a** dan **niveau I b** (enkel etoricoxib – Collantes 2002 en Matsumoto 2002).

Bij reumatoïde artritis hebben meerdere studies een vergelijkbaar therapeutisch effect aangetoond van de COX-2 remmers ten opzichte van meerdere niet-selectieve NSAï zoals diclofenac (Simon 1999), ibuprofen en naproxen (Emery 1999) in een correcte dosis.

Bij spondylitis ankylosans is er één RCT uitgevoerd met celecoxib ten opzichte van placebo met een duidelijk beter effect voor celecoxib. (Dougados 2001) (**niveau I b**)

Er is slechts één studie met celecoxib uitgevoerd ten opzichte van ketoprofen. Er is geen verschil in werkzaamheid en bijwerkingen tussen de twee groepen. (Dougados 2001) (**niveau I b**)

Daarom is het in de huidige stand van zaken onmogelijk de plaats van de COX-2 remmers te bepalen in de behandeling van spondylitis ankylosans.

De veiligheid van deze geneesmiddelen wordt later besproken.

2. Artrose en jicht

2.1. Wat is de plaats van de NSAï in de huidige behandelingsstrategie van artrose en jicht?

Traditioneel wordt artrose beschouwd als een mechanisch gewrichtslijden, met af en toe periodes van bijkomende inflammatie of opstoten van “itis” op “ose”. Er bestaan zeer veel verschillende klinische vormen van artrose waaronder zeer agressieve vormen.

De eerste keuze in de medicamenteuze behandeling van artrose is paracetamol. (Pendleton 2000; Jordan 2003; Zhang W)

Pas in een tweede fase zal gebruik gemaakt worden van NSAï in de behandeling van artrose bij patiënten die niet antwoorden op het gebruik van paracetamol in adequate dosis. (Pendleton 2000; Jordan 2003; Zhang W)

Erg belangrijk is het advies van het **Eular Standing Committee** (Pendleton 2000) in verband met artrosebehandeling waarbij rekening gehouden wordt met:

- risicofactoren voor het betrokken gewricht, zoals obesitas, fysieke activiteit, enz.
- algemene risicofactoren zoals leeftijd, co-morbiditeit, polyfarmacie
- intensiteit van de pijn en belangrijkheid van het functieverlies
- tekenen van inflammatie
- locatie en graad van anatomische schade.

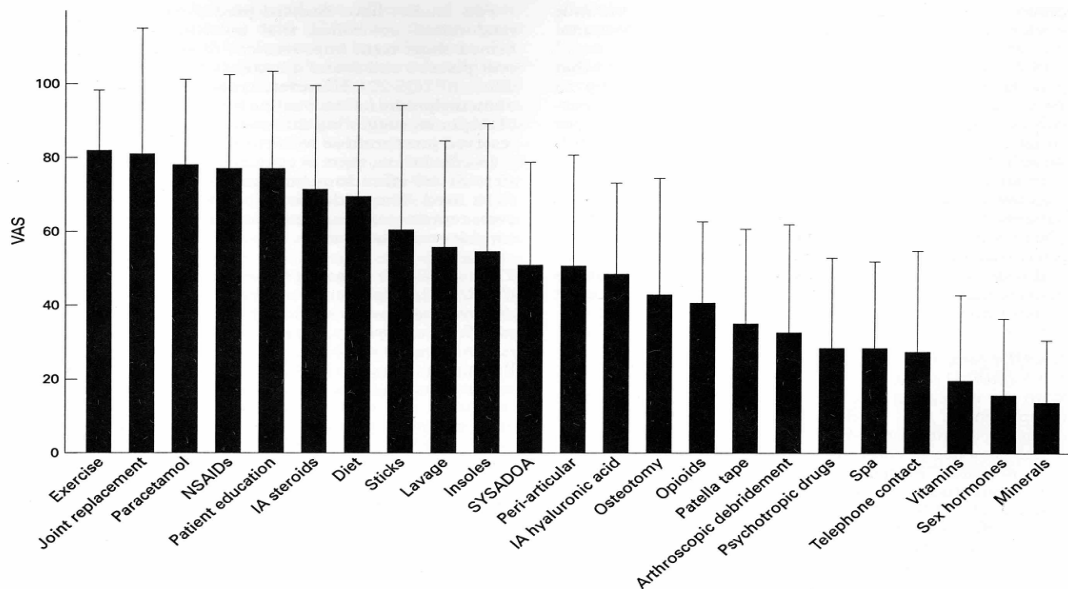
Jicht is een kristalartropathie die veroorzaakt wordt door neerslag van urinezuurkristallen in het gewrichtskraakbeen.

In de behandeling van jicht hebben de NSAï een zeer prominente plaats gezien de nood aan een forse tot zeer forse anti-ontstekingsbehandeling. Ook colchicine heeft een plaats bij acute jichtaanvallen (**niveau III**).

2.2. Wat is de plaats van de niet-farmacologische behandeling?

Zoals blijkt uit een zeer uitgebreide Eular studie zijn er 23 verschillende therapeutisch mogelijke artrose behandelingen in beeld gebracht. (Jordan 2003)

Een groep van deskundigen heeft deze 23 therapeutische mogelijkheden beoordeeld en gerangschikt naar hun therapeutische waarde, hierin in een tweede fase gevolgd door 20.000 gezondheidswerkers.



Figuur 2: beoordeling van diverse therapeutische modaliteiten voor de behandeling van gonartrose. De deskundigen gaven hun aanvaardbaarheid van de methode in bepaalde gevallen van gonartrose door op een VA Schaal. Gemiddelden en 1 standaardafwijking op deze 'aanvaardbaarheid' werden weergegeven.

(Verbruggen 2004)

Farmacotherapie is niet de enige behandelingswijze. In volgorde van ingeschatte therapeutische efficiëntie scoorde op de eerste vijf plaatsen de volgende behandelingen: oefeningen, totale prothese, paracetamol, NSA, patiëntopvoeding.

Bij jicht is er maar één niet-farmacologische behandeling die zinvol is, namelijk de koude applicatie op het gewricht.

2.3. Wat is de plaats van de COX-2 remmers?

Verskillende studies werden uitgevoerd met de moleculen celecoxib (Bensen 1999), rofecoxib (Day 2000), etoricoxib (Gottesdiener 2002) en valdecoxib (Kivitz 2002) ten opzichte van placebo bij de behandeling van artrose. Steeds wordt er een significant effect van de verschillende COX-2 remmers aangetoond ten opzichte van placebo. (**niveau I a – I b**, fifty-fifty).

Meerdere goed uitgevoerde studies (Bensen 1999; Day 2000; Gottesdiener 2002; Kivitz 2002) hebben een vergelijkbaar effect aangetoond van een behandeling met dezelfde COX-2 remmers ten opzichte van de klassieke NSA bij artrose. (**niveau I a – I b**, fifty-fifty).

Bij jichtbehandeling zijn er geen RCT gevonden die een vergelijking maken met placebo in de behandeling van deze aandoening.

Tegenover andere NSA zijn er twee RCT gepubliceerd die het therapeutisch effect onderzoeken van etoricoxib ten opzichte van indometacine bij een acute jichtaanval. (Schumacher 2002, Rubin 2004) (**niveau I a**). Er kon geen verschil tussen de twee moleculen worden aangetoond.

De bijwerkingen worden verder besproken.

3. Peri-operatieve pijn

3.1. Inflammatoire pijn ten gevolge van een heelkundige ingreep

Inflammatoire pijn ten gevolge van een heelkundige ingreep wordt gekenmerkt door een belangrijke verlaging van de detectiedrempel voor pijn.

Primaire hyperalgesie wordt veroorzaakt door een oversecretie van inflammatoire mediators en cytokines die op hun beurt de sensitiviteit verhogen van (hoge drempel) nociceptoren in de uiteinden van de perifere afferente zenuwen. Dit syndroom wordt beschreven door de term "perifere sensitivatie". Secundaire hyperalgesie is het gevolg van een verandering in de excitatiedrempel van neuronen in de dorsale hoorn en wordt beschreven door middel van de term "centrale sensitivatie". Deze centrale sensitivatie wordt veroorzaakt door een langere aanwezigheid van hevige pijn.

3.2. Belang van bestrijding van peri-operatieve pijn

Peri-operatieve pijn is een acuut pijnsyndroom en kan ontaarden in een chronisch pijnsyndroom. Algemeen wordt aangenomen dat dit gemiddeld geldt voor 10 à 15% van de gevallen, maar afhankelijk van het soort ingreep kan dit percentage sterk oplopen. Daarnaast heeft (acute) pijn ook uitgesproken pathofysiologische effecten op vele orgaansystemen die kan leiden tot een sterk verhoogde incidentie van myocard-ischemie, atelectase en slechte wondheling. Belangrijke en/of langdurige pijnklachten zijn dan ook bijzonder schadelijk bij ouderen met onderliggende aandoeningen zoals ischemische cardiale aandoeningen, hypertensie en onderliggend (eventueel subklinisch) renaal lijden. Effectieve bestrijding van postoperatieve pijn geeft niet enkel aanleiding tot een verbetering van de tevredenheid van de patiënt maar kan tevens aanleiding geven tot een verminderde morbiditeit en mortaliteit (Scott 1988; Yeager 1987). Uit verschillende studies is gebleken dat pijn een van de belangrijkste oorzaken is voor vertraagd ontslag uit het ziekenhuis.

3.3. Pijnbestrijdingstechnieken

Bij het bestrijden van peri-operatieve pijn kan worden beroep gedaan op zowel multimodale als pre-emptieve analgesie.

3.3.1. Pre-emptieve Analgesie

Pre-emptieve analgesie is een antinociceptieve behandeling die gericht is op de preventie van het tot stand komen van een gewijzigde centrale verwerking (centrale sensitivatie) van afferente input welke afkomstig is uit lichaamszones die een beschadiging en/of trauma opliepen. Deze definitie bevat twee belangrijke en essentiële elementen (Kissin, 2000).

- ten eerste is hierbij het tot stand brengen van een adequate analgesie van primordiaal belang.
- het tweede essentiële onderdeel van de huidige definitie van pre-emptieve analgesie bestaat in de noodzaak van een volledige inhibitie van de vrijzetting van inflammatoire mediators én de totale blokkering van nociceptieve input tot ver in de postoperatieve periode

Pre-emptieve analgesie door middel van NSAï heeft als voornaamste doel de analgetische behandeling te onderhouden en te verlengen tot ver in de postoperatieve inflammatoire fase. Niet-selectieve NSAï hebben via de inhibitie van COX-gemedieerde vrijzetting van prostaglandines een invloed op de perifere sensitivatie. Dit resulteert in een vermindering van de secundaire hyperalgesie. Vervolgens gaat dit aanleiding geven tot een vermindering van de afferente nociceptieve input naar het ruggenmerg wat zal resulteren in een verminderde expressie van NMDA. Hierdoor zal de ontwikkeling van centrale sensitivatie afgeremd worden.

3.3.2. Multimodale analgesie

Multimodale analgesie verwijst naar het gebruik van twee of meer analgetica (polyfarmacie) gedurende de pré-, per- en post-operatieve periode. Combinatie van diverse analgetica met een verschillend werkingsmechanisme resulteert immers in een additief of synergistisch analgetisch effect. Dit laat het gebruik van lagere dosissen van elk van de gebruikte analgetica toe, wat natuurlijk op zijn beurt zal resulteren in een vermindering van (eventuele) neveneffecten (oa. nausea, braken, sedatie, postoperatieve ileus). De multimodale analgetische aanpak combineert diverse analgetica, zoals opioïden, anti-flogistica, paracetamol, locale anesthetica, clonidine en NMDA-antagonisten, die elk een duidelijk verschillend aangrijpingspunt hebben op de nociceptieve pijntransmissie. Het bekomen analgetisch resultaat van een combinatie van dergelijke farmaca is superieur aan de toediening van elk product op zich, wat deze aanpak klinisch bijzonder interessant maakt.

3.4. Resultaten van het klinische onderzoek - Conclusies

Algemeen

- 1) Incorporatie van antiflogistica in het pijnbestrijdingschema geeft in vele gevallen (doch niet altijd!) aanleiding tot een vermindering van de postoperatieve pijnklachten resulterend in een lager verbruik van andere (opioïd) analgetica (? 30% dosisvermindering over de verschillende studies wat niet automatisch leidt tot een vermindering met 30% van de bijwerkingen);
- 2) Het is op basis van de huidige gegevens nog uitermate onduidelijk op welk moment, in welke dosis én gedurende welke periode dergelijke antiflogistica toegediend dienen te worden om een maximaal analgetisch effect te bekomen. Op basis van de wetenschappelijke literatuur kan vooropgesteld worden dat dergelijke antiflogistica niet enkel pre-operatief toegediend dienen te worden doch ook herhaaldelijk postoperatief (gedurende enkele dagen?) om maximale analgetische effectiviteit te bekomen;
- 3) De optimale incorporatie van niet-selectieve NSAï in het peri-operatieve pijnbeleid wordt echter in belangrijke mate gehinderd door de interferenties van dergelijke farmaca op onder andere stolling, wondheling en nierfunctie. Bovendien zijn er weinig niet-selectieve NSAï in intraveneuze vorm beschikbaar (geen perorale toediening mogelijk onmiddellijk postoperatief, intramusculaire toediening gehinderd door redistributie van bloedstroom).

Betreffende COX-2 remmers

- 1) De analgetische effectiviteit en bijwerkingenprofiel van een éénmalige toediening van COX-2 remmers is beter dan opioïd-bevattende analgetica, maar is vergelijkbaar met de effectiviteit en bijwerkingen van niet-selectieve NSAï.
- 2) Rofecoxib 50mg en parecoxib 40mg vertonen een equipotente analgetische activiteit in vergelijking met de niet-selectieve NSAï bij de bestrijding van postoperatieve pijn na mineure en majeure heelkundige ingrepen. Alleen na tandheelkundige ingrepen is het aangetoond dat de selectieve COX-2 remmers een langduriger analgetisch effect hebben dan de 'klassieke' NSAï ibuprofen en ketorolac. Rofecoxib 50mg vertoont een meer uitgesproken analgetisch effect dan celecoxib 200 mg.
- 3) De selectieve COX-2 remmers vertonen een meer uitgesproken analgetisch effect dan placebo in de behandeling van postoperatieve pijnsyndromen. Echter, in vergelijking met de niet-selectieve NSAï vertonen de COX-2 remmers in veruit de meeste studies géén significant verschil voor wat betreft de bereikte analgetische effectiviteit;
- 4) Met betrekking tot de incidentie/ernst van bijwerkingen vertonen de selectieve COX-2 remmers veelal géén voordeel ten opzichte van de niet-selectieve 'klassieke' NSAï. Gebruik van selectieve COX-2 remmers geeft, wanneer onderzocht, evenmin aanleiding tot een significante vermindering van de duur van de ziekenhuisopname. Bij parecoxib / valdecoxib worden er meer sternale wondinfecties gezien na coronaire arteriële bypasschirurgie in vergelijking met de controlegroep (Ott 2003). Hierover is verder onderzoek nodig.

3.5. Klinische toepasbaarheid

De antinociceptieve behandeling dient te leiden om een volledige en voldoende lange blokkade van schadelijke impulsen naar het centraal zenuwstelsel te bekomen (elke afferente stimulus die het CZS toch nog kan bereiken, kan immers centrale sensitisatie uitlokken!) (pre-emptief). Dit voorkomt de evolutie van de acute pijn naar een chronische vorm. Hierbij is het waarschijnlijk noodzakelijk om verscheidene analgetische agentia toe te dienen aan de patiënt via verschillende technieken (oraal, iv, im, epiduraal, spinaal of via plexusblokkade).

Elk analgeticum dient op een verschillende locatie in de pijngeleiding in te grijpen. In het bijzonder zullen antiflogistica de sensitisatie van perifere nociceptoren onderdrukken.

4. Fibromyalgie

4.1. Wat is de plaats van de NSAï, met inbegrip van de COX-2 remmers in de huidige behandelingsstrategie van fibromyalgie?

Er is geen plaats of wetenschappelijke evidentie voor de systematische toepassing van anti-inflammatoire farmaca, met inbegrip van de COX-2 remmers als eerste behandelingsstrategie voor fibromyalgie omwille van de onderstaande argumenten (niveau II en III).

De aard van de pathofysiologie: fibromyalgie wordt beschouwd als een hypersensitiviteitssyndroom omwille van stoornissen in de pijncontrole ter hoogte van het centrale zenuwstelsel. Het is een fluctuerende complexe aandoening (omwille van de mogelijke interactie tussen somatische en psychologische factoren o.a. vermoeidheid, slaapstoornissen en ochtendstijfheid), gekenmerkt door diffuse musculo-skeletale drukpijn (die gedurende minstens 6 maanden aanwezig is) zonder evidentie voor een onderliggende weefselbeschadiging of een inflammatoir proces (Masquelier 2004).

Het synthese-rapport van Chevalier P. en Van Driel M. (RIZIV 2004) besluit dat er tot nu toe geen RCT zijn uitgevoerd die de effectiviteit of de veiligheid van het gebruik van de “selectieve” anti-inflammatoire farmaca, met name de COX-2 remmers celecoxib, (rofecoxib), etoricoxib en valdecoxib aantonen (en dus geen vergelijking met placebo noch met andere anti-inflammatoire farmaca). In deze synthesesetext wordt geen informatie gegeven over RCT waarin het gebruik van de klassieke anti-inflammatoire farmaca wordt toegepast.

Dr. Etienne Masquelier beschrijft echter 5 RCT (met een studieduur tussen 3 en 6 weken) die de effectiviteit onderzoeken van de klassieke NSAï's ibuprofen (tot 4x 600 mg/dag), naproxen (500 mg 2x/dag), tenoxicam en tiaprofeenzuur in de behandeling van fibromyalgie (placebo-gecontroleerd en in vergelijking met combinatietherapie). Uit deze studies blijkt dat de effectiviteit van deze ontstekingsremmers enkel is aangetoond in combinatie met andere medicatie (antidepressiva, sedativa of anxiolytica) en dat de resultaten van deze studie met voorzichtigheid dienen benaderd te worden omwille van de gebrekkige methodologie van deze studies, niet rekening houdend met de criteria voor fibromyalgie van de ACR en het belangrijke placebo-effect (Masquelier 2004).

Het Washington State Department of Labor and Industries (1999) vermeldt in een richtlijn dat er geen plaats is voor het gebruik van NSAï in de behandeling van fibromyalgie. (RIZIV 2004, bijlage 2)

Uit de literatuur blijkt nochtans dat ontstekingsremmers regelmatig tot dagelijks gebruikt worden voor pijncontrole door patiënten met fibromyalgie op hun vraag of op advies van de arts zonder dat het voordeel ervan wordt aangetoond of waarbij het therapeutisch voordeel verondersteld wordt op basis van het langdurig gebruik ervan. (Masquelier 2004)

In bepaalde en duidelijk omschreven gevallen is er een plaats voor de beperkte toepassing van anti-inflammatoire farmaca bij fibromyalgie maar geïntegreerd in een totale behandelingsaanpak (niveau III).

Het gebruik van NSAï dient bij voorkeur voor een korte behandelingsduur te gebeuren (ongeveer 1 week) en te worden voorbehouden in het geval van:

- een bijkomend inflammatoir letsel (b.v. bursitis, synovitis)
- geassocieerde pijnaanvallen (b.v. dysmenorroe, migraine)
- weefselbeschadiging door trauma of chirurgie

In het geval van fluctuaties van de pijnsymptomen dient ter evaluatie opnieuw eerst een klinisch onderzoek te gebeuren en niet onmiddellijk gestart te worden met een behandeling met NSAï. Een verergering van de klachten betekent niet steeds het optreden van een bijkomende weefselbeschadiging zoals in bijvoorbeeld één van de voornoemde indicaties. Het gebruik van ontstekingsremmers wordt afgeraden in het geval van stress-geïnduceerde pijnaanvallen. Er dient dan in de eerste plaats aan een alternatieve medicamenteuze behandeling met spierontspanners of relaxatietherapie gedacht te worden (Masquelier 2004).

Conclusie (op basis van Masquelier 2004) (niveau III)

De behandeling van fibromyalgie is bij voorkeur holistisch en interdisciplinair (samenwerking tussen arts, verpleegkundige, psycholoog, kinesitherapeut,...) en gericht op readaptatie in plaats van op symptoomcontrole alleen (vermijden van polifarmacie) met als doelstelling het verhogen van de functionaliteit en de levenskwaliteit.

Er is in de eerste plaats nood aan opvoeding, informatie en geruststelling van de patiënt. Inzicht geven in de mogelijke beïnvloedende of uitlokkende factoren van fibromyalgie, de fluctuaties ervan en de afwezigheid van een ernstige of maligne onderliggende pathologie is van groot belang naar de patiënt toe. Belangrijk is de persoon als geheel, mét zijn klachten en diens omgeving met respect te benaderen (er is geen sprake van inbeelding bij de patiënt). Er dient zo veel mogelijk functioneel gericht behandeld te worden (bijv. aanpassing omgeving) en zo weinig mogelijk symptoomgericht (bijv. langdurig, ongegrond gebruik van ontstekingsremmers). Indien dit wel gebeurd is de medicamenteuze basisoptie voor de behandeling van fibromyalgie het antidepressivum amitriptyline met eventueel aanvullend perifeer- of centraal werkende pijnmedicatie.

Een mogelijke ingangspoort voor de behandeling is het aanleren van stress-beheersingstechnieken of relaxatietherapie. Tenslotte dient er ook gewerkt te worden aan een begeleiding voor sociale en professionele integratie en het verhogen van inzicht in de pathologie ter preventie van "herval" of terugkerende pijn aanvallen.

De jury meent echter dat er duidelijk nood is aan verder onderzoek naar de beïnvloedende factoren van dit syndroom om de plaats van de NSAï hierin te verduidelijken.

