

Veilig gebruik van NSAID’s

Luik II: NSAID’s en cardiovasculaire complicaties

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 |

Inhoud

1. Wat zijn de cardiovasculaire risico’s bij het gebruik van NSAID’s?
2. Bronnen
3. **Wat zijn de cardiovasculaire risico’s bij het gebruik van NSAID’s?(1,2)**

Bij patiënten met of zonder cardiovasculaire ziekten wordt het gebruik van de meeste niet-selectieve NSAID’s en COX-2 selectieve NSAID’s geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten zoals dood, myocard infarct, hartfalen en beroerte5. Het risico is afhankelijk van het cardiovasculaire risico van de patiënt, de gekozen NSAID en de dosis van het NSAID. Daarom wordt steeds aangeraden het NSAID in de laagst effectieve dosis en in de kortst mogelijke periode te gebruiken.4

Het is gebleken dat gebruik van **COX-2 selectieve middelen** en **diclofenac**een groter risico op cardiovasculaire accidenten (myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten) met zich meebrengt. Het mechanisme waardoor het risico op trombose toeneemt blijft onzeker. Omwille van deze reden werd rofecoxib (Vioxx) in 2004 uit de handel genomen.

Voor de COX-2-selectieve NSAID’s en voor aceclofenac, diclofenac en hoge doses ibuprofen (meer dan 1200 mg per dag) dient men zeker terughoudend te zijn bij patiënten met cardiovasculair lijden, met hypertensie en met hoog cardiovasculair risico. Dit in verband met de cardiovasculaire ongewenste effecten.

De toediening van NSAID’s **intraveneus of rectaal** geeft niet minder cardiale bijwerkingen dan de toediening per os.

**Patiënten met hartfalen**

Het gebruik van NSAID’s kan reeds bestaand **hartfalen** verergeren. Het meest aannemelijke mechanisme is dat NSAID’s door hun remmend effect op de prostaglandinesynthese de werking van de nierfunctie verminderen. Onder normale omstandigheden spelen prostaglandinen geen belangrijke rol in het handhaven van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid, maar als het effectief circulerend volume is afgenomen (bv. t.g.v. hartfalen, levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie) neemt de prostaglandineproductie toe om de nierdoorbloeding toch op peil te houden. Doordat NSAID’s dit effect remmen, ontstaat er een excessieve vasoconstrictie gevolgd door een afname van de nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid. Dit kan dan weer leiden tot oedeemvorming en natriumretentie met als gevolg (een verergering van) hartfalen(3). NSAID’s kunnen ongewenste interacties geven met de geneesmiddelen die bij hartfalen worden toegepast. Zij kunnen bij patienten met ondervulling t.g.v. hartfalen de werking van lisdiuretica afzwakken en daardoor ernstige vochtretentie veroorzaken. De combinatie van een NSAID met een RAS-remmer heeft onder normale omstandigheden geen groot effect op de nier, maar als de nierdoorbloeding of nierfunctie is verlaagd, zullen beide interfereren met de fysiologische mechanismen die de glomerulaire filtratiesnelheid op peil moeten houden.(3)

**Patiënten met laag cardiovasculair risico (geen aanwijzingen voor aspirine)**

* Laag risico op ulcus bloedingen :

Keuze gaat naar niet-selectieve NSAID’s1. Ook hier kan echter de voorkeur gegeven worden voor **naproxen** (Grade 2C) als veiligste keuze. Andere niet-selectieve NSAID’s bv **ibuprofen** zijn echter een goed alternatief aangezien het om patiënten gaat met een laag risico, er een gebrek aan evidentie is voor het cardiovasculaire risico bij occasioneel gebruik in lage dosis. Bovendien zijn deze NSAID’s goedkoop en makkelijk verkrijgbaar4.

* Verhoogd risico op ulcus bloedingen(patiënt met risicofactoren) :

Door het verhoogde risico op ulcus bloedingen wordt er geadviseerd een niet-selectief NSAID te combineren met een PPI of een COX-2-selectief NSAID (celecoxib of etericoxib) te gebruiken1.

* Hoog risico op ulcus bloedingen (voorgeschiedenis van ulcus bloeding) :

NSAID contra-indicatie. Analgeticum uit andere geneesmiddelklasse kiezen.1

**Patiënten met hoog cardiovasculair risico (de patiënt gebruikt aspirine of dit is in ieder geval geïndiceerd)**

* Laag risico op ulcus bloedingen

Voorkeur voor naproxen (wanneer de patiënt geen aspirine neemt, zelfs indien geïndiceerd). COX-2-selectieve NSAID zijn gecontra-indiceerd.

* Verhoogd risico op ulcus bloedingen

Voorkeur voor analgeticum uit andere klasse geneesmiddelen. Als NSAID toch nodig wordt geacht, is naproxen + PPI de beste keuze. COX-2-selectieve NSAID zijn gecontra-indiceerd.

* Hoog risico op ulcus bloedingen

NSAID en COX-2-selectief NSAID contra-indicatie. Analgeticum uit andere geneesmiddelklasse kiezen.1

**Cardioprotectief effect van aspirine**

Het protectief antithrombotisch effect van aspirine kan verzwakt worden door het gelijktijdig gebruik van niet-selectieve NSAID’s zoals ibuprofen of naproxen. Bijgevolg dient het regelmatig gebruik van NSAID’s vermeden te worden bij patiënten die dagelijks een lage dosis aspirine nemen voor het cardioprotectief effect. Bij toch gelijktijdig gebruik wordt aangeraden de aspirine minimum 2 uur voor het NSAID in te nemen (Grade 2C).4

|  |
| --- |
| **Kernboodschap(2)**  Alle NSAID’s lijken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op een hartinfarct. Het risico is gelijk aan het risico op gastro-intestinale bijwerkingen van conventionele NSAID’s. Na de stopzetting van het geneesmiddel vermindert de kans op een hartinfarct binnen enkele weken naar het vorige niveau.   * **Naproxen** lijkt de minst schadelijke van de onderzochte NSAID’s te zijn wat betreft het risico op een hartinfarct6. * Absolute contra-indicaties voor het **systemische gebruik van coxibs (etoricoxib en celecoxib) en diclofenac7** zijn:   + coronaire hartziekten   + gediagnosticeerde aandoeningen van de cerebrale circulatie   + hartfalen   + perifere vaataandoening   + voor etoricoxib: ongecontroleerde hypertensie * Relatieve contra-indicaties voor **alle NSAID** zijn onder meer   + hypertensie   + hyperlipidemie   + suikerziekte   + roken * NSAID’s (zowel niet-selectieve als COX-2 selectieve)7 kunnen bij patiënten met een hart- en vaatziekte leiden tot **hartfalen** en kunnen reeds bestaand hartfalen verergeren. * NSAID’s kunnen het cardioprotectief effect van aspirine verzwakken bij gelijktijdige inname4. |

1. **Bronnen**
2. 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)
3. Masterproef Elise Deruytter : Adaptatie van de Duodecim richtlijn “Veilig gebruik van NSAID’s”- cardiale en renale effecten i.s.m. EBMPracticeNet
4. Harm-Wrestling rapport, februari 2008, Nierinsufficiëntie t.g.v. RAS-remmers en NSAID’s, pagina 55; http://www.ephor.nl/media/1154/harm-wrestling-rapport-feb-08.pdf
5. UpToDate, Nonselective NSAIDs: Adverse cardiovascular effects, Author:

[Daniel H Solomon, MD, MPH](https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-adverse-cardiovascular-effects/contributors); https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-adverse-cardiovascular-effects

Laatste review: juni 2018. | Laatste update: 27 september 2017.

#### [Schjerning Olsen AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schjerning%20Olsen%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24690187)1, [Fosbøl EL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fosb%C3%B8l%20EL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24690187), [Gislason GH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gislason%20GH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24690187); The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk insight from Danish observational data; [Basic Clin Pharmacol Toxicol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690187) 2014 Aug;115(2):179-84. doi: 10.1111/bcpt.12244. Epub 2014 Apr 25

#### [Trelle S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trelle%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324)1, [Reichenbach S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reichenbach%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Wandel S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wandel%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Hildebrand P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hildebrand%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Tschannen B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tschannen%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Villiger PM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villiger%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Egger M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Egger%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324), [Jüni P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J%C3%BCni%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21224324); Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis; [BMJ.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224324) 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086

1. 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.