

NIET-STEROIDALE ANTI-INFLAMMATOIRE FARMACA BIJ PIJN

NSAID's worden gebruikt bij verschillende types pijn, b.v. bij nierkoliek, botmetastasen, neuropathische pijn, tandpijn, en gewrichtspijn t.g.v. jicht, reumatoïde artritis of artrose. Ze zijn daarbij echter niet altijd de eerste keuze. NSAID's veroorzaken inderdaad frequent ongewenste effecten (b.v. renaal, gastro-intestinaal), die mogelijk ernstig zijn, vooral bij ouderen. De risico's en baten dienen dan ook steeds te worden afgewogen. Zeker bij banale pijnen zoals pijn door artrose of tandpijn, tracht men best de pijn te verlichten met paracetamol; wanneer paracetamol onvoldoende doeltreffend is, of wanneer ook ontsteking aanwezig is, kan wel een NSAID worden toegediend. De dosis van het NSAID dient zo laag mogelijk te worden gehouden, en de behandelingsduur beperkt.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAID's) worden frequent toegepast ter verlichting van pijn, b.v. bij nierkoliek [zie Folia november 2003], neuropathische pijn [zie Folia december 2001], botmetastasen, tandpijn, dysmenorroe [zie Folia september 2003], en gewrichtspijn ten gevolge van jicht [zie Folia september 1996 en Transparantiefiche januari 2004], reumatoïde artritis of artrose [zie Folia september 2001]. De indruk bestaat dat NSAID's dikwijls worden gebruikt daar waar met andere middelen zoals paracetamol een even goed resultaat zou kunnen worden bekomen, met een lager risico van ongewenste effecten. Ook heeft men de indruk dat de doses waaraan de NSAID's worden gebruikt, soms hoger zijn dan nodig. In dit artikel wordt herinnerd aan de ongewenste effecten van de NSAID's en worden enkele beschouwingen gegeven over het gebruik van NSAID's bij pijn.

Risico's van NSAID's

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [editie 2004, blz. 135] worden de ongewenste effecten van de NSAID's opgesomd. Hier wordt op sommige punten meer gedetailleerd ingegaan.

- De ongewenste effecten ter hoogte van *maag en darm* zijn gastro-intestinale last en letsels van de gastro-intestinale mucosa, gaande tot ulceratie, bloeding en perforatie. Deze effecten kunnen optreden bij gelijk welke toedieningsweg. Risicofactoren voor ernstig verlopende problemen (b.v. bloeding en perforatie) zijn hogere leeftijd, ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van meer dan één NSAID (met inbegrip van acetylsalicylzuur in lage dosis ter cardioprotectie), gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en/of corticosteroïden, en mogelijk ook alcoholgebruik en roken.

Bepaalde studies en analyses van spontane meldingen van ongewenste effecten suggereren dat sommige niet-COX-selectieve NSAID's, vooral ibuprofen, een lager risico van gastro-intestinale ongewenste effecten hebben dan de andere

niet-COX-selectieve NSAID's, maar dit is waarschijnlijk deels toe te schrijven aan het feit dat ibuprofen werd gebruikt aan lage dosis. Deze studies tonen ook dat hoe hoger de dosis van het NSAID is, hoe hoger het risico.

Met de COX-2-selectieve NSAID's waren de gastro-intestinale ongewenste effecten (met inbegrip van ulcera met complicaties) in sommige, doch niet alle studies, minder frequent dan met de niet-selectieve NSAID's [zie Folia juli 2000, juli 2001, september 2002]. In een recente patiënt-controle studie werd met de NSAID's met COX-2-selectiviteit geen lager risico van gastro-duodenale bloedingen gezien dan met niet-selectieve moleculen [*Drug Safety* 27, 411-420 (2004)].

