

Afgiftekantoor:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

*Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"*  
*Volume 32 - Nummer 8 - Augustus 2005*

**CONSENSUS  
VERGADERING**

**25 november 2004**

**Het doelmatig gebruik van  
niet-steroïdale anti-  
inflammatoire farmaca**

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

### **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. CORNELY, J. CREPLET, C. 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)

*Deskundigen:* 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 Verstrekkings, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**Het doelmatig gebruik van niet-steroidale  
anti-inflammatoire farmaca**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 25 november 2004

## **I. INLEIDING**

Op donderdag 25 november 2004 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was "Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca".

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.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de twaalfde van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De consensustekst (korte versie) behandelt de volgende aspecten over het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca:

- Reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans.
- Artrose en jicht.
- Peri-operatieve pijn.
- Fibromyalgie.
- Acute en chronische pijn, met inbegrip van lage rugpijn.
- Gastro-intestinale bijwerkingen.
- Geneesmiddeleninteracties en andere neveneffecten van NSAï.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen").

## II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

### *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

### *Vertegenwoordigers paramedici*

Yves Dedecker  
Greet Esselens

### *Vertegenwoordiger publiek*

Lies De Caluwe

### *Secretariaat tijdens de juryvergadering*

Johan De Haes  
André De Swaef

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 experts.

**Niveau van bewijskracht III:** Opnie's van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

### **III. BESLUITEN**

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht waarvan de resultaten grotendeels op de COX-2 remmers sloegen, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 25 november 2004 en na beraadslaging, unaniem tot de volgende besluiten:

#### **1. Reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans**

##### **1.1. Wat is de plaats van de NSAï, DMARD's en corticosteroiden 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 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 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 corticosteroidenbehandeling.

Wanneer de TNF- $\alpha$  behandeling in beschouwing wordt genomen, verandert de plaats van de NSAï in de huidige behandeling van reumatoïde artritis praktisch niet. Afbouw moet mogelijk zijn zo gauw de TNF- $\alpha$  behandeling aanslaat.

Een zelfde basisbehandeling is er bij patiënten met spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) niet aanwezig. De plaats van de NSAï is bij deze reumatische aandoening veel prominenter.

Bij patiënten met spondylitis ankylosans is er een zeer drastisch verschil tussen behandelingsmogelijkheid al dan niet met TNF- $\alpha$  remming. Met TNF- $\alpha$  is een snelle afbouw van het gebruik van NSAï zeker mogelijk.

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

##### **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.

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, ibuprofen en naproxen 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. **(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. **(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.

## **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.

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.

Erg belangrijk is het advies van het Euler Standing Committee 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?**

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, NSAï, 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?**

Verschillende studies werden uitgevoerd met de moleculen celecoxib, rofecoxib, etoricoxib en valdecoxib 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 hebben een vergelijkbaar effect aangetoond van een behandeling met dezelfde COX-2 remmers ten opzichte van de klassieke NSAï bij artrose. (**niveau I a – I b**, fifty-fifty).

### **3. 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. 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.

#### **Pijnbestrijdingstechnieken**

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

#### 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 sensitatie van afferente input welke afkomstig is uit lichaamszones die een beschadiging en/of trauma opliepen.

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 sensitatie. 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 sensitatie afgeremd worden.

### Multimodale analgesie

Multimodale analgesie verwijst naar het gebruik van twee of meer analgetica gedurende de pre-, 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 neveneffecten. De multimodale analgetische aanpak combineert diverse analgetica, zoals opioïden, anti-flogistica, paracetamol, locale anesthetica, clonidine en NMDA-antagonisten.

### **Resultaten van het klinische onderzoek – Conclusies**

Incorporatie van antiflogistica in het pijnbestrijdingschema geeft in vele gevallen aanleiding tot een vermindering van de postoperatieve pijnklachten resulterend in een lager verbruik van andere (opioïd) analgetica.

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.

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.

### 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.
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.

## **4. Fibromyalgie**

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

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

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 (bijv. bursitis, synovitis)
- geassocieerde pijnaanvallen (bijv. dysmenorroe, migraine)
- weefselbeschadiging door trauma of chirurgie.

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. 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.

#### 5.1.1. Acute lage rugpijn

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 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**). Een behandeling met NSAï moet in de tijd beperkt worden.

#### 5.1.2. 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.

#### 5.1.3. Acute schouderpijn

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

Een studie heeft een gelijkwaardige werkzaamheid tussen celecoxib en naproxen aangetoond.

#### 5.1.4. 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.

#### 5.1.5. 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.

#### 5.1.6. 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.

#### 5.1.7. 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.

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

#### 5.1.8. Nierkoliek.

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

Deze aandoening vraagt een onmiddellijke interventie. Het meest gebruikte opioïd is pethidine.

De resultaten bevestigen de werkzaamheid van beide therapeutische groepen.

### 5.1.9. 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.

## **5.2. NSAï en chronische pijn**

### 5.2.1. 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.

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

### 5.2.2. 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.

### 5.2.3. Chronische niet-bacteriële prostatitis

In een studie werd geen effect op de pijn vastgesteld na 6 maanden bij toediening van rofecoxib. (**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.

Alhoewel er in de literatuur enige polemiek is ontstaan over de methodologische aspecten van sommige COX-2 studies, lijken er toch argumenten te zijn 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 %. (**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.

**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. (**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.

**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.

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. (**niveau III**)

Omgekeerd hebben niet alle patiënten met klachten, ulcera.

Anderzijds presenteren zij 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 tussen de vijftig en zestig jaar. 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 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.

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). (**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. (**niveau III**)

In de preventie van een recidief bij ulcus complicaties blijkt celecoxib even doeltreffend als de combinatie diclofenac + omeprazol. (**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.

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

### 6.2.1. Intrinsiek patiënt gebonden risicofactoren (**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 patiëntgebonden, in het kader van medicatiegebruik (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 mogelijks 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?**

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.

#### 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). **(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.

#### 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. **(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). **(niveau III)**

## 7. Geneesmiddeleninteracties en andere neveneffecten van NSAID

### 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 vasodilaterende  $PGI_2$  (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 NSAID 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 betreft de COX-2 selectieve NSAï 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 de patiënt inneemt.

Tabel 1: overzicht van de bijwerkingen

Type bijwerkingen	Variatie binnen de NSAï	Risicoprofiel
Thrombogene effecten: effect op plaajesaggregatie:	<p>Voornameijk bij COX-2 remmer:</p> <p>COX-2 inhibitie inhibeert de synthese van PGI<sub>2</sub>, wat toelaat dat de COX-1 gemedieerde synthese van pro-aggregerende en vasoconstrictieve prostanoiden ongelimiteerd kan doorgaan zodat het risico op thrombusvorming en vasculaire occlusie verhoogt.</p> <p>Bij rofecoxib was het trombogeën risico verhoogd onafhankelijk van de duur van behandeling</p> <p>Celecoxib had dit effect niet in studies (maar risicopatiënten waren uitgesloten)</p> <p>Geen hoger thrombose risico van lumiracoxib t.o.v. andere NSAï <b>(niveau II)</b></p> <p>Heranalyse van VIGOR: geen verschil tussen COX-2 remmers en NSAï <b>(niveau II)</b></p>	Rofecoxib in therapeutische dosis verstoort de hemostatische balans niet bij gezonde vrijwilligers
Thrombo-embolische complicaties: significante toename van AMI	<p>Voornameijk bij COX-2 remmers</p> <p>Minder bijwerkingen bij celecoxib in vergelijking met ibuprofen en diclofenac <b>(niveau II)</b></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)</p> <p>- significante toename van de arteriële bloeddruk naast het verergeren van congestief hartfalen vastgesteld na toediening van rofecoxib meer dan na celecoxib <b>(niveau II)</b></p>	Omzichtig omspringen met NSAï bij patiënten met hypertensie, vooral diegenen die ACE-remmers, kaliumsparende diuretica of bètablokkers nemen

Type bijwerkingen	Variatie binnen de NSAID	Risicoprofiel
Renovasculaire complicaties: Storing van de nierfunctie: vermindering van de renale bloed flow en de glomerulaire filtratie	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. <b>(niveau II)</b>	Patiënten met - congestief hartfalen, - levercirrose - ascites - chronisch nierfalen
Renovasculaire complicaties: Vochtretentie met als gevolg oedeem en hartfalen (zie ook 'Cardiovasculaire en thrombogene effecten')	Er bestaat een hoger risico op ziekenhuisopname voor hartfalen na gebruik van rofecoxib of niet-selectieve NSAID, niet na celecoxib Risico bestaat al vanaf de eerste dosis Risico is hoger bij NSAID met langer halfleven omdat tijdens het interval van opeenvolgende dosissen er geen tijd is voor recuperatie van de GFR	Nefrotische patiënten met belangrijke proteïnurie, met een aan de leeftijd gerelateerde daling in GFR  Hypovolemische patiënt (de nier maakt vasodilaterende prostaglandines aan om vasoconstrictorische autoïden tegen te werken en renale perfusie te behouden. Wanneer de aanmaak van PGI <sub>2</sub> wordt verhinderd, kan hyperkaliëmie en acute nierinsufficiëntie optreden)  Patiënten met nierinsufficiëntie veroorzaakt door het gebruik van ACE-remmers of sartanen (verergering van nierinsufficiëntie)
Renovasculaire complicaties: hyperkaliëmie	Alle NSAID	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 <b>(niveau III)</b>  Overgevoeligheidsreacties (oa. Stevens-Johnson, ...) bij COX-2 remmers zijn mogelijk, vooral bij patiënten met sulfonamiden omwille van kruisreactie.	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 NSAID, ongeacht de chemische structuur; dit zou niet gelden voor de COX-2 remmers) <b>(niveau III)</b>

Type bijwerkingen	Variatie binnen de NSAï	Risicoprofiel
Dermatologie	Celecoxib meer dan ibuprofen en diclofenac Andere COX-2 selectieve onvoldoende gegevens over een hogere incidentie. Nevenwerkingen komen wel voor <b>(niveau II)</b>	
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 <b>(niveau I b)</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; 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 Besluit**

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

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 NSAï.  
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 perifeer arterieel vaatlijden, ondertussen bevestigd door het standpunt van 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 NSAï worden gesloten, zoniet zijn alle overige maatregelen weinig zinvol.  
NSAï moeten worden voorgeschreven door de arts en mede bewaakt door de apotheker.
6. NSAï + 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 NSAï met een PPI.
7. Bij voorschrijven van NSAï, 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.

## IV. 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-inflammatoire Non-Stéroidal
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 <sub>2</sub>	Prostaglandine E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandine I <sub>2</sub>
SSMG	Société Scientifique des Médecins Généralistes
SSRI	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TNF- $\alpha$	Tumor Necrose Factor – alfa
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Relatief Risico
VAS	Visueel Analoge Schaal
VIGOR	Vioxx Gastro-intestinal Outcomes Study
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie