

Veilig gebruik van NSAID’s

Algemene inleiding

Kwaliteitsbevorderend programma voor een medisch farmaceutisch overleg

*Auteur*

Apr. Carolien Bogaerts, Manager farmaceutische zorg KOVAG

*Met medewerking van*

Het kwaliteitsbevorderend programma “veilig gebruik van NSAID’s” is een initiatief van :

* KOVAG (Koninklijke Oost-Vlaamse apothekersgilde)

*Correspondentie*

|  |
| --- |
| KOVAG |
| Apr. Carolien Bogaerts |
| Kortrijksesteenweg 157, 9830 Sint-Martens-Latem |
| 09/225.41.90 |
| [Carolien.bogaerts@kovag.be](mailto:Carolien.bogaerts@kovag.be) |

Inhoud

1. Inleiding
   * 1. Motivatie voor het gekozen onderwerp
     2. Doelgroep MFO
     3. Geviseerde patiëntenpopulatie
     4. Doelstelling van het medisch farmaceutisch overleg
     5. Stappenplan voor opstart MFO
2. NSAID’s

2.1. Gebruik

2.2. Incidentie

2.3. Soorten

2.3.1 Niet-selectieve NSAID’s

2.3.2 COX-2-selectieve NSAID’s

2.4. Werking

2.5. Bijwerkingen

2.5.1 Product-specifieke bijwerkingen

2.5.2. Interacties

2.6. Conclusie

1. Het voorschrijven van een NSAID
2. NSAID’s als OTC-geneesmiddel in de apotheek
3. Bronnen
4. **Inleiding**
   1. **Motivatie voor het gekozen onderwerp**

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID’s) spelen een belangrijke rol in het geven van pijnverlichting op korte termijn (hoofdpijn, tandpijn, gewrichtspijn,…) en in de behandeling van pijn bij chronische aandoeningen zoals artrose en reumatoïde artritis. NSAID’s worden ook vaak in de apotheek zonder voorschrift afgehaald voor kleine kwaaltjes zoals hoofdpijn, rugpijn, tandpijn, koorts, menstruatiepijn,…

Nochtans worden NSAID’s geassocieerd met potentiële gastro-intestinale, cardiovasculaire en renale risico’s door hun effect op cyclo-oxygenase (COX)-1 en COX-2.Voorzichtigheid is dus geboden bij het gebruik van ervan, aangezien het vaak gepaard gaat met ernstige ongewenste effecten zoals gastro-intestinale ulcers en bloedingen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en hypertensie (1, 2).

Een case-control studie met 2777 patiënten observeerde een vijf maal hoger risico op bloedingen van de bovenste gastro-intestinale tractus bij NSAID-gebruikers, vergeleken met niet-gebruikers (3). Ook in het eindrapport van de HARM studie in Nederland staan gastro-intestinale bloedingen op nummer 1 als reden voor geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Bovendien winnen de NSAID’s het brons als we kijken naar de geneesmiddelengroepen die betrokken zijn bij deze ziekenhuisopnames (4).

Bij het voorschrijven en het afleveren van een NSAID (zowel op voorschrift als OTC) aan risicopatiënten moet de nood aan anti-inflammatoire therapie steeds geverifieerd worden. Vandaar willen we in dit kwaliteitsbevorderend programma stilstaan bij de mogelijke gevolgen en risicofactoren bij de inname van NSAID en bekijken we hoe deze risico’s het best kunnen worden vermeden.

* 1. **Doelgroep MFO**

Zorgverleners in de eerste lijn nl. huisartsen en apothekers.

* 1. **Geviseerde patiëntenpopulatie**

Patiënt ouder dan 18 jaar in de eerste lijn bij wie de arts een NSAID wil voorschrijven of de apotheker een NSAID wil afleveren (op voorschrift of OTC).

* 1. **Kwaliteitsbevorderend programma in 3 luiken**

1. NSAID en gastro-intestinale complicaties

* Welke **risicofactoren** bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve **gastro-intestinale complicaties**?
* Welke **medicamenteuze aanpak** ter preventie van objectieve **gastro-intestinale complicaties** is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?

1. NSAID en cardiovasculaire complicaties

* Welke zijn de **risicofactoren** voor **cardiovasculaire complicaties** bij het gebruik van NSAID’s?

1. NSAID en renale complicaties

* Welke zijn de **risicofactoren** voor **renale complicaties** bij het gebruik van NSAID’s?

De 3 luiken kunnen naar keuze tijdens 1 of meerdere MFO’s aan bod komen.

* 1. **Doelstelling van het medisch farmaceutisch overleg**

Artsen en apothekers die aan het MFO deelnemen dienen volgende doelen te bereiken :

1. Het kennen van de aanbevelingen over preventie van maagschade, cardiovasculaire en renale complicaties bij NSAID's.
2. Inzicht verworven hebben in hun eigen beleid rondom het voorschrijven van maagprotectie bij gebruikers van NSAID's.
3. Gezamenlijke afspraken gemaakt hebben over preventie van maagschade, cardiovasculaire en renale complicaties bij NSAID's.

**1.6. Stappenplan voor opstart MFO**

Zie bijlage. Dit stappenplan vormt een leidraad voor de verantwoordelijke arts en apotheker die een MFO rond veilig gebruik van NSAID’s willen organiseren.

1. **NSAID’s**

**2.1.Gebruik**

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID’s) hebben analgetische, antipyretische, ontstekingsremmende en sommige ook antiaggregerende eigenschappen. NSAID’s worden gebruikt om een scala aan dagelijkse ongemakken, zoals migraine, hoofdpijn, kwetsuren en dysmenorrhea te behandelen. Tevens worden zij voorgeschreven bij pijn en ontsteking ten gevolge van artritis en andere spier- en/of botaandoeningen, pijn of koorts bij kinderen en voor postoperatieve analgesie. Er is weinig bewijs om te suggereren dat de diverse NSAID’s verschillen in efficiëntie, maar toch kunnen patiënten die niet geholpen zijn door een bepaald NSAID wel effect bekomen van een ander(5).

**2.2.Incidentie**

Veilig gebruik van NSAID’s is een relevante en actuele problematiek zowel voor de huisarts als voor de apotheker. Volgens cijfers van het RIZIV werden in 2014 152.931.159 DDD6 (Defined Daily Doses) voorgeschreven door artsen en tandartsen. In 2013 en 2014 werd na een jarenlange stijging een daling in volume van de NSAID’s vastgesteld. Dit is te wijten aan een daling van het aantal voorschriften/afleveringen van de azijnzuurderivaten (vooral diclofenac) met 11% in 2013 en 0,6% in 2014 en van de oxicams met 7% in 2013 en 3% in 2014 in vergelijking met het voorgaande jaar.

Daarnaast worden NSAID’s ook vaak zonder voorschrift afgehaald in de apotheek. Vele reclamecampagnes hebben er namelijk voor gezorgd dat veel patiënten menen dat een NSAID een banaal en onschuldig pilletje is tegen de pijn. Bij verkoop zonder voorschrift dient de apotheker er over te waken dat er voor de patiënt geen mogelijke complicaties of interacties zijn.

**2.3.Soorten(7)**

***Niet-selectieve NSAID’s : overzicht***

* Arylazijnzuurderivaten
  + Aceclofenac (Biofenac,…)
  + Diclofenac (Voltaren, Motifene, Polyflam,…)
  + Ketorolac (Taradyl (I.M., I.V.))
* Arylpropionzuurderivaten
* Dexketprofen (Enantyum, Ketesse)
* Ibuprofen (Brufen, Nurofen, Spidifen,…)
* Ketoprofen (Rofenid)
* Naproxen (Aleve, Apranax, Naprosyne,…)
* Oxaprozine (Duraprox)
* Indoolderivaten
  + Indomethacine (Dolcidium)
  + Proglumetacine (Tolindol)
* Oxicams
  + Meloxicam (Mobic)
  + Piroxicam (Brexine, Feldene, Solicam,...)
  + Tenoxicam (Tilcotil)
* Nabumeton (Gambaran)
* Associaties van NSAID met maagbeschermend middel
  + Diclofenac + misoprostol (Arthrotec)
  + Naproxen + esomeprazol (Vimovo)

***COX-2-selectieve NSAID’s***

* Celecoxib (Celebrex)
* Etoricoxib (Arcoxia)
* Parecoxib (Dynastat; enkel in ziekenhuis)

**2.4.Werking**

NSAID’s (niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen) inhiberen het enzym cyclo-oxygenase (COX), dat centraal staat in de prostaglandinesynthese. Er bestaan meerdere isovormen van cyclo-oxygenase.

* **COX-1** wordt verantwoordelijk geacht voor de productie van prostaglandinen met een algemene 'huishoudfunctie' (zoals autoregulatie van renale perfusie en gastroprotectie).
* **COX-2** speelt een rol in de vorming van de prostaglandinen die betrokken zijn bij inflammatie.

Door cyclo-oxygenase te inhiberen hebben NSAID’s een pijnstillend en, in verschillende mate, ook een koortswerend en ontstekingsremmend effect. De **klassieke niet-COX-selectieve NSAID’s** inhiberen beide iso-enzymen ongeveer in dezelfde mate; de **COX-2-selectieve NSAID’s** inhiberen preferentieel COX-2.

**2.5.Bijwerkingen**

Het gebruik van NSAID’s kan leiden tot ernstige, zelfs levensbedreigende ongewenste effecten. Niet alleen het gewenste effect, maar ook vele ongewenste effecten worden toegeschreven aan de beïnvloeding van de prostaglandinesynthese. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarmstoornissen, gevolgd door nierfunctiestoornissen en cardiovasculaire bijwerkingen en huidreacties. Bloedbeeldafwijkingen, overgevoeligheidsreacties en leverfunctiestoornissen komen echter zelden voor. Om het optreden van bijwerkingen te beperken wordt geadviseerd NSAID’s zo laag mogelijk te doseren (de laagste effectieve dosis!) en voor een zo kort mogelijke periode in te nemen.

Een case-control studie met 2777 patiënten observeerde een 5 maal hoger risico op bloedingen van de bovenste gastro-intestinale tractus bij NSAID-gebruikers, vergeleken met niet-gebruikers(3). Een meta-analyse(8) waarschuwt ook voor een verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten, wat voor geen enkel NSAID kan uitgesloten worden. De COX-2 selectieve NSAID’s en diclofenac geven het grootste risico op cardiovasculaire accidenten. Naproxen leek op dit vlak de veiligste keuze.Deze bevindingen werden bevestigd door een gepubliceerde studie in The Lancet9.

Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID’s slechts gebruikt te worden als ze werkelijk nodig zijn: in vele gevallen kan een middel met minder toxiciteit volstaan bv. paracetamol bij artrose of bij koorts.

Niet elke patiënt is even gevoelig voor deze ongewenste effecten, en niet elk NSAID geeft een even grote kans op elk van deze ongewenste effecten.

**De ongewenste effecten van de NSAID's worden vaker gezien bij *ouderen* en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop(9).** De indicatiestelling dient zeer scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur dienen zoveel mogelijk beperkt te worden. Er wordt aangeraden om bij ouderen op het volgende bedacht te zijn(10) :

* Een lage dosering ibuprofen is eerste keuze (laag GI-risico, laag CV-risico en korte T1/2).
* Vermijd NSAID’s met een hoog GI-risico (piroxicam, ketorolac).
* Verkies naproxen of ibuprofen bij CV-risico.
* Vermijd diclofenac bij CV-risico.
* Verkies NSAID’s met een korte T1/2 (ibuprofen, diclofenac). De oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam) hebben een lange T1/2.
* Voeg bij ouderen patiënten (> 65 jaar) altijd gastroprotectie toe *(zie Luik I).* Zet deze therapie ook stop wanneer de anti-inflammatoire therapie wordt stopgezet.
* Monitor altijd de nierfunctie en/of de bloeddruk afhankelijk van de onderliggende diagnoses (congestief hartfalen, nierinsufficiëntie,...). NSAID’s kunnen acute maar reversibele nierinsufficiëntie en natrium – en waterretentie veroorzaken.

Bij ***risicopatiënten*** kan het associëren van een protonpompinhibitor, een hooggedoseerd H2-antihistaminicum of misoprostol aan het NSAID, de gastro-intestinale toxiciteit verminderen (zie Luik I)

**2.5.1.Productspecifieke bijwerkingen**

***Gastro-intestinale klachten***

Zie Luik I : “Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?”

***Cardiovasculaire bijwerkingen***

Zie Luik II : “Welke zijn de risicofactoren voor cardiovasculaire complicaties bij het gebruik van NSAID’s?”

***Nierproblemen***

Zie Luik III : “Welke zijn de risicofactoren voor renale complicaties bij het gebruik van NSAID’s?”

***Andere***

Astma en allergieën

* + NSAID’s veroorzaken bronchospasmen bij 10-20% van de patiënten met astma. Patiënten bij wie de symptomen van astma onder andere rinitis en neuspoliepen zijn, zijn bijzonder gevoelig voor dit soort overgevoeligheid.
  + Het bronchospasme is een klasse-effect van NSAID. Alle NSAID zijn gecontra-indiceerd voor patiënten die ooit een ernstige astma-aanval kregen na het innemen van een NSAID.

Inflammatoir darmlijden

* Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID’s voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren.

NSAID’s voor lokaal gebruik

* De NSAID’s voor lokaal gebruik worden gebruikt voor de symptomatische behandeling van bepaalde chronische osteo-articulaire problemen zoals bv. knie-artrose (11) of bij traumata. Aangezien de remming van de prostaglandinesynthese een systemisch effect is, kunnen NSAID’s hun ernstige gastro-intestinale bijwerkingen ook bij niet-orale toediening ontplooien(12). Systemische ongewenste effecten treden vooral op bij het aanbrengen op uitgebreide oppervlakte en bij een verminderde nierfunctie.

**2.5.2 Interacties**

Naast deze productspecifieke bijwerkingen zijn er ook verschillende **interacties** met andere geneesmiddelen mogelijk.

* **Verhoogd risico van GI letsels en bloedingen** door NSAID’s bij gelijktijdig gebruik van
  + corticosteroïden
  + SSRI’s
  + antitrombotica
  + acetylsalicylzuur, dit zelfs in lage doses
  + chronisch of overmatig alcoholverbruik
* Vermoeden van verminderen van het **cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur** door sommige NSAID’s. Bij gezamenlijk gebruik zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.
* Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van **ciclosporine.**
* Verhoogd risico van de ongewenste effecten van **methotrexaat** (vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses als antitumoraal middel).
* Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door **metformine.**
* Verminderd effect van **diuretica** en van de meeste **antihypertensiva**.
* Meer uitgesproken **verhoging van de kaliëmie** bij associëren met
  + kaliumsparende diuretica
  + kaliumsupplementen
  + ACE-inhibitoren
  + sartanen of renine-inhibitoren
  + heparines.

Een ernstige hyperkaliëmie is potentieel levensbedreigend door het optreden van hartritmestoornissen, een acute hartstilstand of spierverlammingen.

* **Verslechtering van de nierfunctie** (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij gelijktijdige behandeling met NSAID en
  + diuretica
  + ACE-inhibitoren, sartanen of renine-inhibitoren, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie
  + een RAS-remmer
* verhoogd risico van hartfalen bij associëren met **pioglitazon** (Actos)
* stijging van de plasmaconcentratie van **lithium** door verminderde renale excretie
* Diclofenac, ibuprofen, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9 ([zie Tabel Ic. in Inl.6.3.](http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=9990243" \l "cyp))
* celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 ([zie Tabel Ic. in Inl.6.3.](http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=9990243" \l "cyp))

1. **Het voorschrijven en afleveren van een NSAID**

Alvorens een NSAID voor te schrijven of af te leveren moeten de risicofactoren van de patiënt bekeken worden en de voor-en nadelen worden afgewogen. De laagste effectieve dosis, niet de laagst mogelijke dosis, moet gekozen worden en dit voor een zo kort mogelijke periode. Ook moet met de patiënt besproken worden of er een alternatieve behandelmethode (bv. geen of alternatieve pijnstilling) kan gekozen worden. Het is zeer belangrijk om de patiënt bij deze beslissing te betrekken.

Overweeg bij het voorschrijven van een NSAID steeds volgende punten :

* Overweeg of een andere pijnstiller dan een NSAID geschikt zou zijn (bv. paracetamol, codeïne, tramadol, topische behandelingen).
* Een NSAID is meestal de beste keuze bij een inflammatoire reumatische ziekte, pijn veroorzaakt door acuut letsel of acute rugpijn. Anderzijds kan paracetamol of een opioid effectiever en veiliger zijn voor pijn bij artrose.
* Een NSAID dient bijna nooit te worden voorgeschreven voor chronische rugpijn.
* Beoordeel de voordelen en risico's met betrekking tot het maag-darmkanaal, hart- en vaatstelsel en de nieren, vooral bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie tabel 1).
* Controleer de indicaties voor de medicatie op regelmatige tijdstippen: wordt het geneesmiddel gebruikt om pijn of ontsteking te behandelen?
* Kies een geschikt preparaat voor de symptomen van de patiënt, met betrekking tot de nodige werkingsduur en de vereiste dosis. Kortwerkende preparaten kunnen zorgen voor meer precieze en veilige dosering bij langdurig gebruik dan langwerkende preparaten.
* De profielen van de verschillende NSAID voor ernstige gastro-intestinale bijwerkingen variëren. Van de oudere geneesmiddelen lijkt vooral ibuprofen in de veiligste categorie te zitten. Diclofenac kan de leverfunctie vaker schaden dan de andere geneesmiddelen.
* De verschillen tussen de geneesmiddelen worden deels toegeschreven aan het feit dat sommige geneesmiddelen vaker in kleinere doses worden voorgeschreven dan andere. NSAID die geïnjecteerd of toegediend worden via zetpillen zijn niet veiliger dan de orale vormen.
* Controleer steeds de interacties met andere geneesmiddelen.
* Indien het risico op cardiovasculaire bijwerkingen hoog is (een behandeling met aspirine wijst op een cardiovasculaire ziekte of risico), beoordeel dan kritisch de noodzaak van een anti-inflammatoir geneesmiddel en gebruik de minimale effectieve dosis gedurende korte tijd.
* Gebruik beschermende medicatie of kies een COX-2-selectief geneesmiddel voor patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bijwerkingen. Let op de contra-indicaties voor COX-2-remmers.
* **Tabel 1 geeft een overzicht van de criteria voor de selectie van NSAID medicatie volgens het risico op ulcus bloedingen en cardiovasculaire aandoeningen(13).**
* Zorg ervoor dat de patiënt wordt geïnformeerd over mogelijke bijwerkingen en de passende maatregelen die moeten worden genomen indien deze zich zouden voordoen.

| **Tabel 1 : De selectie van NSAID medicatie volgens het risico op ulcus bloedingen en cardiovasculaire aandoeningen(13)** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Laag risico op ulcus bloedingen** | **Verhoogd risico op ulcus bloedingen 1)** | **Hoog risico op ulcus bloedingen2)** |
|  | | | |
| Laag cardiovasculair risico (geen aanwijzingen voor aspirine) | * Niet-selectieve NSAID | 1. Niet-selectieve NSAID + PPI 2. Niet-selectieve NSAID + misoprostol 3. COX-2-selectieve NSAID 3) | Het analgeticum wordt hoofdzakelijk geselecteerd uit andere klassen geneesmiddelen. |
| Hoog cardiovasculair risico (de patiënt gebruikt aspirine of dit is in ieder geval geïndiceerd) | naproxen (wanneer de patiënt geen aspirine neemt, zelfs indien geïndiceerd) | Het analgeticum wordt hoofdzakelijk geselecteerd uit andere klassen geneesmiddelen. Als NSAID medicatie nodig wordt geacht, wordt er gekozen voor naproxen (of een andere NSAID 4)) + PPI. | Geen NSAID - De pijnstiller wordt geselecteerd uit andere medicatie klassen. |
| COX-2-selectieve NSAID zijn gecontra-indiceerd. | | |

1) De patiënt heeft **één** van de volgende risicofactoren, maar geen ulcus bloeding: ouder dan 65 jaar; een voorgeschiedenis van ulcera; glucocorticosteroïden-therapie; antistollingstherapie; SSRI antidepressiva; gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID (met inbegrip van lage dosis aspirine); grote dagelijkse dosis van een NSAID.

2) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van NSAID-gerelateerde gastro-intestinale bloeding of heeft een **aantal** risicofactoren van ulcus bloeding.

3) COX-2-selectieve NSAID zijn celecoxib en etoricoxib.

4) Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en aspirine kan het antitrombotische effect van aspirine verlagen.

1. **NSAID’s als OTC-geneesmiddel in de apotheek**

Het is belangrijk dat de apotheker nagaat waarom de patiënt dit geneesmiddel komt halen en of hier echt nood aan is. Er wordt best bekeken of het NSAID kan vervangen worden door paracetamol. Wanneer het NSAID niet vervangen kan worden en de therapie noodzakelijk lijkt, moet nagegaan worden of de patiënt al dan niet tot de risicogroep behoort (zie tabel 1)). Indien dit het geval is, is een lage dosis ibuprofen in combinatie met gastroprotectie de beste keuze. Doe dit idealiter na overleg met de arts indien de patiënt hiervoor zijn toestemming geeft.

|  |
| --- |
| 1. **Take home message**     Een meta-analyse14 gepubliceerd in The Lancet toont aan dat de verschillende COX-2 selectieve NSAID’s en diclofenac het cardiovasculaire risico doen toenemen (zie Luik II), dat alle NSAID’s (zowel niet-selectieve als COX-2 selectieve) het risico van hartfalen doen toenemen (zie Luik II), en dat COX-2 selectieve NSAID’s en diclofenac minder aanleiding geven tot bovenste gastro-intestinale complicaties dan ibuprofen of naproxen (zie Luik I).  Het gastro-intestinale risico van ibuprofen is sterk dosis-afhankelijk. Ibuprofen aan een maximale dagdosis van 1200 mg geeft het minst risico op gastro-intestinale complicaties (maar ernstige en fatale gastro-intestinale nevenwerkingen worden nog steeds gemeld). Bij hogere doseringen van ibuprofen (bv 2400 mg/dag) neemt het voordeel van het lagere gastro-intestinale risico af en is diclofenac een meer veilige keuze (als we enkel naar het gastro-intestinale risico kijken). |

1. **Bronnen**
2. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI); Systemische toediening van NSAID’s; http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=6775
3. Jackson S, Jansen P, Mangoni A. Prescribing for Elderly Patients: Wiley-Blackwell; 2009.
4. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006;55(12):1731-8.
5. Eindrapport HARM-onderzoek Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, 2006; 33,34.

https://www.knmp.nl/downloads/harm-rapport.pdf

1. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical issues ;Jordan S. (MB BCh, PhD, PGE (FE)), White J. (MSc, RGN, BN, PGCE(FE) Nursing Standard. 15, 23, 45-52
2. RIZIV, Farmaceutische kengetallen-farmaceutische verstrekkingen-ambulante praktijk 2014, geraadpleegd op 22 augustus 2016. Beschikbaar via : <http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farma_kengetallen_verslag_2014.pdf>
3. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI); Systemische toediening van NSAID’s; http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?matches=NSAID%27s%7CNSAID%E2%80%99s&frag=6767
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs : network meta-analysis. BMJ (Clinical reserach ed). 2011;342:c7086.
5. GheOP3S-tool- Versie2-sept 2014-UGent, item 8
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI); osteo-articulaire aandoeningen, NSAID’s, bijzondere voorzorgen; http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?matches=NSAID%27s%7CNSAID%E2%80%99s&frag=6767
7. BCFI, Folia augustus 2008, Symptomatische behandeling van gonartrose in de eerste lijn; <http://www.bcfi.be/nl/articles/1739?folia=1705>
8. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI); NSAID’s voor lokaal gebruik; http://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=7039
9. EBMPracticeNet, Het veilig gebruik van NSAID, Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update : 27/12/2013; laatste review 11/12/2015.( Aanbeveling met aanpassingen aan de Belgische context)
10. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. Lancet 2013;382:769-79.