- Ongewenste effecten ter hoogte van de *nieren* (verminderde nierfunctie, natriumretentie...) kunnen reeds bij occasioneel gebruik optreden, met mogelijk nierfalen, alsook oedeem, verhoogde bloeddruk, en optreden van of verergeren van hartfalen tot gevolg. Dergelijke effecten treden vooral op bij risicopatiënten zoals patiënten met hartfalen, hypovolemie (b.v. door diuretica), cirrose of voorafbestaande nierinsufficiëntie (let op: bij bejaarden is de nierfunctie steeds verminderd). Door hun effect t.h.v. de nieren kunnen NSAID's de antihypertensieve effecten van o.a. diuretica, β -blokkers en ACE-inhibitoren verminderen, de plasmaconcentraties van lithium en methotrexaat verhogen, en de nefrotoxiciteit van ciclosporine versterken. De huidige gegevens suggereren eenzelfde risico voor de COX-2-selectieve NSAID's [zie Folia juli 2001].

In een recente retrospectieve cohortstudie bij ouderen vond men dat een behandeling omwille van hypertensie of hartfalen frequenter werd gestart bij de patiënten die een NSAID namen (niet-selectief of selectief) dan bij deze die geen NSAID namen; ook was bij de patiënten die een niet-selectief NSAID of rofecoxib namen, maar niet bij deze die celecoxib namen, het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen verhoogd (de recenter geïntroduceerde COX-2-selectieve NSAID's etoricoxib en valdecoxib werden in deze studie niet onderzocht) [*Lancet* 363, 1751-1756 (2004)].

- De NSAID's kunnen *overgevoelighedsreacties* uitlokken die ernstig kunnen zijn (b.v. angio-oedeem, shock). Patiënten met de zogenaamde "aspirine-overgevoeligheid" ("syndroom van Samter", met o.a. bronchospasme) zijn vaak ook overgevoelig aan NSAID's. COX-2-selectieve NSAID's bleken bij vele patiënten met "aspirine-overgevoeligheid" zonder problemen te kunnen worden toegediend, maar toch zijn ook met deze middelen kruisreacties gerapporteerd [zie ook Folia mei 2004].
- De niet-selectieve NSAID's inhiberen de plaatjesaggregatie, en bij patiënten op antitrombotische middelen is er daardoor mogelijk een verhoogd risico van *bloedingen*; voor de orale anticoagulantia heeft dit misschien ook te maken met verdringing door bepaalde NSAID's van de orale anticoagulantia van de plasma-eiwitten. De COX-2-selectieve NSAID's beïnvloeden de plaatjesaggregatie niet, maar inhiberen wel – zoals ook de niet-selectieve NSAID's – de vasculaire prostacyclinesynthese. Dit maakt het theoretisch

mogelijk dat de COX-2-selectieve NSAID's het risico van *trombotische aandoeningen* verhogen. Voor rofecoxib zijn er inderdaad suggesties, doch geen bewijzen, van een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten.

- Alle NSAID's, maar waarschijnlijk vooral sulindac, diclofenac en nimesulide, kunnen *leverbeschadiging* veroorzaken [zie Folia augustus 2002].
- De NSAID's leiden mogelijk tot verminderde *fertiliteit* [zie Folia mei 2002].
- In zeldzame gevallen kunnen *hematologische reacties en huidreacties* optreden; ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom zijn vooral gerapporteerd met de oxicams.

Plaats van NSAID's bij pijn

De beslissing een NSAID te gebruiken bij pijn dient steeds te gebeuren na afwegen van de evidentie voor doeltreffendheid bij het type pijn en het risico van ongewenste effecten.

