

- <sup>9</sup> Emst AJ van, Bilsen HPJG. Hoe minder te drinken. Utrecht: Nederlands Instituut voor Alcohol en Drugs; 1987.
- <sup>10</sup> Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction* 1993;88:315-35.
- <sup>11</sup> Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 2002;97:265-77.
- <sup>12</sup> Moyer A, Finney JW, Swearingen CE, Vergun P. Brief interventions for alcohol problems: a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction* 2002;97:279-92.

- <sup>13</sup> Beich A, Gannik D, Malterud K. Screening and brief intervention for excessive alcohol use: qualitative interview study of the experiences of general practitioners. *BMJ* 2002;325:870.
- <sup>14</sup> Kaner EF, Heather N, McAvooy BR, Lock CA, Gilvarry E. Intervention for excessive alcohol consumption in primary health care: attitudes and practices of English general practitioners. *Alcohol* 1999;34:559-66.

Aanvaard op 30 september 2003

## Voor de praktijk

# Richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'

H.J.BERNELOT MOENS, J.J.VAN CROONENBORG, M.J.AL, P.M.L.A.VAN DEN BEMT, J.LOURENS EN M.E.NUMANS\*

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen. In Nederland wordt jaarlijks aan 18% van de bevolking (circa 3 miljoen personen) een NSAID afgeleverd. Deze personen gebruiken dit middel gemiddeld 6 tot 7 weken per jaar. Met deze voorschriften zijn hoge kosten gemoeid: in 1998 werd ongeveer 80 miljoen aan NSAID's uitgegeven.<sup>1 2</sup>

In de afgelopen 30 jaar heeft de omvangrijke toepassing van NSAID's tot veel onderzoek naar voor- en nadelen ervan geleid. Naast de ontstekingsremmende en pijnstillende werking behoren verlaging van het risico op hart- en vaatziekten, een kleinere kans op het ontstaan van colonicarcinomen en een lager risico voor de ziekte van Alzheimer tot de veronderstelde voordelen. Daartegenover staan bijwerkingen in de vorm van verergering van bronchospasmen, nierfunctiestoornissen en gastro-intestinale problemen. Vooral het ontstaan van gastroduodenale ulcera met perforatie of bloeding geldt als een belangrijke beperking van het gebruik van NSAID's. In het jaar 2000 waren er in Nederland 2823 NSAID-gerelateerde ziekenhuisopnamen, waarbij 165 patiënten overleden.<sup>3</sup>

\*Namens de leden van de werkgroep, die aan het einde van dit artikel staan vermeld.

Medisch Spectrum Twente, afd. Reumatologie, Enschede.  
Hr.dr.H.J.Bernelot Moens, reumatoloog.  
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht.  
Mw.dr.s.J.J.van Croonenborg, gezondheidkundige.  
Erasmus Medisch Centrum, institute for Medical Technology Assessment, Rotterdam.  
Mw.dr.M.J.Al, statisticus-gezondheidseconoom.  
Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg.  
Mw.dr.P.M.L.A.van den Bemt, ziekenhuisapotheeker.  
Hr.dr.J.Lourens, gastro-enteroloog n.p., Alkmaar.  
Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht.  
Hr.dr.M.E.Numans, huisarts.  
Correspondentieadres: mw.dr.s.J.J.van Croonenborg (j.vancroonenborg@cbo.nl).

## SAMENVATTING

– Met ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO is door een werkgroep, bestaande uit reumatologen, huisartsen, ziekenhuisapothekers, een maag-darm-leverarts en een gezondheidseconoom een landelijke, evidence-based richtlijn voor de preventie van maagschade door niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) ontwikkeld.

– De richtlijn heeft tot doel het aantal maagulceraties met perforatie of bloeding als gevolg van NSAID-gebruik te reduceren. In 2000 zijn door deze complicaties naar schatting 165 mensen overleden.

– De richtlijn bevat hoofdstukken over risicofactoren voor het ontstaan van maagulcera tijdens NSAID-gebruik, de effectiviteit en de relatieve toxiciteit voor de maag van verschillende NSAID's, de effectiviteit van behandelingen ter preventie van maagschade en het behandelen van dyspeptische klachten tijdens NSAID-gebruik.

– De richtlijn beveelt een strategie aan waarbij voorschrijvende artsen bij start van een NSAID dienen na te gaan of en in welke mate het risico op maagschade is verhoogd: de belangrijkste risicofactoren zijn voorafgaand peptisch ulcuslijden, leeftijd > 70 jaar en een onbehandelde infectie met *Helicobacter pylori* in het kader van peptisch ulcuslijden.

– Bij een verhoogd risico kan de voorschrijvende arts een keuze maken uit 3 strategieën ter preventie van maagschade: toevoegen van misoprostol, toevoegen van een protonpompremmer of de keuze voor een COX-2-selectief NSAID.

– Mits een adequate risico-inschatting is gemaakt, laat de richtlijn voorschrijvers de vrijheid om te kiezen uit deze preventieve maatregelen, waarvan de risicoreductie en de kosten vrijwel gelijk zijn.

– Gebruik van acetylsalicylzuur of cumarinederivaten vergroot het risico, waarbij verschillende preventieve strategieën mogelijk zijn; in de richtlijn wordt nader ingegaan op de situatie die bij combinatie met NSAID's ontstaat.

Veel onderzoek werd verricht naar risicofactoren voor het ontstaan van deze bijwerkingen en naar het effect van interventies om de kans op complicaties te verkleinen. Een scala aan interventies is onderzocht en gepropageerd, variërend van modificaties van de ge-

neemiddelen en hun toedieningswijze, tot toevoeging van maagbeschermende middelen en de bestrijding van eventueel aanwezige infectie met *Helicobacter pylori*. Deze interventies worden met mate toegepast: in Nederland werd in 1998/99 bijvoorbeeld aan 23% van oudere NSAID-gebruikers een maagbeschermend middel voorgeschreven.<sup>4</sup> De totale kosten van bijwerkingen van NSAID's en de preventie ervan verhoogden in een Italiaans onderzoek de kosten van de NSAID's zelf met 58% en in de Nederlandse situatie met 67%.<sup>2,5</sup>

De ontwikkelingen aangaande maagbescherming bij NSAID-gebruik verlopen in hoog tempo en voor de voorschrijvende artsen is het moeilijk om een evenwichtige keuze te maken tussen de voorgestelde strategieën ter preventie van maag-darmbijwerkingen van NSAID's. Het royale gebruik van NSAID's met potentieel gevaarlijke bijwerkingen en als gevolg daarvan hoge maatschappelijke kosten leidde er in 1997 toe dat het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO het initiatief nam om een richtlijn hierover te ontwikkelen.

De richtlijn werd voorbereid door een multidisciplinaire werkgroep. Zij stelde aanbevelingen op volgens de evidence-basedmethode van richtlijnontwikkeling, zoals voorgestaan door het CBO.<sup>6,7</sup> Op 27 september 2002 werd de door de werkgroep ontwikkelde conceptrichtlijn in een landelijke bijeenkomst aan vertegenwoordigers uit het veld gepresenteerd. Op basis van aldaar mondeling of schriftelijk geuite kritiek en suggesties werd de richtlijn bijgesteld en definitief vastgesteld.

In deze publicatie worden de belangrijkste aanbevelingen van de richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade' samengevat. Voor de nuances en de overwegingen die tot een bepaalde aanbeveling hebben geleid, wordt verwezen naar de volledige richtlijntekst.<sup>8</sup> De richtlijn gaat uit van een adequate indicatiestelling voor het NSAID-gebruik, dus van situaties waarin bijvoorbeeld paracetamol onvoldoende helpt en waarin alternatieven die geen maagschade aanrichten (morphinomimetica, tramadol) niet aan de orde zijn.

#### RISICO-INVENTARISATIE VOOR MAAGSCHADE BIJ NSAID-GEBRUIK

In een groot aantal patiënt-controle- en follow-up studies is onderzocht welke factoren samenhangen met een verhoogde kans op maagbloedingen en -perforaties tijdens NSAID-gebruik. Sommige factoren geven in al deze studies toename van het risico, andere tonen een wisselende uitkomst, waardoor onzekerheid blijft bestaan. Door verschillen in studiepopulatie en -opzet is de mate van samenhang tussen risicofactoren en maagschade niet goed kwantificeerbaar. Daardoor is het moeilijk om een rangorde in de mate van risico aan te brengen.

Om artsen te ondersteunen bij de schatting van het risico heeft de werkgroep de factoren verdeeld in 2 klassen: (a) factoren die een aanmerkelijk verhoogd risico op maagschade geven en (b) factoren die een enigszins verhoogd risico op maagschade geven en wellicht in combinatie met elkaar problemen kunnen opleveren

(tabel). Deze verdeling in 2 klassen doet recht aan de inschatting dat bijvoorbeeld een eerder doorgemaakt peptisch ulcus of leeftijd > 70 jaar belangrijker zijn dan diabetes mellitus of hartfalen. De genoemde risicofactoren werken cumulatief, dus het risico stijgt als er meerdere aanwezig zijn.

De belangrijkste aanbeveling in de richtlijn is dat een arts die een NSAID voorschrijft, nagaat of de genoemde risicofactoren voor het ontstaan van maagschade aanwezig zijn. De richtlijn beveelt aan om bij een leeftijd > 70 jaar of een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis of een onbehandelde *H. pylori*-infectie in het kader van peptisch ulcuslijden maatregelen te nemen ter preventie van maagschade (tabel). Bij de aanwezigheid van de overige risicofactoren bepaalt de arts of er een zodanig verhoogd risico is dat maatregelen ter preventie van maagschade moeten worden genomen: het risico neemt, zoals gezegd, toe bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

#### WELK NSAID, WELKE PREVENTIEVE MAATREGELEN?

*Risico op maagschade bij verschillende NSAID's.* In de richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten NSAID's, te weten de conventionele (niet cyclo-oxygenase(COX)-2-selectieve) NSAID's en de COX-2-selectieve NSAID's. De herkenning van de verschillende COX-receptoren en hun rol bij werking en toxiciteit van NSAID's heeft een impuls gegeven aan de ontwikkeling van nieuwe middelen. Celecoxib en rofecoxib zijn de eerste producten waarvoor van deze kennis gebruik is gemaakt. Daarnaast bleken van de reeds bekende NSAID's nabumeton en meloxicam in in-vitro studies een hogere mate van COX-2-selectiviteit te vertonen dan de conventionele NSAID's. Dat heeft ertoe geleid dat bij de opstelling van de richtlijn nabumeton, meloxicam, celecoxib en rofecoxib als COX-2-selectieve NSAID's nader zijn beoordeeld wat betreft hun effectiviteit in het voorkómen van maagschade.

De effectiviteit op 'harde' klinische uitkomstmaten, in de literatuur gedefinieerd als perforatie, ulceratie, obstructie of bloeding, heeft bij de aanbevelingen zwaarder gewogen dan effectiviteit in studies die alleen endosco-

Risicofactoren voor het krijgen van maagschade tijdens gebruik van een niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID)
factoren met een aanmerkelijk verhoogd risico op maagschade
leeftijd > 70 jaar
voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan
onbehandelde infectie met <i>Helicobacter pylori</i> in het kader van peptisch ulcuslijden
factoren met een enigszins verhoogd risico op maagschade
leeftijd 60-70 jaar
gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of acetylsalicylzuur
ernstige invaliderende reumatoïde artritis
hartfalen of diabetes mellitus
hoge dosering van een NSAID
gelijktijdig gebruik van corticosteroiden
gelijktijdig gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

pische afwijkingen als uitkomst namen. Voor rofecoxib en celecoxib is op de harde uitkomsten aangetoond dat ze veiliger zijn dan conventionele NSAID's.<sup>9-11</sup> Voor meloxicam en nabumeton is de mate van bewijs voor maagveiligheid zwakker, omdat de studies te kort duurden of uitgingen van niet-equivalente doseringen.

**Preventieve maagbeschermende middelen.** De aanbevelingen voor preventieve maagbeschermende middelen zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op een omvangrijke Cochrane-publicatie over dit onderwerp.<sup>12</sup> Misoprostol blijkt het risico op endoscopische ulcera (in doseringen van 400-800 µg per dag) en op harde klinische uitkomsten (in een dosering van 800 µg per dag) te verminderen. Dit gaat echter gepaard met een toegenomen incidentie van diarree.

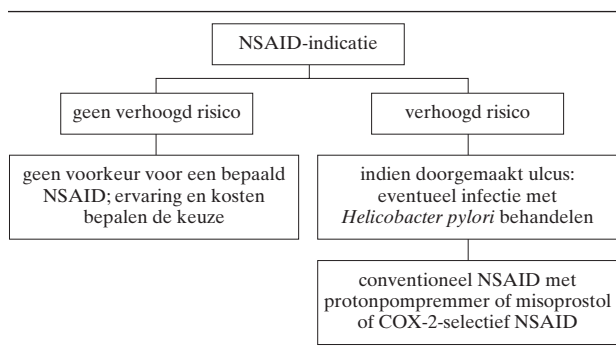
Maagzuursecretieremmers die onderzocht zijn ter preventie van NSAID-gerelateerde maagschade zijn de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en de protonpompremmers. De H<sub>2</sub>-receptorantagonisten ranitidine en famotidine zijn in standaarddosering onvoldoende effectief ter preventie van maagulcera door NSAID's. Een hoge dosering ranitidine (600 mg/dag) is in endoscopische studies wel effectief ter preventie van zowel maag- als duodenumulcera.

Van de protonpompremmers blijken omeprazol (20 mg), lansoprazol (15 mg) en pantoprazol (40 mg) het risico op endoscopische ulcera te verminderen. Er is onvoldoende bewijs dat dit ook geldt voor de harde klinische uitkomsten.

#### BELEID

Op basis van de bovenvermelde mogelijkheden ontstaat er, wanneer men behandeling met een NSAID begint, een complex keuzemoment. De arts moet niet alleen rekening houden met het risico op maagschade, maar ook met doseringsgemak en daarmee therapietrouw, interacties, comorbiditeit en kosten. De aanbevelingen van de werkgroep, die als praktische leidraad kunnen dienen voor voorschrijvende artsen, zijn samengevat in de figuur.

**Beleid indien geen verhoogd risico op maagschade bestaat.** Indien er geen verhoogd risico op maagulceratie of -schade wordt vastgesteld, verdienen die NSAID's de



Stroomdiagram als leidraad bij de keuze van het type niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) en maagpreventieve maatregelen; COX = cyclo-oxygenase.

voorkeur, waarmee ruime klinische ervaring is opgedaan en die het laagst geprijsd zijn. Dit zijn ten tijde van het verschijnen van deze richtlijn (mei 2003) de conventionele NSAID's, waarbij aannemelijk is dat ibuprofen (een propionzuurderivaat) en diclofenac (een arylazijnzuurderivaat) bij de in de praktijk toegepaste doseringen voor de maag het minst onveilig zijn.<sup>13</sup> Het ligt voor de hand om bij elke patiënt de laagst effectieve dosering te kiezen.

Hoewel een COX-2-selectief NSAID bij alle patiënten op basis van het veiligheidsprofiel ten aanzien van maagschade een aantrekkelijke keuze lijkt te zijn, is de werkgroep van mening dat terughoudendheid nog gepast is, omdat de beschikbare gegevens studies van relatief beperkte duur betreffen. Er is gesuggereerd dat langer durend gebruik van COX-2-selectieve middelen gepaard gaat met een weer toenemend risico op maagulceratie. Ook zijn nog niet alle vragen aangaande een eventuele toename van cardiovasculaire complicaties door COX-2-selectieve middelen weggelaten. Deze overwegingen en de hogere kosten van COX-2-selectieve middelen leiden tot de aanbeveling om aan patiënten zonder verhoogd risico op maagschade conventionele NSAID's voor te schrijven.

**Beleid bij verhoogd risico op maagschade.** Als er op basis van de genoemde risicofactoren een verhoogd risico op het ontstaan van maagschade is, worden preventieve maatregelen aanbevolen. Men kan dan kiezen uit een combinatie van een conventioneel NSAID met een protonpompremmer of met het synthetisch analogon van prostaglandine E<sub>1</sub>, misoprostol, dan wel een COX-2-selectief NSAID toepassen. De verschillen in maagbeschermende effectiviteit tussen deze strategieën zijn klinisch niet relevant. De werkgroep heeft geen analyse van de kosten van deze 3 behandelopties verricht. Omdat de mate van risicoreductie vergelijkbaar is, zullen vooral de prijzen van de geneesmiddelen bepalen welke strategie het kosteneffectiefst is. Juist omdat een verhoogd risico op maagschade onder meer wordt bepaald door de leeftijd of de aanwezigheid van hartfalen, spelen comorbiditeit en de in de richtlijn onbesproken cardiovasculaire of renale bijwerkingen van NSAID's vaak een rol. De richtlijn geeft de arts ruimte om in overleg met een patiënt de passendste strategie te kiezen. Naast de inschatting van de grootte van het risico en het soort risicofactor zullen interacties, doseringsgemak en kosten de keuze bepalen. In de richtlijn komen de volgende overwegingen aan de orde.

**Doseringsgemak.** Hoewel een beschermend effect van een hoge dosering H<sub>2</sub>-receptorantagonisten is aangetoond, is dit vanwege de meerdaagse dosering geen aantrekkelijke preventieve behandeling. Misoprostol vereist een adequate dosering (600-800 µg/dag) en is als combinatiepreparaat met diclofenac beschikbaar. Vooral wanneer een NSAID intermitterend wordt gebruikt, kan dit een geschikte keuze zijn.

**Beleid bij infectie met *H. pylori*.** Er zijn onvoldoende argumenten om bij alle patiënten aan wie een NSAID wordt voorgeschreven preventief onderzoek naar een *H. pylori*-infectie te verrichten. Bij een doorgemaakt ulcus-

lijden, zonder dat daarbij *H. pylori* gedocumenteerd is behandeld, is dit naar het oordeel van de werkgroep wel zinvol. In dat geval dient een 'onderzoek-en-behandel'-beleid te worden gevolgd conform de actuele standaarden van zorg. Een aangetoonde *H. pylori*-infectie wordt aldus bij voorkeur behandeld alvorens NSAID-therapie wordt gestart. Maar ook na adequate behandeling van *H. pylori* blijft bij ulcuslijden in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op maagcomplicaties bestaan en dienen andere maatregelen ter preventie van maagschade te worden genomen.

**Combinatie met acetylsalicylzuur.** Deze richtlijn geeft geen adviezen voor het voorkómen van maagschade door het gebruik van acetylsalicylzuur voor de indicatie trombocytenaggregatieremming. Op basis van de literatuur is bekend dat ook een lage dosis acetylsalicylzuur een verhoogd risico geeft op het ontstaan van maagschade.<sup>14</sup> De werkgroep heeft echter geen reden gevonden de adviezen voor maagprotectie bij NSAID-gebruik onverkort van kracht te verklaren op het gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur. De combinatie van een acetylsalicylzuur met een ander NSAID roept echter wel diverse vragen op, ook omdat deze combinatie vaak voorkomt bij personen met één of meer van de genoemde risicofactoren. De meeste conventionele NSAID's geven reversibele trombocytenaggregatieremming en beschermen daarmee enigszins tegen hartinfarct.<sup>15</sup> De trombocytenaggregatieremming door acetylsalicylzuur neemt af door gelijktijdige toediening van ibuprofen of indometacine, maar dat gebeurt niet bij combinatie met diclofenac of rofecoxib.<sup>16</sup>

Recent epidemiologisch onderzoek wijst op verminderde cardiovasculaire bescherming als acetylsalicylzuur met ibuprofen wordt gecombineerd.<sup>16 17</sup> Op grond van de genoemde studies en de onderliggende theoretische afwegingen zou bij de combinatie van acetylsalicylzuur met een ander NSAID de voorkeur uit kunnen gaan naar een NSAID zonder trombocytenaggregatieremmende eigenschappen, zoals de niet-conventionele COX-2-selectieve middelen. In een groot vergelijkend onderzoek leverde celecoxib geen voordeel op wat betreft bloedingsrisico bij de subgroep van acetylsalicylzuurgebruikers.<sup>9</sup> Maar in een systematische review van gerandomiseerde trials waarin celecoxib met conventionele NSAID's werd vergeleken werd het risico op endoscopische ulcera ook bij combinatie met acetylsalicylzuur gereduceerd door celecoxib.<sup>10</sup> Betere maagveiligheid van COX-2-selectieve NSAID's in combinatie met acetylsalicylzuur is aldus niet bewezen op basis van harde klinische uitkomsten. Op grond van ander onderzoek is twijfel gerezen over de cardiovasculaire veiligheid van rofecoxib: er kwamen meer cardiovasculaire complicaties voor in de interventiegroep.<sup>11</sup> Recent onderzoek heeft deze twijfel niet geheel weggenomen.<sup>18 19</sup>

Als alternatief voor een COX-2-selectief middel kan diclofenac worden voorgeschreven. Daarvan is aangetoond dat het geen invloed heeft op de werking van acetylsalicylzuur. Het moet dan in combinatie met een protonpompremmer worden voorgeschreven. Dat heeft als voordeel dat ook de kans op maagulceratie door acetyl-

salicylzuur wordt verkleind. De risico's verschillen naar het oordeel van de werkgroep niet zo overtuigend dat bij bestaande coronaire hartziekte een van de strategieën moet worden aan- of afgeraden (zie de figuur).

**Combinatie met cumarinen.** Indien een patiënt anti-coagulantia gebruikt, zal een niet-selectief NSAID met trombocytenaggregatieremmende werking niet alleen het risico op maagulceratie met lokale bloeding, maar ook het risico op andere bloedingen verhogen. Dit zou een argument kunnen zijn om in deze groep voor een COX-2-selectief middel te kiezen. Er is voor de effectiviteit daarvan echter onvoldoende bewijs. Ook in dit geval is als alternatief de combinatie van een conventioneel NSAID met een protonpompremmer een verantwoorde strategie.

#### HOE TE HANDELEN WANNEER TIJDENS

##### NSAID-GEBRUIK BOVENBUIKKLACHTEN OPTREDEN?

Er is nagenoeg geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar interventies vanwege bovenbuikklachten tijdens NSAID-gebruik. De incidentie van bovenbuikklachten ligt bij de COX-2-selectieve middelen iets lager dan bij conventionele NSAID's. De werkgroep is van mening dat deze verschillen klinisch niet relevant zijn en dus geen rol spelen bij de initiële keuze van een NSAID.

Als tijdens NSAID-gebruik dyspeptische klachten optreden en het NSAID niet kan worden gestaakt, is het zinvol een andere toedieningsvorm of een ander NSAID te overwegen, of een protonpompremmer voor te schrijven.

Als tijdens NSAID-gebruik een ulcus wordt vastgesteld, dient dat te worden behandeld conform de daarvoor geldende richtlijnen of protocollen. Als staken van het NSAID niet acceptabel is, kan dit worden gecontinueerd tijdens adequate behandeling van het ulcus.

#### WISSELEN VAN NSAID

Met de veelheid aan NSAID's en de mogelijkheden ter preventie van maagcomplicaties is het in de praktijk gangbaar om bij onvoldoende effect of het optreden van – veelal subjectieve – bijwerkingen te wisselen van medicatie. Dergelijke wisselingen worden door de werkgroep als een bruikbare strategie beschouwd om in samenwerking met een patiënt tot een optimale (werkzame en veilige) therapie te komen.

De leden van de werkgroep waren: dr.H.J.Bernelot Moens, reumatoloog (voorzitter), Enschede; drs.J.J.van Croonenborg, adviseur CBO (secretaris), Utrecht; dr.M.J.A.I., statisticus en gezondheidseconoom, Rotterdam; dr.P.M.L.A.van den Bemt, ziekenhuisapotheker, Tilburg; H.Folmer, huisarts, Utrecht; dr.M.Janssen, reumatoloog, Arnhem; dr.J.Lourens, gastro-enteroloog, Alkmaar; dr.M.E.Numans, huisarts, Utrecht; dr.W.J.M.J.Rutten, ziekenhuisapotheker, Haaksbergen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

De volledige Richtlijn is te bestellen bij Van Zuiden Communications (zuiden@zuidencomm.nl) en staat bovendien op de website van het CBO: www.cbo.nl.



---

ABSTRACT

*Guideline 'NSAID use and the prevention of gastric damage'*

– Supported by the Dutch Institute for Health Care Improvement (CBO), a committee consisting of rheumatologists, general practitioners, gastroenterohepatologists, hospital pharmacists and a health-economist have developed a national evidence-based guideline for the prevention of gastric damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

– The goal of the guideline is to reduce the number of gastric ulcers with perforation or bleeding as a consequence of NSAID use. It is estimated that 165 patients died as a result of these complications in the year 2000.

– The guideline comprises chapters on the risk factors for ulceration during NSAID use, the effectiveness and relative toxicity of different NSAIDs for the stomach, the effectiveness of various treatments meant to reduce the risk of gastro-duodenal damage, and the management of dyspeptic symptoms during NSAID use.

– A strategy is recommended in which prescription of NSAIDs is always preceded by an assessment of the degree to which the risk of gastric damage is increased: the most important risk factors that need to be identified are previous peptic ulcer disease, age over 70 years, and an untreated *Helicobacter pylori* infection associated with peptic ulcer disease.

– Whenever an increased risk of gastro-duodenal damage is present, the prescribing physician can choose one of three preventive strategies: addition of misoprostol, addition of a proton-pump inhibitor, or the prescription of a COX-2-selective NSAID.

– Provided that adequate risk assessment has been carried out, the guideline leaves it to the patient and physician to choose which of these preventive measures, all of which result in roughly equal risk reduction and costs, is the most suitable for individual situations.

– The use of aspirin or a coumarin derivative increases the risk; several preventive strategies are possible; the guideline discusses the situation that arises when NSAIDs are added to the treatment.

---

LITERATUUR

- 1 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Pijnstillers. Pharm Weekbl 1999;134:1-10.
- 2 Herings RM, Klungel OH. An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in the Netherlands. Pharmacoeconomics 2001;19:655-65.
- 3 Panneman M, Herings RM. Kengetallen NSAID-gerelateerde gastro-intestinale morbiditeit en mortaliteit. Utrecht: PHARMO Institute; 2001.

- 4 Dijk KN van, Huurne K ter, Vries CS de, Berg PB van den, Brouwers JR, Jong-van den Berg LT de. Prescribing of gastro-protective drugs among elderly NSAID users in the Netherlands. Pharm World Sci 2002;24:100-3.
- 5 Sturkenboom MC, Romano F, Simon G, Correa-Leite ML, Villa M, Nicolosi A, et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. Arthritis Rheum 2002;47:132-40.
- 6 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijnontwikkeling binnen het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO; 2000.
- 7 Everdingen JJE van. Van consensus naar CBO-richtlijn. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2086-9.
- 8 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: CBO; 2003.
- 9 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247-55.
- 10 Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325:619.
- 11 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. 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.
- 12 Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers [Cochrane review]. The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
- 13 Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996;312:1563-6.
- 14 Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321:1183-7.
- 15 FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. Lancet 2003;361:542-4.
- 16 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-17.
- 17 MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet 2003;361:573-4.
- 18 Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071-3.
- 19 Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. Lancet 2002;359:118-23.

Aanvaard op 10 oktober 2003

---

## 100 jaar geleden

### *Rijwielenbelasting*

De belasting op rijwielen in de uitoefening van een beroep of bedrijf gebruikt kwam verscheidenen leden te hoog voor. In tal van beroepen kan het houden van een rijwiel niet als kenmerk van welstand worden beschouwd. Hetzelfde geldt voor motorrijwielen. Althans voor de door praktizeerende medici uitsluitend of hoofdzakelijk voor de uitoefening van hun beroep gebruikte motorrijwielen zou men de belasting tot  $f$  3.– of ten hoogste  $f$  4.– verlaagd willen zien.

(Berichten. Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:1104.)

### *Verdwenen rubriek*

In dit nummer geven wij voor het eerst een *Kort overzicht van den inhoud der leidende buitenlandse tijdschriften* op het gebied der hoofdvakken: genees-, heel- en verloskunde. Voorloopig niet van de weekbladen, maar nog alleen van een 20-tal grotere tijdschriften en archieven zal hier de inhoud in het kort maar volledig worden vermeld. Deze rubriek zal met kleine letter worden gedrukt; voor ieder, die er geen belang in stelt, zal het dus gemakkelijk zijn ze over te slaan.

(Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:53-4.)