5. Acute en chronische pijn, met inbegrip van lage rugpijn

5.1. Wat is de plaats van de NSAï, met inbegrip van de COX-2 remmers, in de huidige behandelingsstrategie van acute en chronische pijn, met inbegrip van lage rugpijn?

Opmerking: vermits de bibliografiegroep niet gevraagd werd de studies in verband met de niet-selectieve NSAï te weerhouden in haar onderzoek, beschouwt de jury een aantal studies belangrijk bij de bespreking van dit onderwerp.

Het niveau van bewijskracht van de aanbevelingen werd niet onderzocht door de bibliografiegroep. De aanbevelingen zijn up-to-date en werden opgesteld door internationaal of nationaal erkende wetenschappelijke verenigingen of door instellingen die een onderzoeksmethodologie toepassen en van de voornoemde EBM aanbevelingen.

5.1.1. NSAï en acute pijn

Het voorschrijven van NSAï behoort tot de eerste trap van de WHO, maar ze hebben ook hun nut bij de ondersteuning van een behandeling met opioïden (Jacobi 2002).

5.1.1.1. Acute lagerugpijn

Uit verschillende studies blijkt dat de spontane evolutie meestal goed verloopt en een meerderheid van de patiënten binnen de maand terug aan het werk is. De behandeling moet er op gericht zijn om de fysieke activiteit zo snel mogelijk te hervatten.

Een meta-analyse uit de Cochrane-library (Van Tulder 2004) heeft 51 RCT besproken waarvan 31% van uitstekende kwaliteit met een totaal van 6057 patiënten. Deze analyse toont aan dat er een significant verschil is in de werkzaamheid van NSAï ten opzichte van placebo. In vergelijking met paracetamol zijn er tegenstrijdige gegevens voor de NSAï. Een onderlinge vergelijking van de NSAï toont aan dat hun werkzaamheid gelijkaardig is (**niveau I a**).

De verschillende aanbevelingen bevestigen de werkzaamheid van de NSAï met inbegrip van ASA in vermindering van de symptomen tijdens de acute fase. Ook paracetamol heeft dezelfde werkzaamheid maar geeft minder bijwerkingen. Spierrelaxantia worden beter verdragen dan de NSAï maar zijn minder werkzaam hoewel nog steeds beter dan placebo.

Een behandeling met NSAï moet in de tijd beperkt worden.

Inspuitingen blijken geen bijkomend voordeel te hebben (Nelemans 2004).

Er werden geen RCT weerhouden die de werkzaamheid van COX-2 remmers bij acute lage rugpijn met placebo vergelijken.

Er werden geen RCT weerhouden die de werkzaamheid van andere NSAï bij acute lage rugpijn met placebo vergelijken.

Voorbeeld van aanbevelingen:

WVVH (2002): algemene lagerugpijn.

Paracetamol in regelmatige dosissen is de eerste keuze. Indien paracetamol niet voldoet, kan er een NSAï in de tweede lijn voorgeschreven worden, alleen of in combinatie.

De verschillende NSAï hebben dezelfde werkzaamheid in de vermindering van algemene lage rugpijn. Paracetamol met een lage dosis opioïd (paracetamol + codeïne) is een werkzaam alternatief indien paracetamol en NSAï onvoldoende verlichting bieden (Consensusconferentie, overzicht van andere publicaties dan RCT)

5.1.1.2. Nekpijn

Deze kan musculair (torticolis), discaal of traumatisch (whiplash) zijn.

De NSAï zijn nuttig tijdens de acute fase en gelijkaardig aan paracetamol. Zij zijn niet werkzaam bij een aantasting van de zenuwwortel.

5.1.1.3. Acute schouderpijn

Eén studie, opgezet door één farmaceutisch bedrijf, heeft de werkzaamheid en de bijwerkingen van meloxicam en piroxicam onderzocht. De werkzaamheid is vergelijkbaar en piroxicam wordt beter verdragen.

Er zijn geen RCT gevonden die de werkzaam van COX-2 remmers vergelijken met placebo.

Een studie heeft een gelijkwaardige werkzaamheid tussen celecoxib en naproxen aangetoond. (Bertin 2003)

Voorbeeld van aanbevelingen:

American Academy of orthopaedic surgeons (AAOS). Clinical guideline on shoulder pain, 2001. 23 p. (130 referenties)

Tennisschouder (tendinitis): NSAï worden verdragen.

Frozen shoulder: NSAï en analgetica zijn nuttig voor het verminderen van de pijn. Analgetica ingenomen voor het begin van een therapie vergemakkelijken het oefenen.

Artrose van het gleno-humerale gewricht: de aanvankelijke behandeling bestaat uit het wijzigen van de activiteit, NSAï en kinesitherapie om beweging en kracht te behouden, zonder het probleem te verergeren.

5.1.1.4. Andere musculo-skeletale pijnen

Paracetamol in afdoende dosis is het vaakst werkzaam en geeft minder bijwerkingen dan de NSAï.

De beschikbare gegevens ondersteunen de huidige aanbevelingen om in de eerste plaats paracetamol te gebruiken in combinatie met een niet medicamenteuze aanpak.

De systematische onderzoeken tonen geen belangrijke verschillen aan tussen de verschillende anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Er zijn geen bewijzen dat ze doeltreffender zijn dan de eenvoudige analgetica (Gotzsche 2000).

Voorbeeld van aanbevelingen:

Tannenbaum H., Davis P. Russell A. et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian Medical association Journal 1996; 155:77-88

Aanbevelingen voor het langdurig gebruik van NSAï in eerstelijns gezondheidszorg:

- Vermijd langdurig gebruik van NSAï waar mogelijk, in bijzonder bij patiënten met een hoog risico (RCT placebo – gecontroleerd)
- Als het enige doel pijncontrole is, dan zijn analgetica en lokale maatregelen veiliger dan NSAï (case-control studies)
- Indien toch NSAï worden gebruikt bij hoog risico patiënten, zijn NSAï die zwakke remmers zijn van COX-2 eventueel veiliger. (Consensus van de deelnemers).

Epicondylitis

1. NHG – standaard epicondylitis .2001

Geef zo nodig symptomatische pijnstilling: paracetamol, bij onvoldoende effect vervangen door een NSAï.

2. Assenfelt W., Green S., Buchbinder R. Et al. Tennis elbow. Clinical evidence 2003; issue 10.

Orale NSAï: een systematische review vond beperkte bewijzen van verbetering in pijn en functie met een oraal NSAï ten opzichte van placebo.

Enkeldistortie

Goudswaard A., Thomas S. van den Bosch W., et al. NHG standaard enkeldistortie. Huisarts wet 1989;32:182-5.

Schrijf desgewenst voor enkele dagen paracetamol voor. Het voorschrijven van NSAï wordt ontraden i.v.m. de kans op bijwerkingen en omdat uit onderzoek is gebleken dat deze het beloop na een inversietrauma niet in positieve zin beïnvloeden.

5.1.1.5. Traumata

Traumata geven aanleiding tot een inflammatoire reactie door aantasting van weefsel, wat het gebruik van NSAï rechtvaardigt.

Hun gebruik wordt in de literatuur aangeraden net zoals dat van analgetica.

Een overzicht van de literatuur uitgaande van 150 studies met een groot aantal patiënten die een trauma hadden aan de weke delen van de enkel, toonde aan dat de NSAï de hersteltijd verminderden en tot minder pijnlijke symptomen leidden.

Mobilisatie is de voornaamste behandeling (Ogilvie-Harris 1995).

Er werden geen RCT gevonden die de werkzaamheid van COX-2 remmers vergelijken ten opzichte van placebo.

Eén RCT vergeleek de voordelen van celecoxib ten opzichte van naproxen bij een acuut enkeltrauma. De werkzaamheid was gelijkaardig in beide groepen.(Petrella 2004).

In een studie werd de werkzaamheid gemeten na 5 uur van een éénmalige toediening van 200 mg celecoxib, 400 mg celecoxib of ibuprofen. De auteurs vonden geen verschillen.

Voordbeeld van aanbevelingen:

Enkeldistortie

Goudswaard A., Thomas S. van den Bosch W., et al. NHG standaard enkeldistortie. Huisarts wet 1989;32:182-5.

Schrijf desgewenst voor enkele dagen paracetamol voor. Het voorschrijven van NSAï wordt ontraden i.v.m. de kans op bijwerkingen en omdat uit onderzoek is gebleken dat deze het beloop na een inversietrauma niet in positieve zin beïnvloeden.

5.1.1.6. Migraine

Het gebruik van NSAï in de behandeling van migraine werd gevalideerd in de literatuur.

Voor crisissen worden verschillende therapeutische strategieën aanbevolen.

Naargelang het geval worden niet-specifieke (analgetica en NSAï) of specifieke (triptanen, ergotaminetartraat) behandelingen aanbevolen. Indien de patiënt baat heeft bij niet specifieke behandelingen wordt aangeraden deze niet te wijzigen.

De patiënt moet beginnen met NSAï en een triptan achter de hand houden indien een NSAï geen verlichting brengt binnen de twee uur.

Indien de patiënt baat heeft bij de specifieke behandelingen moeten deze evenmin aangepast worden indien de inname van ergotamine verlichting brengt.

Indien dit niet het geval is, moet een triptan voorgeschreven worden.

Bij spanningshoofdpijn is er geen plaats voor NSAï.

Voorbeeld van aanbevelingen:

1. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant: aspects cliniques et économiques. Recommandations. Octobre 2002. (ANAES)

Behandeling van de crisis:

- de volgende NSAï: naproxen, ibuprofen, ketoprofen en diclofenac
- ASA in monotherapie of in associatie met metoclopramide
- paracetamol in monotherapie

Er wordt verduidelijkt dat de patiënt moet beginnen met de inname van een NSAï en een triptan achter de hand moet houden als de NSAï niet binnen de twee uur verlichting brengen.

Basisbehandeling: Natrium-naproxen

2. Shroeder B., AAPF/ASIM release guidelines on the management and prevention of migraines . American Family Physician 2003, March 15.

3. Snow V., Weiss K., Wall E., Mottur-Pilson C. Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137:840-52 (121 références)

Bij de meeste migrainepatiënten zijn NSAï de eerste keuze. Voor volgende middelen bestaan, tot op heden, de meeste bewijzen qua werkzaamheid: ASA, ibuprofen, natrium-naproxen, tolfenamezuur (niet in België in de handel) en de combinatie van paracetamol, ASA en cafeïne. Er zijn bewijzen om enkel paracetamol te gebruiken.

5.1.1.7. Menstruatiestoornissen

Vrouwen met menstruatiestoornissen hebben een hogere prostaglandineconcentratie in de uterus.

De remmende werking van NSAï op prostaglandines doet vermoeden dat zij kunnen helpen bij deze indicatie.

Een meta-analyse uit de Cochrane-library herneemt alle RCT in verband met het gebruik van NSAï bij primaire menstruatiestoornissen en dit in vergelijking met placebo, paracetamol of elkaar.

NSAï blijken meer werkzaam te zijn bij de behandeling van pijn dan placebo.

De vergelijking met paracetamol of met elkaar toont geen superioriteit van het ene of het andere product aan. De auteurs besluiten dat alle NSAï even werkzaam zijn in de behandeling van primaire menstruatiestoornissen. (Marjoribanks 2004).

Drie RCT vermelden een belangrijke vermindering van de pijn, acht uur na de toediening van etoricoxib (Malmstrom 2003), valdecoxib (Daniels 2002) en van rofecoxib (Morrison 1999) ten opzichte van placebo. (**niveau I a**)

Drie RCT tonen een gelijkaardige werkzaamheid aan, acht uur na toediening van naproxen, etoricoxib (Malmstrom 2003) en van rofecoxib (Morrison 2003). (**niveau I a**)

5.1.1.8. Nierkoliek

De NSAï blijken werkzaam te zijn bij pijn veroorzaakt door nierkoliek.

Deze vraagt een onmiddellijke interventie.

Een meta-analyse uit de Cochrane-library herneemt 20 RCT die de voordelen en de nadelen van NSAï en opioïden onderzoeken bij de behandeling van pijn bij nierkoliek.

Het meest gebruikte opioïd was pethidine.

De resultaten bevestigen de werkzaamheid van beide therapeutische groepen (Holdgate 2004).

Eén RCT heeft de intensiteit van de pijn onderzocht 30 minuten na de toediening van een oplostablet piroxicam en een IM-injectie van diclofenac. Uit deze studie blijkt dan de werkzaamheid dezelfde is (Supervia 1998).

Voorbeeld van aanbevelingen:

Consensusconferentie van de Franstalige vereniging voor urgentiegeneeskunde. Behandeling van nierkoliek bij volwassenen opgenomen in een spoedgevallendienst. (Op de webstek van het ANAES):

- de intraveneuze toedieningsweg verdient de voorkeur bij de behandeling.
- als er geen tegenindicaties zijn, een NSAï voorschrijven.
- voorschrijven van een morfineachtig analgeticum in associatie met een NSAï van bij het begin van ernstige pijn.
- bij contra-indicaties voor NSAï en bij intense pijn, in de eerste plaats een morfineachtig analgeticum voorschrijven.

5.1.1.9. Rhino-faryngeale aandoeningen

De werkzaamheid van celecoxib werd vergeleken met deze van diclofenac in de symptomatische behandeling van virale faryngitis in een RCT. Er is een significant verschil in het verzachten van de pijn bij het slikken. (Weckx 2002).

Er werd geen RCT gevonden die de werkzaamheid van de COX-2 remmers vergelijkt met placebo bij patiënten met een acute infectie.

5.1.2. NSAï en chronische pijn

5.1.2.1. Chronische lage rugpijn

De verschillende aanbevelingen leggen de nadruk op fysieke revalidatie en gedragswijzigingen met het oog op "coping".

Het behandelen van de pijn is de eerste prioriteit, hier hebben de NSAï een plaats, met hetzelfde belang als analgetica en dit altijd voor korte perioden.

Etoricoxib (Birbara 2003) en rofecoxib zorgen voor een betere verlichting van de pijn dan placebo. (**niveau I b**) Deze studies zijn echter van korte duur (4 en 12 weken).

Er zijn geen RCT gevonden die de werkzaamheid van COX-2 remmers vergelijken met andere NSAï.

Voorbeeld van aanbevelingen:

ANAES. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. Décembre 2000.

Paracetamol kan gebruikt worden hoewel er geen studies bestaan die het analgetisch effect bij deze indicatie aantonen (professioneel akkoord).

De werkzaamheid van de NSAï is niet onderzocht bij chronische lage rugpijn.

Ze kunnen in een anti-inflammatoire dosis voorgeschreven worden bij patiënten met chronische lage rugpijn met analgesie als doel.

5.1.2.2. Neuropatische pijn

De aanbevolen therapeutica bij neuropatische pijn zijn vooral de tricyclische antidepressiva en de anticonvulsiva. Hun werkzaamheid is erkend bij diabetische neuropathie en bij post-herpes pijnen. Ook opioïden zijn werkzaam zij het in mindere mate.

NSAï kunnen voorgeschreven worden als er een inflammatoire component is en dit gedurende een korte periode.

Bij complexe regionale pijnlijke syndromen, is er geen specifieke indicatie gekend in de literatuur.

5.1.2.3. Chronische niet-bacteriële prostatitis

In een studie werd geen effect op de pijn vastgesteld na 6 maanden bij toediening van rofecoxib. (Nickel 2003) (**niveau I b**)

6. Gastro-intestinale bijwerkingen

6.1. Algemeen in combinatie met vraag 1: is er een intrinsiek verschil tussen de NSAï, met inbegrip van de COX-2 remmers, onderling wat de gastro-intestinale bijwerkingen betreft?

Enkele RCT suggereren een beter gastro-intestinaal veiligheidsprofiel voor de COX-2 selectieve NSAï ten opzichte van de klassieke NSAï, meer bepaald voor de moleculen celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib en lumiracoxib. **Niveau I b** voor de meeste studies ten opzichte van klassieke NSAï die opgenomen zijn in het literatuurrapport (alleen voor rofecoxib is er eenmaal **niveau I a** voor vergelijking ten opzichte van ibuprofen).

Te noteren valt dat het literatuuroverzicht geen studies vermeldt voor parecoxib.

De Target-studie (lumiracoxib) toont een significant voordeel voor het optreden van gastro-intestinale complicaties van lumiracoxib in vergelijking met niet-selectieve NSAï. (RIZIV 2004, p. 24) (**niveau I a**)

Alhoewel er in de literatuur enige polemiek is ontstaan over de methodologische aspecten van sommige COX-2 studies, lijken er toch argumenten om te besluiten dat deze groep NSAï een beter gastro-intestinaal veiligheidsprofiel heeft dan de klassieke NSAï.

Het aantal endoscopische ulcera daalt met ongeveer 75 %, en – belangrijker – het aantal ulcuscomplicaties lijkt te dalen met ongeveer 45 %. (Hiele 2004) (**niveau III**)

Een kritische analyse van deze studies en hun resultaten, laat echter wel een paar opmerkingen en vragen onbeantwoord.

1) In de twee grote studies (CLASS met celecoxib en VIGOR met rofecoxib) - en dit is te betreuren - blijken niet alle data correct gepubliceerd.

Zo vermeldt een FDA-rapport over het volledige verloop van de CLASS studie dat er voor celecoxib meer andere ernstige bijwerkingen optraden en dat de later in de studie opgetreden gastro-intestinale complicaties het positieve effect van celecoxib tijdens de eerste 6 maanden te niet doen.

De CLASS-studie was inderdaad het samenvoegen van de twee studies met een duur van 12 tot 15 maanden, de publicatie in JAMA betrof enkel de eerste 6 maanden.

Alle verwikkelingen in verband met gastroduodenale ulcera kwamen in de celecoxib groep pas voor na 6 maanden. Op het einde van de studie was er geen significant verschil meer voor de gastroduodenale veiligheid tussen de groepen (celecoxib 2x400 mg versus ibuprofen 3x800 mg versus diclofenac 2x75 mg) (RR 0,83; CI 95% 0,46-1,5).

Er waren eveneens, over de ganse duur van de studie, belangrijke ernstige bijwerkingen in de celecoxib groep (RR 1,22-1,47). (Chevalier 2004) (**niveau III**)

Een ander gelijkaardig rapport verscheen in verband met de VIGOR studie: het FDA meldde dat het totaal aantal *ernstige* incidenten hoger was in de rofecoxibgroep, wat in de oorspronkelijke publicatie niet was vermeld.

Ook hier was de originele publicatie onvolledig.

De volledige gegevens, verspreid door de FDA, toonden meer belangrijke incidenten aan (vooral cardiovasculair en gastro-intestinaal, maar ook fracturen, trauma's en verergering van reumatoïde artritis) in de rofecoxibgroep dan in de naproxengroep (21% meer). (Chevalier 2004) (**niveau III**)

2) De meeste studies, behalve CLASS, VIGOR en TARGET, blijken volgens deskundigen over onvoldoende statistische kracht te beschikken om een verschil te kunnen aantonen met andere NSAï.

De beschikbare studies met etoricoxib, parecoxib en valdecoxib waren van korte duur en vermeldden geen klinische criteria. Er kan geen besluit getrokken worden over de gastro-intestinale veiligheid van deze moleculen. (Chevalier 2004) (**niveau III**)

3) In een begeleidend commentaar bij de TARGET-studie wijzen Topol en Falk erop dat inderdaad een maagsparend effect van lumiracoxib wordt gevonden bij patiënten die geen ASA gebruiken, maar dat de NNT hoog is, namelijk 139 (per jaar).

Evenals in eerdere studies is er geen maagsparend effect bij ASA-gebruikers. Rekening houdend met de negatieve effecten op andere organen (de leverfunctie en de cardiovasculaire uitkomst) besluiten zij dat de winst ten opzichte van de schade weinig overtuigend is. Bij patiënten die ASA gebruiken is er volgens hen geen enkel argument om lumiracoxib voor te schrijven. (RIZIV 2004, p. 25) **(niveau III)**

4) Hoewel RCT positieve effecten kunnen aantonen voor de globale groep (en de niet-ASA-gebruikers), is er voldoende evidentie om aan te nemen dat de groep patiënten die ASA gebruikt, geen baat heeft bij het gebruik van COX-2 selectieve NSAï ten opzichte van de klassieke NSAï.

In verband met celecoxib (CLASS): in de groep van ASA-gebruikers was er geen significant verschil. (Chevalier 2004) **(niveau I b)**

In verband met rofecoxib (ADVANTAGE): in de groep die eveneens ASA namen was het verschil niet langer significant. (Chevalier 2004) **(niveau I b)**

In verband met lumiracoxib (TARGET): maar er was geen significant verschil bij patiënten die tegelijkertijd ASA nemen. (Chevalier 2004) **(niveau I b)**

De jury beveelt dan ook een herziening aan van de terugbetalingsmodaliteiten in geval van gelijktijdig gebruik van een COX-2 selectieve NSAï en ASA.

5) We noteren bovendien ook dat de meeste studies een positief effect aantonen op ulcera die *endoscopisch* worden vastgesteld.

Men kan zich daarbij de vraag stellen of dit klinisch (steeds) belangrijk is.

Een endoscopische laesie is veel minder zeldzaam dan een ulcuscomplicatie waardoor men met relatief weinig patiënten al verschillen kan aantonen.

Maar de relevantie van de gevonden verschillen staat ter discussie.

Er is geen duidelijke relatie tussen een endoscopisch beeld en klinische symptomen of de GI complicaties. En uiteindelijk is de belangrijkste vraag of er met COX-2 selectieve NSAï minder symptomatische ulcera of 'complicaties' zijn. (Van Driel 2004) **(niveau III)**

Omgekeerd hebben niet alle patiënten met klachten, ulcera.

Anderzijds presenteren zij zich soms met een ernstige complicatie, bijv. een acute bloeding.

Daar niet altijd de *ernstige* bijwerkingen vermeld of getoetst werden, kan men zich afvragen of dit (in sommige studies) een invloed zou gehad hebben op de definitieve resultaten.

Enkele studies vermelden wel klinische symptomen al dan niet endoscopisch bevestigd. Het aantal van deze studies is echter wel zeer klein en de resultaten zijn niet altijd in het voordeel van de COX-2 selectieve NSAï.

6) Wat in verband met de *hepatische* toxiciteit (cf. lumiracoxib en nimesulide) en *lage* digestieve toxiciteit? Een uitspraak hierover is echter niet mogelijk op basis van de gegevens uit de beschikbare literatuur.

7) De studies qua gastro-intestinale veiligheid gebeurden alleen bij patiënten met osteo-artrose en/of reumatoïde artritis. Er kunnen dus moeilijk conclusies getrokken worden in verband met de veiligheid in andere aandoeningen.

8) De leeftijd van de patiënten is niet altijd duidelijk. Globaal betreft het een volwassen populatie rond de 5^e-6^e decade. Er zijn weinig gegevens i.v.m. de veiligheid bij de (oudste) ouderen, noch bij kinderen en adolescenten.

9) De meeste studies hanteren strenge in- en exclusiecriteria zodat vaak de patiënten met net het hoogste gastro-intestinale risico, m.a.w. voor wie we - zo dit al nodig is - juist voor de COX-2 selectieve NSAï zouden kiezen, uitgesloten werden.

Bijvoorbeeld waren de uitsluitingscriteria in de VIGOR-studie die de veiligheid van rofecoxib en naproxen vergelijkt, zeer streng: gastro-intestinaal, renaal, cardiaal antecedent, gebruik van ASA.

Daar staat tegenover dat we in andere studies toch wel de aanwezigheid van patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale problemen noteren.

De ADVANTAGE-studie (Lisse 2003) includeerde patiënten met artrose die een hoger risicoprofiel hadden dan in voorgaande studies (29% met een gekend gastro-intestinaal incident ten gevolge van NSAï gebruik, 60% met een cardiovasculair antecedent, 49% die behandeld worden met anti-hypertensiva en 13% behandeld met ASA).

Zij toont dat er minder patiënten stoppen omwille van gastro-intestinale effecten of abdominale pijn in rofecoxibgroep (25 mg/dag) dan in de naproxengroep (1000 mg/dag) en dit na twaalf weken: (RR 0,74; CI 95% 0.60-0.92; p=0,005). (Chevalier 2004) (**niveau I b**)

10) Het klassieke NSAï diclofenac in combinatie met misoprostol in voldoende dosis (4 x 200 µg) is even veilig als rofecoxib maar heeft andere bijwerkingen (in casu diarree tgv. misoprostol). (Acevedo 2001) (**niveau I b**)

11) Het protectief effect van PPI in associatie met klassieke NSAï ligt in dezelfde orde van grootte als dat van misoprostol in combinatie met een klassieke NSAï en als het protectief effect van COX-2 selectieve NSAï. (Hiele 2004) (**niveau III**)

In de preventie van een recidief bij ulcus complicaties blijkt celecoxib even doeltreffend als de combinatie diclofenac + omeprazol. (Chan 2002) (**niveau I b**)

12) De duur van de meeste veiligheidsstudies is te kort en dit voor aandoeningen (osteo-artrose en reumatoïde artritis) waarvoor geen genezing bestaat en die een langdurige behandeling nodig zullen hebben.

13) Ten slotte wordt de aandacht gevestigd op het verschil in veiligheid van de niet-selectieve NSAï.

Hoe hoger de dosis NSAï die wordt ingenomen, hoe hoger het risico en er blijkt eveneens een verschil in risico te bestaan tussen de diverse moleculen.

Binnen de klassieke NSAï (de niet COX-2 selectieve), is ibuprofen volgens de meeste studies het veiligst en piroxicam is vrij consistent het gevaarlijkst.

De andere moleculen liggen tussenin.

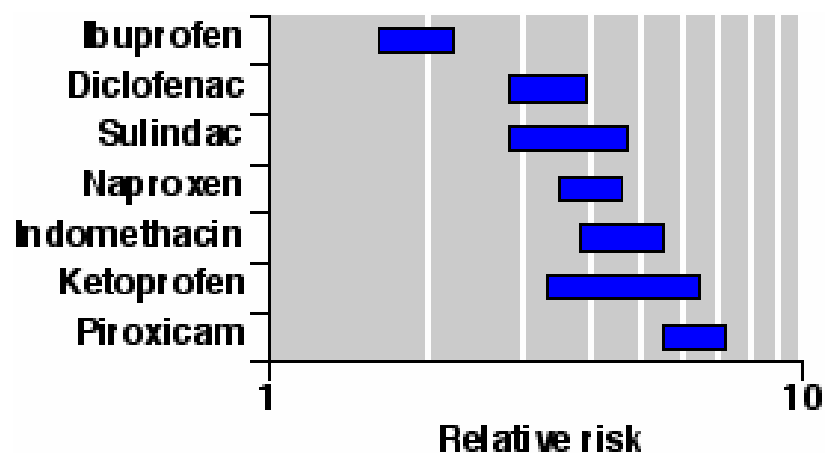
Wellicht zijn deze verschillen gedeeltelijk (of zelfs grotendeels) aan een verschil in dosis te wijten.

Een meer werkzaam product dat slechts één maal daags moet worden ingenomen (zoals piroxicam) wordt meestal in een relatief hogere dosis ingenomen dan een wat zwakker product met minder lange werkingsduur (zoals ibuprofen).

Ibuprofen in hogere dosis (> 1200-1800 mg) is waarschijnlijk niet veiliger dan de meeste andere producten.

Een tussengeneratie NSAï, die soms COX-2 "selectief" (om te ze onderscheiden van "specifiek") wordt genoemd (nimesulide, meloxicam), zou een iets beter gastro-intestinaal veiligheidsprofiel hebben dan de klassieke middelen.

Hier tegenover staat echter (voor nimesulide) een groter risico op ernstige hepatotoxiciteit. (Hiele 2004) (**niveau III**)



Figuur 3: Het relatieve risico op nevenwerkingen voor bepaalde NSAï. (Hiele 2004) (**niveau III**)

Samenvatting:

Enkele RCT's suggereren een significant voordeel qua gastro-intestinale veiligheid van de COX-2 selectieve NSAï ten opzichte van de klassieke NSAï. Vergelijkende studies tussen de COX-2 selectieve NSAï onderling zijn quasi onbestaande.

Er zijn echter heel wat bedenkingen te formuleren over de kwaliteit en de volledigheid van de publicaties, het profiel van de patiënten, de klinische waarde van de eindpunten,....

Langetermijn resultaten ontbreken óf zijn niet positief voor de COX-2 selectieve NSAï.

Acetylsalicylzuurgebruik doet het gastro-intestinale voordeel van de COX-2 selectieve NSAï teniet.

Ook binnen de klassieke NSAï (zeker in lage dosis) zijn er enkele met een veiliger gastro-intestinaal profiel.

6.2. Wat zijn de risicofactoren aan de patiënt gebonden om bij het gebruik van NSAï, met inbegrip van de COX-2 remmers, GI verwikkelingen te ontwikkelen?

6.2.1. Intrinsiek patiënt gebonden risicofactoren (Hiele 2004) (niveau III)

Leeftijd

Eén van de belangrijkste risicofactoren is de leeftijd. Vanaf de leeftijd van 55-60 jaar stijgt de kans op ernstige complicaties ongeveer lineair. Bij personen boven de 80 jaar is het risico ongeveer 10 maal hoger dan bij personen van minder dan 50 jaar.

Voorgeschiedenis van ulcus of complicatie van ulcus.

Patiënten die in de voorgeschiedenis reeds een complicatie hadden van een ulcus, lopen een groot risico. Uit een studie uit Hongkong bleek dat 19 % van de patiënten die werden opgenomen met een bloedend ulcus binnen de 6 maanden een recidief hadden van een hoge gastro-intestinale bloeding indien ze verder NSAï innamen (Naproxen 2 x 500 mg).

Co-morbiditeit

Ernstige co-morbiditeit (vooral cardiovasculair) blijkt in zekere mate het risico van complicaties te verhogen. In elk geval zal ze verantwoordelijk zijn voor een verhoogde mortaliteit van eventuele complicaties.

Rol van Helicobacter pylori

Aanwezigheid van *Helicobacter pylori* in de maag is een belangrijke oorzaak van gastroduodenale ulcera. Er blijft echter onduidelijkheid over de rol van *H. pylori* bij het ontstaan van NSAï-gerelateerde ulcera en hun complicaties. Een meta-analyse rapporteert dat aanwezigheid van *H. pylori* en gebruik van NSAï het risico van een hoge gastro-intestinale bloeding verhoogt met respectievelijk een factor 1,8 en 4,8. Bij gezamenlijke aanwezigheid van beide risicofactoren is het risico van een bloedend ulcus 6,1 maal hoger dan bij afwezigheid van beide risicofactoren.

Bij patiënten met dyspepsieklachten of een voorgeschiedenis van ulcus waarbij een langdurige therapie met NSAï zal gestart worden, kan voorafgaandelijke eradicaie van *H. pylori* het risico van ulcera en gecompliceerde ulcera verlagen. Het blijkt echter niet meer nuttig te zijn om *H. pylori* op te sporen bij patiënten die reeds een tijd NSAï innemen en hiervan geen complicaties ontwikkelden.

6.2.2. Onrechtstreeks patiënt-gebonden, in kader van medicatiegebruik (Hiele 2004) (niveau III)

Gebruik van anticoagulantia

Patiënten die gelijktijdig gebruik maken van NSAï en orale anticoagulantia lopen een 13 maal hoger risico op een hoge gastro-intestinale bloeding dan personen die geen enkel van deze middelen gebruiken.

Gebruik van corticosteroïden

Waar inname van corticosteroïden op zich waarschijnlijk slechts een licht verhoogd risico geeft op de ontwikkeling van gastro-intestinale complicaties (relatief risico 2,1), lopen patiënten die een combinatie van corticosteroïden en NSAï innemen een veel hoger risico (relatief risico 8,5).

Associatie van NSAï en ASA

Zowel NSAï als ASA verhogen het risico van complicaties van gastroduodenale ulcera. Het is niet duidelijk of gelijktijdige inname van ASA in belangrijke mate het risico verhoogt dat te wijten is aan inname van klassieke NSAï. Er zijn wel suggesties dat chronisch gebruik (maar niet intermitterend gebruik) van NSAï mogelijk het cardioprotectief effect van ASA vermindert.

Gebruik van SSRI antidepressiva

Een vrij recent ontdekte, en door veel artsen nog niet gekende risicofactor voor het ontwikkelen van ulcuscomplicaties, is het gebruik van SSRI-antidepressiva. De gegevens zijn nog vrij beperkt maar geïsoleerd gebruik van dit type antidepressiva zou een relatief risico van meer dan 3 betekenen. Gelijktijdig gebruik van NSAï samen met een SSRI verhoogt het relatief risico tot ongeveer 12.

6.3. Wat is de optimale strategie om een patiënt met een verhoogd risicoprofiel te behandelen met anti-inflammatoire middelen?

Het meer verspreide gebruik van COX-2 selectieve NSAï (omdat ze "veiliger" zijn) zou de hogere frequentie van ongewenste effecten sinds ze in de handel zijn, kunnen verklaren.

In een ecologische studie hebben Mamdani et al. aangetoond dat er een verband bestaat tussen de stijging van het gebruik van COX-2 selectieve NSAï (in de Canadese provincie Ontario) en het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van gastro-intestinale bloedingen. (Mamdani 2004)

Deze stijging kan volledig toegeschreven worden aan het gebruik van COX-2 selectieve NSAï. Volgens hun berekeningen gaat het, in absolute cijfers, om een stijging met 650 gastro-intestinale bloedingen. De methodologie van een ecologische studie laat niet toe een causaal verband aan te tonen maar de auteurs wijzen op de zeer duidelijke trend. (Chevalier 2004) (niveau III)

De kans op het ontwikkelen van ulcuscomplicaties is afhankelijk van het aantal of de aard van de aanwezige risicofactoren. Men kan de risicogroepen indelen als volgt:

- groep met laag risico: geen van voornoemde risicofactoren
- groep met matig risico: 1 of 2 van deze risicofactoren
- groep met hoog risico: 3 of meer van deze risicofactoren
- groep met zeer hoog risico: patiënten die vroeger een ulcuscomplicatie hadden.

Volgens de MUCOSA studie zou het risico op jaarbasis voor het ontwikkelen van ulcuscomplicaties 0,8 % bedragen indien geen risicofactoren aanwezig zijn, 2 % met 1 risicofactor, 7,6 – 8,6 % met 3 risicofactoren, en 18 % met 4 risicofactoren. (Hiele 2004) **(niveau III)**

Om de kans op NSAï geïnduceerde letsels en de complicaties ervan te vermijden, dient in de eerste plaats het gebruik van NSAï te worden beperkt voor zover er andere alternatieven zijn. Best wordt dit bij iedereen nagestreefd en zeker bij risicopatiënten.

Indien deze middelen toch noodzakelijk of aangewezen zijn dan verdient het de aanbeveling te kiezen voor de laagst mogelijke dosering die voldoende effectief is. Indien voldoende effect kan worden bekomen met een lage dosis ibuprofen dan is dit het voorkeursproduct.

Maatregelen zoals het gebruik van “enteric coated” producten of inname van NSAï met de maaltijden hebben weinig zin omdat de ulcuscomplicaties grotendeels te wijten zijn aan systemische effecten van NSAï en niet aan lokaal caustische effecten.

Ook andere toedieningswijzen dan de orale (rectaal, intramusculair) bieden geen voordeel op dit vlak. (Hiele 2004) **(niveau III)**

Om de complicaties van NSAï-gebruik verder te beperken, kunnen twee strategieën overwogen worden.

Een eerste mogelijkheid is het beschermen van de maag met gastroprotectieve farmaca (misoprostol, Histamine₂ – receptorantagonist en protonpompremmers).

Een tweede strategie is het gebruik van de nieuwe COX-2 selectieve NSAï.

De recente gegevens over de cardiale nevenwerkingen van rofecoxib die hebben geleid tot terugtrekking van deze molecule en de onvermijdelijke twijfels die hierdoor rijzen bij de cardiovasculaire veiligheid van de andere COX-2 selectieve NSAï, maken het op dit ogenblik niet gemakkelijk om deze geneesmiddelen een juiste plaats te geven in de preventiestrategie van gastro-intestinale complicaties. (Hiele 2004) **(niveau III)**

Patiënten met een laag risico (geen aanwijsbare risicofactoren)

Deze groep heeft een laag maar reëel risico voor gastro-intestinale nevenwerkingen en complicaties. Het is om economische redenen niet aangewezen om, naast beperking van het gebruik van NSAï, bijzondere voorzorgen te nemen (in de vorm van protectieve medicatie of gebruik van COX-2 specifieke NSAï). (Hiele 2004) **(niveau III)**

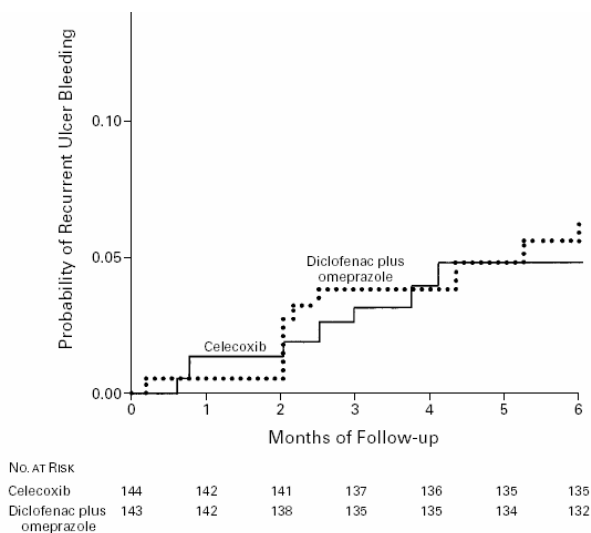
Groep met matig risico (1 risicofactor bijv. oudere leeftijd en zeker vanaf 2 risicofactoren).

Voor deze groep patiënten is het aangewezen om bij nood aan NSAï therapie ofwel te kiezen voor een COX-2 specifiek NSAï, ofwel voor klassieke NSAï in associatie met misoprostol of een protonpompremmer.

Deze beide strategieën hebben waarschijnlijk een equivalente efficiëntie en de keuze tussen beide kan, onder andere, bepaald worden door het cardiovasculair risicoprofiel.

Recente gegevens manen immers aan tot voorzichtigheid met COX-2 specifieke producten bij cardiovasculair belaste patiënten. Associatie van ASA aan een COX-2 specifiek NSAï is wellicht cardiaal wel veilig maar doet het gastroprotectief effect teniet.

Men dient er zich ook van bewust te zijn dat bij een halvering van het gastro-intestinaal risico door één van deze strategieën, nog steeds een residueel risico aanwezig blijft. (Figuur 4, Hiele 2004) **(niveau III)**



Figuur 4: kans op een recidief ulcusbloeding bij vergelijking van twee regime's

Bij een patiënt die in het verleden zelden NSAï heeft ingenomen en bij wie kan voorzien worden dat hij in de toekomst langdurig deze producten zal dienen te gebruiken, is het nuttig om H. pylori op te sporen en eventueel uit te roeien. (Hiele 2004) (**niveau III**)

Patiënten met een hoog risico (3 of meer risicofactoren)

Bij deze patiënten is het residueel risico van inname van NSAï, zelfs bij inname van een COX-2 specifieke NSAï of van een klassiek NSAï in combinatie met een PPI, nog steeds erg hoog.

Indien gebruik van een NSAï bij dergelijke patiënten absoluut noodzakelijk is dan is het te overwegen om beide preventiestrategieën te associëren: COX-2 NSAï in associatie met misoprostol of PPI. Weliswaar is dit advies louter gebaseerd op theoretische overwegingen en niet op evidentie uit klinische studies. (Hiele 2004) (**niveau III**)

Patiënten met in de voorgeschiedenis een bloedend ulcus te wijten aan NSAï inname.

Deze patiënten hebben zelfs met profylactische maatregelen een onacceptabel hoog risico op het ontwikkelen van nieuwe ulcuscomplicaties.

Vermoedelijk zal het risico zelfs hoog blijven met combinaties van maatregelen.

Het vermijden van NSAï lijkt dan ook de enige veilige oplossing.

Bij patiënten bij wie het bloedend ulcus te wijten was aan (lage dosis) ASA, lijkt het risico van het ontwikkelen van een nieuwe bloeding volgens de eerder beperkte gegevens wel acceptabel indien een PPI wordt geassocieerd (2 % risico op recidief bloeding per jaar). (Hiele 2004) (**niveau III**)

Samenvatting:

NSAï (klassieke of COX-2 selectieve NSAï) moeten zoveel mogelijk vermeden worden.

Mogelijk heeft het veiligheidsgevoel in verband met de COX-2 selectieve NSAï geleid tot een verhoogd gebruik!

Steeds moet getracht worden de dosis zo laag mogelijk en de duur zo kort mogelijk te houden.

Bij risicopatiënten én absolute noodzaak tot NSAï-therapie kunnen gastro-intestinale complicaties gereduceerd maar niet uitgesloten worden door een combinatiebehandeling van een klassiek NSAï met maagprotectie (misoprostol of PPI), of een COX-2 selectieve NSAï.

Bij patiënten die nooit NSAï gebruikt hebben en een langdurige therapie nodig hebben, is het nuttig H. pylori infectie op te sporen en zo nodig te behandelen.

Men moet steeds in gedachten houden dat er bij iedere NSAï-therapie (zelfs met maagprotectie, COX-2 selectieve NSAï gebruik én bij iedere patiënt) een reëel gastro-intestinaal risico bestaat.

7. Geneesmiddeleninteracties en andere neveneffecten van NSAï

7.1. Farmacologie

Cyclo-oxygenase is het centrale enzym in de prostaglandinesynthese. Cyclo-oxygenase zet arachidonzuur om in prostaglandine H_2 dat vervolgens door andere enzymen in prostaglandines, prostacycline en thromboxanen wordt omgezet.

Er bestaan meerdere vormen van COX waarvan:

- COX-1 een constitutief enzym is en is dus continu aanwezig in weefsels zoals bloedplaatjes, vasculaire endotheliale cellen, epitheelcellen van de maag en cellen van de niertubuli (verzamelbuizen).
- COX-2 voornamelijk een induceerbaar enzym is.

Deze beide vormen zijn het meest bestudeerd.

Gebaseerd op dit traditionele inzicht, zijn de eindproducten van het COX-1 metabolisme betrokken bij een aantal fysiologische processen:

- stimulatie van hemostase (via thromboxaan A_2 -synthese met verhoogde bloedplaatjesadhesie en aggregatie)
- inhibitie van maagsecretie
- regulatie van de bloedstroom onder andere door controle van de glomerulaire filtratie door synthese van het vasodilerende PGI_2 (prostacycline) en prostaglandine PGE_2 .

Op basis van deze zienswijze werd aan COX-1 een meestal beschermende rol toebedeeld en zorgde COX-2 expressie voor de klassieke nadelige effecten van inflammatie waaronder pijn.

Nochtans dient voor het begrijpen van sommige bijwerkingen te worden verduidelijkt dat de synthese van het PGI_2 (verantwoordelijk voor vasodilatatie en remming van de bloedplaatjesaggregatie) zowel COX-1 als COX-2 gemedieerd is.

De niet selectieve NSAï geven een omkeerbare competitieve remming van COX-1 en COX-2 activiteit, waardoor hun werkingsduur bepaald is door de farmacokinetische klaring.

ASA bindt irreversibel aan COX-1 en COX-2 waardoor de werkingsduur bepaald wordt door de snelheid van synthese van het COX.

7.2. Bijwerkingen

Wat de COX-2 selectieve NSAï betreft, werd geen enkele studie specifiek opgezet om andere dan gastro-intestinale nevenwerkingen te onderzoeken. De interpretatie van bijwerkingen zoals de cardiovasculaire blijft bijgevolg moeilijk.

Belangrijke risicofactor voor bijwerkingen is het aantal geneesmiddelen dat iemand neemt.

Tabel 1: overzicht van de bijwerkingen

Type bijwerkingen	Variatie binnen de NSAI	Risicoprofiel
Thrombogene effecten: effect op plaatjesaggregatie	<p>Voornamelijk bij COX-2 REMMER: COX-2 inhibitie inhibeert de synthese van PGI₂, wat toelaat dat de COX-1 gemedieerde synthese van pro-aggregerende en vasoconstrictieve prostanoïden ongelimiteerd kan doorgaan zodat het risico op thrombusvorming en vasculaire occlusie verhoogt.</p> <p>Bij rofecoxib was het trombogene risico verhoogd onafhankelijk van de duur van behandeling. Celecoxib had dit effect niet in studies (maar risicopatiënten waren uitgesloten). Schnitzer 2004, niveau II (geen hoger thrombose risico van lumiracoxib t.o.v. andere NSAI) White 2002, niveau II (heranalyse van VIGOR: geen verschil tussen COX-2 remmers en NSAI) Layton 2004, niveau II</p>	Rofecoxib in therapeutische dosis verstoort de hemostatische balans niet bij gezonde vrijwilligers.
Thrombo-embolische complicaties: significante toename van AMI	<p>Voornamelijk bij COX-2 remmers. Silverstein 2000 (minder bijwerkingen bij celecoxib in vergelijking met ibuprofen en diclofenac) Bombardier 2000, White 2002, Fitzgerald 2003 Niveau II</p>	Voorgeschiedenis van myocard infarct, angina pectoris, CVA, coronaire bypass-chirurgie of perifere arteriële ischemie.
Hypertensie en hartfalen	<p>- zoutretentie kan leiden tot verhoging van de bloeddruk (niet bij ASA en ibuprofen) - significante toename van de arteriële bloeddruk naast het verergeren van congestief hartfalen vastgesteld na toediening van rofecoxib meer dan na celecoxib (Whelton 2001 en 2002, ADRAC 2004(rofecoxib en celecoxib), Solomon 2004, Wolfe 2004, Mandami 2004) Niveau II</p>	Omzichtig omspringen met NSAI bij patiënten met hypertensie, vooral diegenen die ACE-remmers, kaliumsparende diuretica of bètablokkers nemen.
Renovasculaire complicaties: Storing van de nierfunctie: vermindering van de renale bloed flow en de glomerulaire filtratie	<p>Klinisch relevante nierinsufficiëntie wordt onderkend na het gebruik van niet-selectieve NSAID, waarbij het effect vergelijkbaar is bij de verschillende producten. Recente studies wijzen echter ook op dit effect bij de selectieve COX-2 remmers. (ADRAC 2004 (parecoxib)) (Silverstein 2000, DeMaria 2003, Dieppe 2004, Ahmad 2002 (analyse van de gegevens van de FDA en farmacovigilantie UK, Canada en Australië)) Niveau II</p>	<p>Patiënten met</p> <ul style="list-style-type: none"> - congestief hartfalen - levercirrose - ascites - chronisch nierfalen. <p>Nefrotische patiënten met belangrijke proteïnurie, met een aan de leeftijd gerelateerde daling in GFR.</p>
Renovasculaire complicaties: Vochtretentie met als gevolg oedeem en hartfalen (zie ook 'Cardiovasculaire en thrombogene effecten')	<p>Er bestaat een hoger risico op ziekenhuisopname voor hartfalen na gebruik van rofecoxib of niet-selectieve NSAI, niet na celecoxib. (Mandani 2004) Risico bestaat al vanaf de eerste dosis. Risico is hoger bij NSAI met langer halfleven omdat tijdens het interval van opeenvolgende dosissen er geen tijd is voor recuperatie van de GFR.</p>	<p>Hypovolemische patiënt (de nier maakt vasodilaterende prostaglandines aan om vasoconstrictorische autoïden tegen te werken en renale perfusie te behouden. Wanneer de aanmaak van PGI₂ wordt verhinderd, kan hyperkaliëmie en acute nierinsufficiëntie optreden).</p> <p>Patiënten met nierinsufficiëntie veroorzaakt door het gebruik van ACE-remmers of sartanen (verergering van nierinsufficiëntie).</p>

Type bijwerkingen	Variatie binnen de NSAI	Risicoprofiel
Renovasculaire complicaties: hyperkaliëmie	Alle NSAI	Patiënten - met diabetes mellitus - met nierinsufficiënte - onder behandeling met ACE-remmers
Allergie en intolerantie	Niet selectieve: vasomotorische rhinitis, angioneurotisch oedeem, urticaria, astma, flushing, tot shock. Bestaat mogelijk ook bij celecoxib. (Layton 2004) (niveau III) Overgevoelighedsreacties (oa. Stevens-Johnson, ...) bij COX-2 remmers zijn mogelijk, vooral bij patiënten met sulfonamiden omwille van kruisreactie. (Prescrire 2003)	Vaker bij Astma-patiënten. Patiënten met aspirine-intolerantie (bijna zonder uitzondering vertoont een patiënt met intolerantie voor ASA ook intolerantie voor een ander niet selectief NSAI, ongeacht de chemische structuur; dit zou niet gelden voor de COX-2 remmers). (Warner 2004) (niveau III)
Dermatologie	Celecoxib meer dan ibuprofen en diclofenac. Andere COX-2 selectieve onvoldoende gegevens over een hogere incidentie. Nevenwerkingen komen wel voor. (Silverstein 2000) (niveau II)	
Verlenging van partus	Alle	
Stimulatie van de ademhaling	Vnl. bij intoxicatie door salicylaten	
Hyperglycemie	Hoge doses salicylaten	
Frontale hoofdpijn, psychose en hallucinaties	Indomethacine	
Visuele stoornissen	Ibuprofen	
Hepatoxiciteit	Lumiracoxib, ibuprofen, diclofenac, nimesulide (Topol 2004, Schnitzer 2004) (niveau I b)	

7.3. Geneesmiddeleninteracties

- NSAï met omzichtigheid gebruiken bij patiënten met hypertensie, vooral diegenen die ACE-remmers, kaliumsparende diuretica of bètablokkers innemen.
- Nierinsufficiëntie veroorzaakt door gebruik van ACE-remmers of sartanen kan verergeren bij gebruik van NSAï.
- Competitie ter hoogte van de plasma-eiwitten met warfarine, hypoglycemiserende farmaca van het type sulfonylurea, methotrexaat.
- Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen bij patiënten die orale anticoagulantia nemen.
- Indomethacine antagoniseert het natriuretisch en antihypertensief effect van furosemide, het antihypertensief effect van thiazidediuretica, bètablokkers of ACE-remmers.
- Piroxicam vermindert de excretie van lithium.
- Het gelijktijdig gebruik van SSRI's en NSAï verhoogt het risico van hoge gastro-intestinale bloeding meer dan de som van beide risico's afzonderlijk.
- Inhibitie van het antithrombotische effect van ASA: werd aangetoond voor celecoxib (Clarck 2004); dezelfde interactie werd gemeld voor het niet-selectieve ibuprofen.

7.4. Het risicoprofiel (zie ook tabel bijwerkingen)

Kinderen

De keuze voor een NSAï is bijzonder beperkt, aangezien weinig onderzoek bekend is. Dit betekent dat eigenlijk enkel naproxen en ibuprofen zouden moeten voorgeschreven worden. Het risicoprofiel is hetzelfde als bij volwassenen: nierfalen, congestief hartfalen.

Zwangeren

Het gebruik van NSAï (niet selectieve en selectieve COX-2) wordt afgeraden bij zwangeren. Lage dosis ASA werd wel uitgetest en veilig toegediend voor de preventie van pre-eclampsie.

De hypertensieve patiënt

NSAï (niet selectieve en selectieve COX-2) moeten met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met hypertensie, vooral diegenen die ook bijvoorbeeld ACE-remmers, kaliumsparende diuretica of bètablokkers innemen.

Het risico op hartfalen neemt daarenboven ook toe wanneer NSAï worden toegediend bij patiënten onder behandeling met diuretica met cardiovasculaire risicofactoren.

De patiënt met vooraf bestaande nierinsufficiëntie

Door vermindering van de renale bloedstroom en de glomerulaire filtratie kan acute nierinsufficiëntie ontstaan na behandeling met niet-selectieve en COX-2 remmers.

Bij patiënten met congestief hartfalen, levercirrose met ascites, chronisch nierfalen, nefrotisch syndroom met belangrijke proteïnurie en hypovolemie bestaat hiervoor een groot risico.

Daarenboven is deze bijwerking gerelateerd aan de leeftijd.

De cardiovasculair belaste patiënt

Het lijkt dus heden wel aan te bevelen, in afwachting van het uitvoeren en rapporteren van trials met als primair einddoel cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit om alle COX-2 remmers te vermijden bij patiënten met gekende cardiovasculaire aandoeningen of met risico.

De patiënt met ASA-intolerantie

Elke toediening van een niet-selectief NSAï dient te worden vermeden.

8. Algemeen

Uit de antwoorden geformuleerd op alle voorgaande vragen, meent de jury de volgende besluiten te mogen formuleren:

De rol die paracetamol kan spelen in de farmacotherapeutische benadering van vooral artrose dient meer benadrukt te worden.

Momenteel lijkt er onvoldoende aandacht te zijn voor deze optie vanwege de arts.

Het vermeende onvoldoende effect is vermoedelijk grotendeels te wijten aan een onvoldoende dosis.

Het feit dat paracetamol momenteel niet vergoedbaar is (als specialiteit) en dat de dagdosering gespreid moet worden over drie tot vier innamen per dag zijn evenmin bevorderlijk voor de juiste plaatsbepaling van paracetamol.

In de indicaties waar het gebruik van een NSAï verantwoord is, lijken de COX-2 remmers een zelfde effectiviteit te hebben als de klassieke NSAï.

Echter, deze equivalentie in effectiviteit is slechts in een aantal indicatiegebieden aangetoond.

Het betere risicoprofiel aangaande de gastro-intestinale bijwerkingen waarmee de COX-2 remmers zich zouden onderscheiden van de klassieke NSAï dient ernstig genuanceerd te worden.

Het voordeel verdwijnt volledig indien de patiënt gelijktijdig ASA gebruikt, ook in lage dosis.

Gelijktijdig gebruik van klassieke NSAï, parallel of intermitterend met de COX-2 remmers, doet vermoedelijk eveneens het vermeende voordeel verdwijnen.

Meest belangrijk is de bevinding dat het gastro-intestinale voordeel bij langdurig gebruik van de COX-2 remmers volledig verdwijnt.

De stelling dat COX-2 remmers veiliger zouden zijn op gastro-intestinaal gebied heeft artsen er toe aangezet deze geneesmiddelen ook voor te schrijven aan patiënten met een hoger risicoprofiel ter zake. Paradoxaal genoeg heeft dit geleid tot een hogere incidentie van ernstige gastro-intestinale accidenten.

De verhoging van het risico op cardiovasculair gebied werd aangetoond voor één COX-2 remmer.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dit effect voor de andere COX-2 remmers uit te sluiten.

De jury besluit dan ook, unaniem, dat de COX-2 remmers, in vergelijking met de klassieke NSAï, een lagere doelmatigheid (ratio efficiëntie / kost) hebben, tengevolge van hun hoge kost.

De jury wil een aantal aanbevelingen formuleren:

Gelijktijdig gebruik van NSAï met ASA, of van verschillende NSAï onderling, verhoogt het gastro-intestinale risico van deze patiënten.

Het gegeven dat deze middelen ook (en véél) in vrije verkoop door de patiënt kunnen aangekocht en dus gebruikt worden, vermindert in ernstige mate de beheersing van het GI-risico.

De combinatietherapie van een NSAï met een PPI blijkt een effectieve protectieve strategie te zijn voor die patiënten met een bestaand ernstig GI risicoprofiel.

De cumulatie van de remgelden maakt deze strategie echter minder aantrekkelijk voor de patiënt.

De jury wil het belang van de juiste toepassing van NSAï opnieuw benadrukken: juiste indicatie, zo kort als mogelijk aan een zo laag als mogelijke dosis, rekening houdend met de farmacokinetiek.

Gezien het belang van paracetamol als eerstelijnsbehandeling in een aantal indicaties vraagt de jury het instellen van een verzekeringstegemoetkoming voor deze molecule te onderzoeken.

Ook de farmaceutische industrie wordt uitgenodigd meer patiëntvriendelijke toedieningsvormen te ontwikkelen, vooral wat betreft de toedieningsfrequentie.

Algemeen besluit

1. Het voorschrijven van paracetamol is bij osteo-artrose de eerste keuze behandeling.
De adequate dosis bedraagt 4 x 1 g per 24 uur.
Een vlot voorschrijven moet door de overheid worden gegarandeerd.
Het is wenselijk paracetamol te koppelen aan een voorschrift, desgevallend met uitzonderingen.
In elk geval aan een lagere kost.
2. COX-2 selectieve moleculen en gastro-intestinale bijwerkingen.
Bij langdurig gebruik is er nog steeds onzekerheid of de winst qua gastro-intestinale veiligheid die bij kortdurend gebruik is aangetoond, kan worden aangehouden.
De uitgevoerde studies hebben hierop geen adequaat antwoord verstrekt.
Er zijn alternatieven beschikbaar zoals PPI gebruikt in associatie met een klassiek NSAID.
Dit wordt besproken in punt 6.
3. Cardiovasculair.
Wij stellen voor bij gebruik van COX-2 remmers zeer omzichtig te zijn in geval van ischemisch hartlijden of CVA, alsook in gevallen van hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en perifere arterieel vaatlijden, ondertussen bevestigd door het standpunt van de EMEA.
Gebruik het daarom in de laagste mogelijke werkzame dosis voor een zo kort mogelijke periode.
4. In geval van tegelijk gebruik van ASA vallen de aangetoonde voordelen van de COX-2 remmers weg.
5. Wanneer de overheid consequent is, moet de deur voor OTC NSAID worden gesloten, zoniet zijn alle overige maatregelen weinig zinvol.
NSAID moeten worden voorgeschreven door de arts en mede bewaakt door de apotheker.
6. NSAID + PPI.
Het is wenselijk bij (hoog) risicopatiënten de mogelijkheid te creëren aan de patiënt het gebruik toe te staan, met de betaling van slechts één remgeld, van een klassiek NSAID met een PPI.
7. Bij voorschrijven van NSAID, eender dewelke, dient altijd het principe gevolgd van gebruik van het minst toxische product in de laagst mogelijke werkzame dosis voor een zo kort mogelijke periode.

Bibliografie

Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, Beaulieu AD, Pons-Estel B, Caeiro F, Casas N, Garza, Elizondo M, Irazoque F, Hinosja W, Gutierrez-Urena S, Vandormael K, Rodgers DB, Laurenzi M. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 19 – 24.

Ahmad S.R., Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Celecoxib and rofecoxib are two relatively new nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that selectively inhibit the cyclo-oxygenase-2 (COX-2) isoenzyme at therapeutic concentrations. The nephrotoxic potential of selective COX-2 inhibitors has not been clearly established. This study was conducted in order to understand the association between acute renal failure and the COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib. *Drug Safety* 2002; 25: 537 – 44.

Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verbrug KM, Geis SG. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095 – 1105.

Bensen W, Weaver A, Espinoza L, Zhao WW, Riley W, Paperiello B, Recker DP. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomised controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002; 41: 1008 – 16.

Bertin P, Behier JM, Noel E, Leroux JL., Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain, *J Int Med Res*,2003;31:102-12

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520 – 8.

Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP. Treatment of chronic low back pain with etorocoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomised, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307-15.

Braun J, Pham T, Sieper J, David J, Van der Linden S, Dougados M et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817 – 24.

Chan FK, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VWS, Chung SCS, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104 – 10.

Chevalier P. Résumé de la recherche dans la littérature concernant les études sur la sécurité des AINS, Consensusconférentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.

Clarck DWJ, Layton D, Shakir SAW. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? *Drug safety* 2004; 27: 427-56.

Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarty T, Melian A, Zhao PL, Rodgers DB, McCormick CL, Lee M, Lines CR, Gertz B. A multinational randomised, controlled, clinical trial of etorocoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Fam Pract*, 2002; 347: 1-10.

Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verbrug KM. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 350-8.

Day R, Morrison B, Luza A et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Int Med* 2000; 160: 1781 – 87.

De Keyser F. De plaats van NSAï in de huidige behandelingsstrategie van reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis. Consensusconferentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.

DeMaria AN, Weir MR. COX-2 remmers – Beyond the GI tract: renal cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25S, S41 – S49.

De Swaef A. Verbruikcijfers van NSAï in België. Consensusconferentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.

Dieppe P, Bartlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004; 329: 31 – 4.

Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180–5.

Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl III): iii40 – 50.

Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106 – 11.

FitzGerald G. Cox-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2003; 2: 879 – 90.

Geusens PP, Truit K, Sfrikakis P, Zhao PL, DeTora L, Shingo S, Lau CS, Kalla A, Tate G. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 230 – 8.

Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L et al for the Protocol 007 Study Group. Results of a randomised dose ranging trial of etorocoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 1052 – 61.

Gotzsche P, Extracts from "Clinical Evidence": Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *BMJ*, Apr 2000; 320: 1058–1061

Hiele M. Nevenwerkingen van NSAï met een focus op de maag-darmtractus, Consensusconferentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.

Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):119-41.

Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145 – 55.

Katz N, Ju WD, Krupa DA, Sperling RS, Bozalis Rodgers D, Gertz BJ, Gimbel J, Coleman S, Fisher C, Nabizadeh S, Borenstein D. Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomised, placebo-controlled, parallel-group, double-blind trials. *Spine* 2003; 28: 851-8.

Khan MA. Update in Sponyloarthropathies. *Ann Int Med* 2002; 136: 896 – 907.

Kissin I. Pre-emptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.

Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomised placebo controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002; 51: 530 – 537.

Landewe RB, BOERS M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, Van Denderen JC, Westeld ML, Peeters AJ, Dijkmans BA, Jacobs P, Boonen A, Van der Heijde DM, Van der Linden S. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347 – 56.

La Revue Prescrire. COX-2 remmers et chocs anaphylactiques. *La Revue Prescrire* 2003; 23: 11.

Layton D, Riley J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 166 – 74.

Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, Dixon ME, Polis AB, Mollen AJ, Geba GP. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 593–46.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, St Clair EW, Keenan GF, Van der Heijde D, Masters PA, Lipsky PE. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051 – 65.

Malmstrom K, Kotey P, Chicanowitz N, Daniels S, Desjardins PJ. Analgesic efficacy of etrocoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomised, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 65-9.

Mamdani M, Rochon P, Juurlink ND, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481 – 6.

Mamdani M, Juurlink ND, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs on congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751 – 6.

Marjoribanks J, Proctor ML, Farguhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea, *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd

Masquelier E. La Place des AINS dans la stratégie actuelle du traitement du syndrome fibromyalgique, Consensusconférentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.

Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borrenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S. A randomised, controlled, clinical trial of etrocoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623–1630.

Matsumoto KM, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D et al. Randomised, Controlled Trial of Eterocoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623 – 30.

Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 199; 94: 504-8.

Nelemans PJ, De Bie RA, De Vet HCW, Sturmans F. Injection therapy for subacute and chronic benign low-back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J, Pearson J, Krupa D, Bach M, Drisko J. Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomised, placebo controlled, multicenter study

to evaluate the safety and the efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003; 169: 1401–5.

Ogilvie-Harris 1995. Ogilvie-Harris DJ, Gilbert M., Treatment modalities for soft tissue injuries of the ankle: a critical review, *Clin J Sport Med.* 1995 Jul;5(3):175-86.

Ott E, Nussmeier MA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-92.

Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Bola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2002; 59: 936 – 44.

Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG, Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomised controlled trial, *Clin J Sport Med.* 2004 Jul;14(4):225-31

Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca: Synthese van de beschikbare literatuur over de cyclooxygenase-2-selectieve NSAID. Brussel 2004.

Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruscke RA, Ozturk ZE, Geba GP. Efficacy and safety profile of treatment with etorocoxib 120 mg once daily compared with indometacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 598-606.

Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ersham E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Hawkey CJ, Matchaba P. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications. *Lancet* 2004; 634: 665 – 74.

Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate Ga, Molina J. Randomized double blind trial of etorocoxib and indometacin in treatment of acute gout arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-92.

Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg* 1988; 75: 299 – 304.

Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 Sep 26;55(6):754-62.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247 – 55.

Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-588635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. Efficacy and safety in two placebo-controlled trial in osteoarthritis and rheumatoid arthritis and studies if gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (9): 1591 – 1602.

Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburgh KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282: 1921 – 28.

Solomon D, Schneeweiss S, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Determinants of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068 – 73.

- Supervia A, Pedro-Botet J, Nogues X et al. Piroxicam fast-dissolving dosage form vs. diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a double-blind controlled trial. *British Journal of Urology* 1998;81(1):27-30.
- Topol EJ, Falk GW. A COX-2 remmer a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639 – 40.
- Van Driel M. Schriftelijk antwoord van de bibliografiegroep op vragen gesteld door Dr. Lambert. Niet gepubliceerd; 2004.
- Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Verbruggen G. De plaats van NSAï in de huidige behandelingstrategie van osteoartrose en kristalartritis (inclusief jicht), Consensusconferentie: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca, Brussel, 25 november 2004.
- Weckx LLM, Ruiz Je, Duperty J, et al. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis, *J Int Med Res* 2002;30:185-94
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomised, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85 – 95.
- Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort GF. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959 – 63.
- White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz B. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425 – 30.
- Wolfe F, Zhao S, Reynolds M, Pettitt D. Blood pressure destabilisation oedema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol* 2004; 31: 1143 – 51.
- Wright JM. The double-edged sword of Cox-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167: 1131 – 7.
- Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anaesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729 – 36.
- Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou S-M, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE for the etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 725 – 36.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 901 – 7.