- In de WHO-pijnladder voor de *behandeling van maligne pijn*, wordt gebruik van paracetamol of acetylsalicylzuur of een NSAID vermeld als eerste stap, en, in combinatie met b.v. codeïne, als tweede stap. In het kader van de palliatieve zorg worden NSAID's ook gebruikt bij pijn door botmetastasen. De klinische indruk van experts in de behandeling van pijn, is dat NSAID's een toegevoegde waarde hebben bij botpijn, maar in een meta-analyse van de beschikbare studies kon dit niet overtuigend worden aangetoond [*Geneesmiddelenbulletin* **10**, 111-118 (1998); <http://www.farmaka.be/geneesfeb.pdf>].
- Bij *banale pijn* zoals pijn door artrose, tandpijn, dysmenorroe, zijn de NSAID's, omwille van hun ongewenste effecten geen eerste keuze, en tracht men de pijn in de eerste plaats te verlichten met paracetamol. Wanneer paracetamol onvoldoende doeltreffend is, of wanneer er ook ontsteking aanwezig is – zoals steeds het geval is bij b.v. jicht en reumatoïde artritis –, kan wel een NSAID worden gebruikt.
- Bij *pijn door nierkoliek* is een NSAID de eerste keuze, tenzij bij gekende overgevoeligheid aan acetylsalicylzuur of NSAID's. Diclofenac, indomethacine en ketorolac zijn in die indicatie de best bestudeerde NSAID's. [Zie Folia november 2003, en recente artikels in *New Engl. J. Med.* **350**, 684-693 (2004) en *Brit. Med. J.* **328**, 1401-1410 (2004)].
- Bij *neuropathische pijn* zijn de NSAID's, zoals ook paracetamol, vaak onvoldoende doeltreffend, en moeten andere stoffen zoals narcotische analgetica of bepaalde antidepressiva en anti-epileptica gebruikt worden [zie Folia december 2001].

Enkele commentaren

- Bij gebruik van een NSAID bij pijn dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden, en de behandelingsduur zo kort mogelijk. Er is geen evidentie dat, bij equivalente doses, de doeltreffendheid van de NSAID's onderling verschilt.

- Gebruik van meerdere NSAID's tegelijkertijd dient zeker te worden vermeden. Een behandeling met acetylsalicylzuur in lage doses ter cardioprotectie, dient wel worden verder gezet wanneer ook behandeld wordt met een NSAID, zeker als het een COX-2-selectief NSAID betreft. Het associëren van een COX-2-selectief NSAID met een lage dosis acetylsalicylzuur zou, zoals voor de niet COX-selectieve NSAID's (cf. supra), het risico van gastro-intestinale problemen verhogen. Er verschenen de laatste jaren gegevens die suggereren, doch nog onvoldoende bewijzen dat bepaalde NSAID's het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur zouden tegengaan [*Lancet* **361**, 573-574 (2003), met editoriaal **361**, 542-543 (2003); *Brit. Med. J.* **327**, 1322-1323 (2003); *Circulation* **108**, 1191-1195 (2003)].
- Bij de meeste patiënten is het mogelijke, maar in ieder geval beperkte, voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's in verband met gastro-intestinale ongewenste effecten, de hogere kostprijs niet waard. Bij patiënten met antecedenten van maagulcera kan de keuze van een COX-2-selectief NSAID wel verantwoord zijn. Een mogelijk alternatief bij deze risicopatiënten is een klassiek NSAID te geven in combinatie met een protonpompinhibitor of misoprostol. Men mag evenwel niet vergeten dat er ook in die omstandigheden een risico van ulcera met complicaties blijft bestaan [*N. Engl. J. Med.* **347**, 2104-2110 en 2162-2164 (2002)]. In ieder geval dienen voor de COX-2-selectieve NSAID's dezelfde voorzorgen en contra-indicaties als voor de NSAID's in het algemeen in acht te worden genomen.

FLASH

- ➔ In de Folia werd reeds meerdere malen aandacht besteed aan de risico's en de baten van **hormonale substitutietherapie** (HST) [Folia januari, juli, september en november 1998, november 2002, oktober 2003]. Ook werd aandacht besteed aan de mogelijke alternatieven voor HST bij diens klassieke indicaties: menopauzale klachten [Folia maart 2004] en osteoporose [Folia augustus 2004]. Recent werden op Europees niveau, n.a.v. de recente inzichten in de risico's van HST, een gemeenschappelijke bijsluiters voor de specialiteiten voor hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen, goedgekeurd. Dit is de zogenaamde "**CORE SPC**" (SPC is "Summary of Product Characteristics"). Voor België betekent dit dat de wetenschappelijke bijsluiters en de bijsluiters voor het publiek van alle beschikbare preparaten voor HST, zullen worden aangepast in functie van die CORE SPC. Behandeling van menopauzale klachten blijft wel een mogelijke indicatie voor deze producten. Wat osteoporose betreft, wordt de indicatie beperkt tot preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico van fracturen, wanneer de andere geneesmiddelen niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn.