

Gastro-intestinale en renale complicaties bij gebruik van NSAID's

Hoe de bezwaren te bezweren

Het zal je maar gebeuren: je denkt de reumatische pijn te bezweren met een NSAID, en dan krijg je maagklachten of nierproblemen. Al is de relatieve frequentie van deze bijwerkingen niet groot, het absolute aantal patiënten dat ermee te maken krijgt, is aanzienlijk. Maar er is wat aan te doen.



M. Heeringa



W.L. Diemont

NSAID's (niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen), ook wel prostaglandine-synthetaseremmers genoemd, worden door veel patiënten gebruikt voor behandeling van een groot aantal aandoeningen vanwege de pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende werking. Geschat wordt dat zo'n 2% van de Nederlandse bevolking dagelijks NSAID's op voorschrift gebruikt, terwijl eenzelfde percentage NSAID's als zelfmedicatie gebruikt [1]. Een groot deel van hen behoort tot de ouderen. Volgens Amerikaanse schattingen gebruikt 10-15% van deze bevolkingsgroep regelmatig NSAID's [2]. Door de toenemende vergrijzing is het waarschijnlijk dat het gebruik van NSAID's in de toekomst nog verder zal toenemen.

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn maagdarfstoornissen, gevolgd door nierfunctiestoornissen, huidreacties en bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. In zeldzame gevallen komen bloedbeeldafwijkingen, overgevoeligheidsreacties en leverfunctiestoornissen voor. In dit artikel zullen we ons beperken tot maagdarfstoornissen, zoals gastritis

stoornissen. Degeneratieve en inflammatoire gewrichtsaandoeningen zoals artrose en reumatoïde artritis komen vooral voor op hogere leeftijd en maken chronische behandeling noodzakelijk, wat bijdraagt aan het grote aantal patiënten met deze bijwerkingen. Dit artikel geeft een overzicht van deze mogelijke complicaties van (chronisch) NSAID-gebruik.

Gastro-intestinale complicaties

NSAID's kunnen gastro-intestinale complicaties veroorzaken via twee onafhankelijke mechanismen: een pH- en pK_a-afhankelijk lokaal effect en een systemisch effect dat gemedieerd wordt door remming van het enzym prostaglandine-endoperoxidesynthetase (cyclooxygenase; COX). Er zijn twee isovormen ontdekt: COX-1 en COX-2. Het schadelijke effect op maag en darm wordt toegeschreven aan remming van COX-1, en de anti-inflammatoire, therapeutische werking aan remming van COX-2 [3].

De prevalentie van subjectieve gastro-intestinale klachten tijdens het gebruik van NSAID's is hoog. Zo komen bovenbuikkklachten voor bij 35% van NSAID-gebruikende patiënten met reumatoïde artritis [4]. Ook de prevalentie van ulceratie is hoog bij NSAID-gebruikers; schattingen lopen uiteen van 14 tot 31%, waarbij ulcera van de maag twee keer zoveel voorkomen als ulcera van het duodenum [5, 6]. Bij patiënten met

*Zowel hoge leeftijd
als langdurig gebruik zijn
risicofactoren voor het optreden van
gastro-intestinale en nierfunctiestoornissen*

en ulcus pepticum, en nierfunctiestoornissen, waaronder acute en chronische nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis.

Hoewel het percentage van de NSAID-gebruikende patiënten dat deze aandoeningen ontwikkelt, relatief laag is, zijn ze in absolute zin – door het frequente gebruik van NSAID's – zeker niet zeldzaam. Zowel hoge leeftijd als langdurig gebruik zijn risicofactoren voor het optreden van gastro-intestinale en nierfunctie-

Tabel 1

RISICOFACTOREN VOOR NSAID-GEÏNDUCEERDE GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES [9 10]

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoening
Hoge leeftijd (>60 jaar)
Chronisch NSAID-gebruik
Hoge doses NSAID
Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden
Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia

Heeringa M, Diemont WL. Hoe de bezwaren te bezweren. Gastro-intestinale en renale complicaties bij gebruik van NSAID's. Pharm Weekbl 2000;135(5):154-159.

Trefwoorden

Antihistaminica, H₂-receptorblokkerend
Bijwerkingen
Gastro-intestinale ziekten
Maagzuurremmers
Misoprostol
Nierziekten
Primaire preventie
Prostaglandinesynthetaseremmers

Samenvatting

Het gebruik van NSAID's kan gepaard gaan met diverse complicaties, waaronder gastro-intestinale aandoeningen zoals bovenbuikklachten (dyspepsie), ulcus ventriculi, maagdarmbloeding en perforatie, en nierfunctiestoornissen zoals acute nierinsufficiëntie, chronische interstiële nefritis en nefrotisch syndroom. Hoge leeftijd en langdurig gebruik zijn risicofactoren voor het optreden van gastro-intestinale en nierfunctiestoornissen. Degeneratieve en inflammatoire gewrichtsaandoeningen zoals artrose en reumatoïde artritis komen vooral voor op hoge leeftijd en maken chronische behandeling soms noodzakelijk, wat bijdraagt aan het grote aantal gevallen van patiënten met deze bijwerkingen. Met name de gastro-intestinale complicaties kunnen worden voorkomen met misoprostol, H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers.

Aanvaard januari 2000.

Averting adverse effects. Gastrointestinal and renal complications by NSAID's

Keywords

Adverse effects
Anti-inflammatory agents, non-steroidal
Anti-ulcer agents
Gastrointestinal diseases
Histamine H₂ antagonists
Kidney diseases
Misoprostol
Primary prevention

Abstract

The use of NSAIDs is associated with several complications, among them gastrointestinal disease, for example dyspepsia, peptic ulcer, gastro-intestinal haemorrhage and perforation, and renal disease like acute renal failure, chronic interstitial nephritis and nephrotic syndrome. Both old age and chronic use are risk factors for the occurrence of gastrointestinal and renal disorders. Degenerative and inflammatory diseases like arthrosis and rheumatoid arthritis are more prevalent in old people and sometimes require chronic treatment, thus contributing to the large number of affected patients. Especially gastrointestinal complications may be prevented by misoprostol, H₂ receptor inhibitors and proton pump inhibitors.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. M. Heeringa, Stichting Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

buikpijnklachten zijn bij endoscopisch onderzoek echter vaak geen gastro-intestinale laesies waar te nemen, terwijl mogelijk de helft van de patiënten met NSAID-geïnduceerde ulcera of erosies van maag en duodenum geen klachten heeft [7]. Er bestaat dus geen duidelijke relatie tussen de klachten van de patiënt en

endoscopische bevindingen, wat het constateren van NSAID-gastropathie bemoeilijkt.

Het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties, zoals perforaties die ziekenhuisopname vereisen, is daarentegen aanzienlijk kleiner. NSAID-gebruikers hebben een ruim zesvoudig verhoogde kans op ziekenhuisopname in verband met gastro-intestinale complicaties in vergelijking tot niet-gebruikers, wat resulteert in een absoluut risico van 1 tot 1,5% per jaar [8]. Door het grote aantal (oudere) NSAID-gebruikers is het absolute aantal patiënten met ernstige gastro-intestinale complicaties aanzienlijk.

Risicofactoren voor ulceracomplacaties staan vermeld in tabel 1 [9, 10]. Daarnaast is ook langdurig gebruik een risicofactor, waarbij de kans op ulceracomplacaties tijdens de eerste drie maanden van de medicatie mogelijk hoger is dan in een volgende periode van drie maanden.

Het risico op ontstaan van gastro-intestinale complicaties lijkt te verschillen per NSAID, volgens een recente meta-analyse van de beschikbare epidemiologische onderzoeken (12, waarvan 11 'case-control') [11]. Van de gangbare NSAID's hadden ibuprofen en diclofenac het laagste relatieve risico op ernstige complicaties die ziekenhuisopname vereisen. Azapropazon, tolmetine, ketoprofen en piroxicam werden in verband gebrachte met de hoogste relatieve risico's. De relatieve risico's van indometacine, naproxen, sulindac en acetylsalicylzuur lagen ertussenin. De onderlinge verschillen kunnen mede veroorzaakt worden door de gebruikte doses. Voor toepassing in de klinische praktijk is het belangrijk te beseffen dat in de oorspronkelijke onderzoeken een NSAID vaak met slechts één ander vergeleken is.

PREVENTIE VAN GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES

Om het risico op het ontstaan van ulcera te verlagen, kunnen verschillende strategieën toegepast worden, zoals het gebruik van een niet-NSAID-analgeticum, een zo laag mogelijke dosis NSAID, lage doses corticosteroiden in plaats van NSAID's (in het geval van contra-indicatie voor NSAID's), en het voorkomen van gelijktijdig gebruik van NSAID's en corticosteroiden. Een andere strategie [12], het gebruik van →

Kernpunten

- Er bestaat geen duidelijke relatie tussen de klachten van de patiënt en endoscopische bevindingen, wat het constateren van NSAID-gastropathie bemoeilijkt.
- Hoewel het percentage van de NSAID-gebruikende patiënten dat deze aandoeningen ontwikkelt, relatief laag is, zijn ze in absolute zin zeker niet zeldzaam door het frequente gebruik van NSAID's.
- Voorbeelden van klinische syndromen die kunnen optreden bij NSAID-gebruik, zijn acute nierinsufficiëntie, chronische interstiële nefritis en het nefrotisch syndroom.



De auteurs [1]

Marten Heeringa behaalde in 1991 het doctoraal-examen Medische Biologie met als hoofdvak neurochemie. Vervolgens verrichtte hij experimenteel neurofarmacologisch onderzoek bij diverse organisaties, waaronder Hoffmann-La Roche (Zwitserland), Rutgers University (Verenigde Staten) en de Vakgroep Farmacochemie van de Rijksuniversiteit Groningen. Thans is hij wetenschappelijk medewerker bij de Stichting Lareb. Hij promoveerde in 1999 op een onderzoek naar de effecten van neuroleptica op het dopaminerge systeem.

De auteurs [2]

Willem Diemont is internist. Hij is als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de Stichting Lareb, en als klinisch beoordelaar werkzaam bij het Agentschap van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Hij bereidt een proefschrift voor over seksualiteit bij patiënten met een chronische nierziekte.

selectieve COX-2-remmers, wordt beschreven in het artikel van Van Roon e.a. (blz. 162). Medicamenteuze preventie van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties wordt aangeraden bij patiënten met eerder genoemde risicofactoren, zeker indien meerdere hiervan aanwezig zijn [13]. Het gaat hier om gelijktijdige behandeling met prostaglandine-analoga (misoprostol), histaminereceptorantagonisten (in hoge dosering) en protonpompremmers.

Misoprostol

Uit diverse onderzoeken blijkt dat misoprostol, een prostaglandine E₁-analogon, een preventief effect heeft op het ontstaan van peptische ulcera bij NSAID-gebruikende patiënten. Het prostaglandine-analogon zou het tekort aan endogene prostaglandines corrigeren dat ontstaat door NSAID-gebruik, met als resultaat remming van de maagzuursecretie en verhoging van de secretie van mucus. Een recente meta-analyse laat een gunstig effect zien van misoprostol op het ontstaan van peptische ulcera bij behandeling met NSAID's gedurende meer dan twee weken, terwijl bij kortdurende behandeling alleen ulcus ventriculi significant verminderde [14].

Uit het MUCOSA-onderzoek, een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met 8843 NSAID-gebruikende patiënten met reumatoïde artritis, bleek dat gelijktijdige behandeling met misoprostol (200 µg

viermaal daags) gedurende zes maanden gepaard gaat met een significante afname van het aantal ernstige gastro-intestinale complicaties in vergelijking met placebo [13]. Een nadeel van misoprostol in deze dosering is het veel voorkomen van misselijkheid en diarree. In klinisch onderzoek bleek 5-20% van de patiënten de behandeling met viermaal 200 µg voortijdig te staken, een significant hoger percentage dan bij behandeling met lagere doses en placebo [15]. Wat betreft bijwerkingen zou een lagere dosis dus de voorkeur verdienen. Het is echter niet overtuigend aangetoond dat gebruik van lagere doses ernstige gastroduodenale complicaties daadwerkelijk vermindert.

H₂-receptorantagonisten

Van de H₂-receptorblokkerende antihistaminica is het effect van ranitidine en famotidine het meest onderzocht. Een meta-analyse van 6 placebo-gecontroleerde onderzoeken laat zien dat toepassing van ranitidine bij patiënten met langdurig gebruik van NSAID's gepaard gaat met een reductie van het aantal patiënten met ulcus duodeni in vergelijking tot placebo. Voor ulcus ventriculi geldt dit niet [16]. Een andere meta-analyse met 24 placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken bevestigde het preventieve effect op het ontstaan van ulcus duodeni, maar niet op dat van ulcus ventriculi [14]. Dit zou behalve voor ranitidine ook voor cimetidine en

TJITSKE DE JONG (54) WEET WAT REUMATOÏDE ARTRITIS IS (4)

Mensen met een handicap zoals mevrouw Tjitske de Jong worden doorgaans zeer vindingrijk. Met eenvoudige hulpmiddelen weet ze op gezette tijden toch ook van het leven te genieten



"Tegenwoordig gebruik ik methotrexaat, 2 pilletjes per week. En ik moet echt zeggen dat het nu best wat beter gaat. In het begin werd ik depressief, ik kreeg vreselijke huilbuien, maar na ongeveer 3 maanden was dat over. Het was net of er een knop omging, ik had er opeens geen last meer van. Als ik een slechte dag heb, slik nog wel ibuprofen en paracetamol. Van de rolstoel hoef ik tegenwoordig gelukkig minder gebruik te maken dan vroeger. Verder houd ik toch altijd rekening met het eten en de medicijnen. Als ik veel pijnstillers nodig heb, zal ik ook veel meer melk drinken. Er zijn mensen die zich aan allerlei diëten houden. Ik heb zelf een tijdje gedacht dat wijn niet goed voor mij was. Ik ben daar helemaal van teruggekomen. Daarnaast probeer ik elke dag voldoende beweging te hebben, hoewel dat niet altijd even gemakkelijk is vanwege de ontstekingen. Ik vind zelf dat als ik sterkere spieren heb dat ik dan ook minder last van de gewrichten heb. Vroeger was het alleen maar rust, dat werd geadviseerd. Nu loopt er een onderzoek in Leiden waar RA-patiënten meer oefenen en trainen. Ik zwem zelf regelmatig en ik doe aan aquajoggen. Toch heerst er zelfs onder de pas opgeleide fysiotherapeuten nog altijd het misverstand dat je kalm aan moet doen met RA-patiënten. Sinds ik veel oefeningen doe en de methotrexaat slik, gebruik ik veel minder mijn rolstoel."

[156]

nizatidine gelden. Alleen van famotidine is een preventief effect op zowel ulcus duodeni als ulcus ventriculi beschreven [17].

Protonpompremmers

Gezien de gunstige effecten van H₂-receptor-antagonisten valt te verwachten dat ook protonpompremmers een preventief effect kunnen hebben op het ontstaan van NSAID-geïnduceerde gastropathie. Het effect van omeprazol is het meest onderzocht. Van 169 patiënten met reumatische aandoeningen en NSAID-gebruik, maar zonder ulcera aan het begin van het onderzoek, bleek 78% van de omeprazolgebruikers (20 mg eenmaal daags) geen gastroduodenale ulcera, erosies of dyspeptische symptomen te ontwikkelen, tegenover 53% in de placebogroep [18]. Twee andere onderzoeken laten eveneens een lagere incidentie zien van gastroduodenale ulcera en dyspeptische klachten in de omeprazolgroep in vergelijking tot placebo, bij patiënten zowel met als zonder een voorgeschiedenis van peptisch ulcus [19 20].

Daarnaast is ook de secundaire preventie onderzocht, dat wil zeggen het opnieuw optreden van NSAID-gastropathie na succesvolle behandeling hiervan. Ook bij deze groep patiënten blijkt een preventief effect van omeprazol – een significant groter deel van de patiënten ontwikkelt geen gastropathie – in vergelijking tot ranitidine en placebo [21]. Uit een ander onderzoek, dat omeprazol en misoprostol vergelijkt, blijkt dat beide geneesmiddelen even effectief zijn in de secundaire preventie van ulcera in de maag, terwijl wat betreft duodenale ulcera omeprazol effectiever is [22].

Behalve voor primaire en secundaire preventie blijkt omeprazol (20 mg of 40 mg eenmaal daags) ook een gunstige werking te hebben bij de behandeling van reeds aanwezige NSAID-gastropathie. Het effect van omeprazol (20 en 40 mg/dag) bleek niet te verschillen

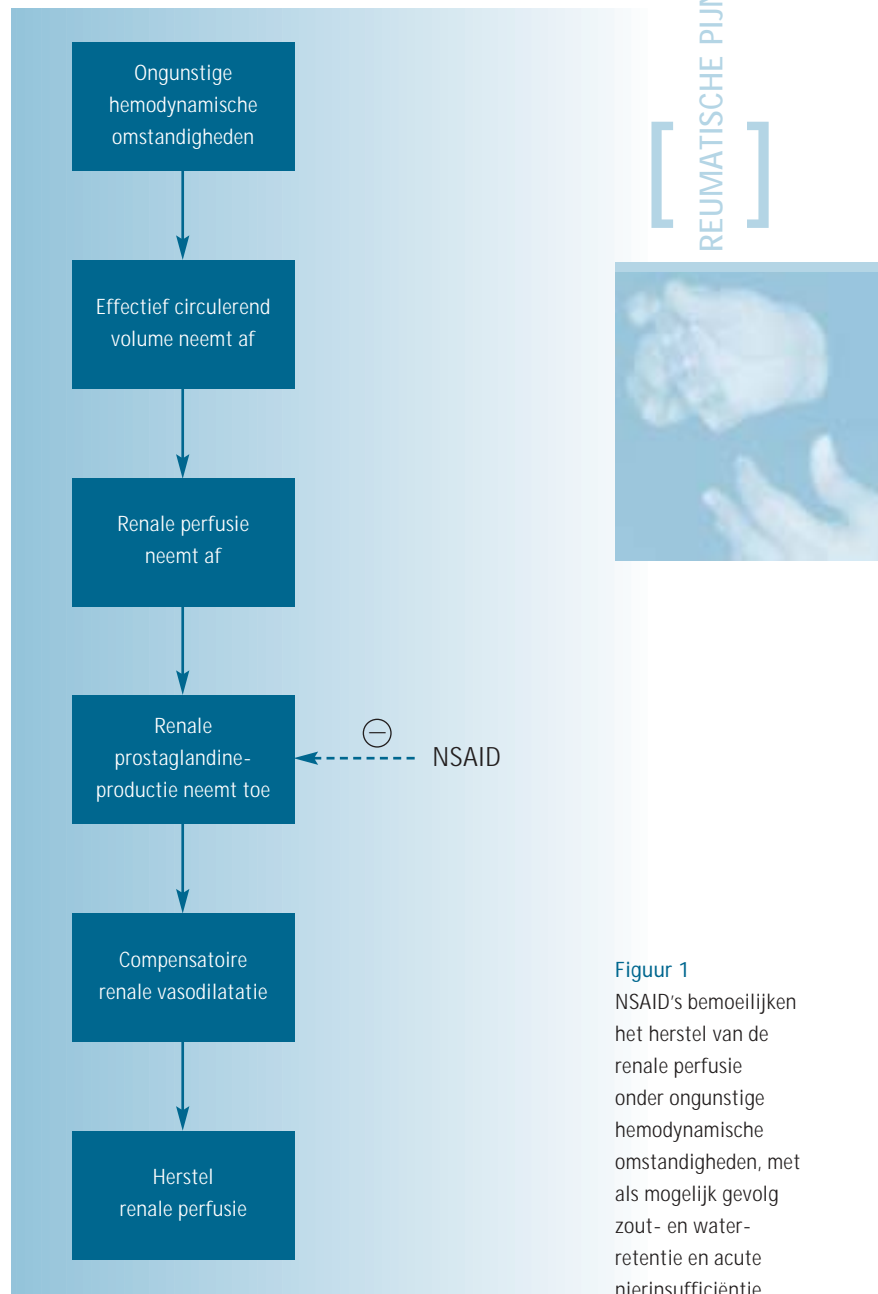
Omeprazol blijkt ook een gunstige werking te hebben bij de behandeling van reeds aanwezige NSAID-gastropathie

van dat van misoprostol (200 µg viermaal daags), maar wel superieur aan dat van ranitidine (150 mg tweemaal daags) [21 22].

Een farmaco-epidemiologische analyse van de profylactische mogelijkheden van NSAID-gastropathie wordt beschreven in de bijdrage van Brouwers e.a. (blz. 172).

Renale complicaties

Hoewel een laag percentage NSAID-gebruikers klinisch significante vermindering van de nierfunctie ontwikkelt, is het absolute aantal gevallen van NSAID-geïnduceerd nierfunctieverlies zeker niet gering. Voorbeelden van klinische syndromen die kunnen



Figuur 1
NSAID's bemoeilijken het herstel van de renale perfusie onder ongunstige hemodynamische omstandigheden, met als mogelijk gevolg zout- en waterretentie en acute nierinsufficiëntie

optreden bij NSAID-gebruik, zijn acute nierinsufficiëntie, chronische interstitiële nefritis en het nefrotisch syndroom [23].

NSAID-geïnduceerd acuut nierfunctieverlies kan onder meer optreden als gevolg van verminderde renale perfusie tijdens ongunstige hemodynamische omstandigheden, zoals dehydratie, uitgebreide vaatverkalkingen, stenose van de arteria renalis, en diabetische macro- en microangiopathie (figuur 1). Onder deze omstandigheden zal een vermindering van het effectief circulerend bloedvolume resulteren in een verminderde renale perfusie. Een beschermend mechanisme om een al te sterke daling van de renale perfusie te voorkomen, is een verhoogde prostaglandinesynthese in de nier. Dit compensatiemechanisme wordt verstoord door NSAID-gebruik: remming van het enzym prostaglandinesynthetase (COX) vermindert de productie van vasodilaterend →

De drijfveer

De incidentie van bijwerkingen van NSAID's is relatief laag, maar is door grootschalig gebruik bij met name oudere patiënten met comorbiditeit kwantitatief niet onaanzienlijk. Bekendheid met gastro-intestinale en renale bijwerkingen van NSAID's kan een bijdrage leveren aan veiliger gebruik van deze geneesmiddelen. De Stichting Lareb draagt hieraan, als landelijk centrum voor registratie en evaluatie van bijwerkingen, bij door het verstrekken van informatie over deze bijwerkingen.

prostaglandine in de nier, waardoor de renale perfusie sterk kan dalen en acute nierinsufficiëntie kan optreden. De verminderde renale perfusie leidt bovendien bij een aanzienlijk deel van de patiënten tot water- en zoutretentie. Bij deze processen is COX-1, maar mogelijk ook COX-2 betrokken [24]. In de gezonde populatie heeft remming van prostaglandinesynthetase weinig gevolgen, omdat dan de renale perfusie slechts in geringe mate afhankelijk is van de renale prostaglandinesynthese.

Acute nierinsufficiëntie treedt op bij ongeveer 1% van de NSAID-gebruikende patiënten met risicofactoren [25]. Over het algemeen verdwijnen de klachten tussen 2 en 7 dagen na staken van de NSAID. Ook dient de oorzaak van het verminderd effectief circulerend bloedvolume behandeld te worden. Diverse NSAID's zijn in verband gebracht met acute nierinsufficiëntie, waarbij indometacine het meest op de voorgrond staat. De risicofactoren voor NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie zijn weergegeven in tabel 2.

Ook acute interstitiële nefritis, een ontstekingsreactie ter hoogte van het interstitium van de nier, kan ten grondslag liggen aan acute nierinsufficiëntie. Het wordt beschouwd als een overgevoeligheidsreactie die binnen ongeveer 15 dagen na aanvang van de medicatie ontstaat. Acute interstitiële nefritis is in verband gebracht met een breed scala aan NSAID's, maar bij 64 tot 75% van de gevallen blijken propionzuurderivaten betrokken te zijn (fenoprofen, ibuprofen, naproxen). Van de gepubliceerde en aan NSAID's toegeschreven gevallen van renale bijwerkingen betreft 19% acute interstitiële nefritis. De absolute incidentie van interstitiële nefritis in samenhang met NSAID's is echter relatief laag.

Tabel 2

RISICOFACTOREN VOOR NSAID-GEÏNDUCEERDE ACUTE NIERINSUFFICIËNTIE [24]

- Ernstige hartaandoeningen (hartfalen)
- Ernstige leveraandoeningen (cirrose)
- Nefrotisch syndroom
- Chronische nieraandoeningen
- Hoge leeftijd (>80 jaar)
- Dehydratie

Ook NSAID-geïnduceerde acute papilnecrose kan de oorzaak zijn van acute nierinsufficiëntie. De necrose ontstaat mogelijk door een direct toxisch effect op de nierpapillen [24]. Deze overgens zeer zeldzame bijwerking treedt binnen enkele uren tot dagen na start van de medicatie op.

NSAID's zijn ook in verband gebracht met de chronische vorm van interstitiële nefritis [26]. De combinatie van chronische interstitiële nefritis en chronische papilnecrose is vooral bekend in associatie met de combinatie acetylsalicylzuur + paracetamol/ fenacetine ('analgesic nephropathy'). Sinds fenacetine in veel landen van de markt gehaald is – in Nederland in 1984 – is het aantal gevallen sterk afgenomen.

Het gebruik van vrijwel alle NSAID's kan gepaard gaan met het nefrotisch syndroom, een klinisch beeld dat berust op een stoornis in de permeabiliteit van de glomerulummembraan, waarbij histologisch vaak een ontsteking van de glomeruli ('minimal change glomerulonephritis') met tubulo-interstitiële nefritis zichtbaar is [26]. Het syndroom wordt gekenmerkt door zware proteïnurie (>5 g per dag), hypoalbuminemie,



Voor mensen die moeite hebben met het vastpakken van voorwerpen, het strekken van de arm om iets te pakken, of het bukken om iets van de grond te rapen, zijn er de zogenoemde grijphulpen van Dr. Butler. Ze zijn gemaakt van aluminium en kunststof, dus erg licht in het gebruik

hypercholesterolemie en hypovolemische oedemen. Het nefrotisch syndroom treedt gewoonlijk tussen twee weken en vijf maanden na aanvang van de therapie op. In het algemeen herstellen de nierfunctie en de proteïnurie een maand tot een jaar na staken van de NSAID. De risicofactoren van NSAID-geïnduceerd nefrotisch syndroom zijn niet geheel duidelijk. Onderliggende renale stoornissen lijken geen risicofactor [24]; hoge leeftijd daarentegen wel.

PREVENTIE VAN RENALE COMPLICATIES

De hemodynamische veranderingen ten gevolge van NSAID's worden verklaard door een remming van COX, waarbij het schadelijke effect op de nier wordt toegeschreven aan remming van COX-1 [24]. Theoretisch zouden NSAID's met een selectief remmende werking op COX-2 dus gepaard moeten gaan met minder ongewenste hemodynamische effecten op de nierfunctie. Ook van gelijktijdige behandeling met misoprostol, een prostaglandine-E₁-analogon, zou op theoretische gronden een preventief effect op het ontstaan van nierfunctiestoornissen verwacht kunnen

worden. Klinisch onderzoek zal deze hypothese moeten bevestigen.

Conclusie

Het gebruik van NSAID's kan gepaard gaan met diverse complicaties, waaronder gastro-intestinale aandoeningen zoals dyspepsie, ulcus pepticum, maagdarmlaeding en perforatie, alsook met nierfunctiestoornissen zoals acute nierinsufficiëntie, chronische interstitiële nefritis en nefrotisch syndroom. Hoewel de relatieve incidenties van ernstige complicaties laag zijn, zijn gastro-intestinale en nieraandoeningen, door het frequente gebruik van NSAID's, in absolute zin zeker niet zeldzaam. Dit geldt met name voor patiënten met risicofactoren, zoals hoge leeftijd en chronische behandeling, zoals het geval is bij reumatische aandoeningen.

DANKBETUIGING

Graag willen we dr. F. van den Hoogen, reumatoloog in het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen, bedanken voor zijn waardevolle suggesties bij het totstandkomen van het artikel ●

LITERATUUR

- Lems WF, Van Berge Henegouwen GP, Bijlsma JW. "Maagvriendelijke NSAID's": voorzichtig optimisme? Ned Tijdschr Geneesk 1995;139(44):2232-5.
- Chrischilles EA, Lemke JH, Wallace RB, et al. Prevalence and characteristics of multiple analgesic drug use in an elderly study group. J Am Geriatr Soc 1990;38(9):979-84.
- La Corte R, Caselli M, Castellino G, et al. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. Drug Saf 1999;20(6):527-43.
- Janssen M, Dijkmans BA, Van der Sluys FA, et al. Upper gastrointestinal complaints and complications in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. Br J Rheumatol 1992;31(11):747-52.
- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. Ann Intern Med 1991;114(4):307-19.
- Geis GS, Stead H, Wallemark CB, et al. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. J Rheumatol Suppl 1991;28:11-4.
- Champion GD, Feng PH, Azuma T, et al. NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus. Drugs 1997;53(1):6-19.
- Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Gastroenterology 1989;96(2 Pt 2 Suppl):647-55.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991;115(10):787-96.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Am J Med 1998;105(1B):31S-8S.
- Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104(3A):30S-4S, 41S-2S.
- Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol 1991;18 suppl 28:6-10.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995;123(4):241-9.
- Koch M, Dezi A, Ferrario F, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Arch Intern Med 1996;156(20):2321-32.
- Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995;123(5):344-50.
- French PC, Darekar BS, Mills JG. Ranitidine in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:1141-7.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1996;334(22):1435-9.
- Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 1998;12(2):135-40.
- Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30(1):43-7.
- Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. Scand J Gastroenterol 1996;31(8):753-8.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med 1998;338(11):719-26.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med 1998;338(11):727-34.
- Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. Drug Saf 1991;6(2):131-47.
- Whelton A, Watson AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, et al., red. Clinical Nephrotoxins, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998:203-16.
- Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991;31(7):588-98.
- Wen SF. Nephrotoxicities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Formos Med Assoc 1997;96(3):157-71.

