

Interacties en bijwerkingen van 'non-steroidal anti-inflammatory drugs'

Vanwege de pijnstillende en ontstekingsremmende werking, vooral in geval van weefselschade, zijn 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' vaak voorgeschreven pijnstillers in de mondzorg. Mondzorgverleners dienen op de hoogte te zijn van de belangrijkste interacties en bijwerkingen. Het willekeurig voorschrijven van een andere pijnstiller, bijvoorbeeld paracetamol, om een bijwerking van een 'non-steroidal anti-inflammatory' drug te vermijden, mag geen automatische keuze zijn. Immers, zo wordt voorbijgegaan aan de specifieke eigenschappen van 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' en de eigen eerste keuze ervan. Een goede patiëntenvoorlichting, specifieke controles, een combinatie met andere geneesmiddelen of andere maatregelen dragen zorg voor een veilig gebruik van deze medicamenten. Bij gebruik van minder dan 14 dagen door gezonde patiënten jonger dan 70 jaar zijn vrijwel nooit speciale maatregelen nodig.

Jacobs L, Rizvi SNF, Baart JA, Allard RHB. Interacties en bijwerkingen van 'non-steroidal anti-inflammatory drugs'

Ned Tijdschr Tandheelkd 2010; 117: 233-237

Inleiding

Als eenvoudige pijnstillers zijn in de mondzorg paracetamol en 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's), zoals bijvoorbeeld ibuprofen, een goede eerste keus (Baart en Schuurs, 2009). Bij weinig weefselschade gaat de voorkeur uit naar paracetamol dat naast een pijnstillende ook een koortsremmende werking heeft. Bij meer weefselschade, zoals een moeilijke extractie of chirurgische verwijdering van een gebitselement of het plaatsen van een implantaat, zal de keus vallen op een NSAID dat naast de eigenschappen van paracetamol ook een ontstekingsremmende werking heeft. Alle analgetica hebben echter in meer of mindere mate bijwerkingen, vooral bij gebruik van langer dan 2 weken of in een (te) hoge dosering. Hoewel pijnstillers in de mondzorg zelden lang of in een hoge dosering worden voorgeschreven, lijkt het goed stil te staan bij de specifieke bijwerkingen van beide groepen pijnstillers. In geval van paracetamol zijn dat er weinig: een dosering van meer dan 10 g ineens kan leverbeschadiging met dodelijke afloop veroorzaken. In geval van NSAID's zijn er meer interacties en bijwerkingen waarmee mondzorgverleners rekening moeten houden. In dit artikel wordt ingegaan op de belangrijkste interacties en bijwerkingen van NSAID's.

NSAID's

NSAID's zijn prostaglandinesynthetaseremmers die naast een pijnstillende werking ook een ontstekingsremmende, koortswerende en zwellingverminderende werking hebben (Baart en Schuurs, 2009). NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX), het centrale enzym in de prostaglandinesynthese.

Wat weten we?

Paracetamol en 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' zijn goede pijnstillers. Bij weinig weefselschade gaat de voorkeur uit naar paracetamol en bij meer weefselschade naar een 'non-steroidal anti-inflammatory drug'.

Wat is nieuw?

'Non-steroidal anti-inflammatory drugs' kunnen in hogere doseringen en bij langdurig gebruik meerdere bijwerkingen hebben en meerdere interacties met andere medicamenten aangaan.

Praktijktoepassing

Het voorschrijven van een 'non-steroidal anti-inflammatory drug' vereist extra attentie bij bestaand gebruik van metotrexaat, corticosteroiden, ciclosporine, tacrolimus, antihypertensiva, lithium, cumarinen, selectieve serotonineheropnameremmers, trazodon, chinolonen en salicylaten en bij zwangerschap, lactatie, astma en chronische obstructieve longziekten.

Van cyclo-oxygenase bestaan meerdere varianten. Er wordt onderscheid gemaakt in COX-1-klassieke en COX-2-specifieke NSAID's. De laatste worden ook wel coxibs genoemd. Daartussen staat nog een kleine groep, de zogenoemde preferentiële COX-2-NSAID's. Tot de COX-1-klassieke NSAID's behoren onder meer de azijnzuurderivaten, zoals diclofenac en indometacine, en de propionzuurderivaten, zoals ibuprofen, naproxen en flurbiprofen. Tot de COX-2-preferentiële NSAID's worden de oxicamen als meloxicam en nabumetom gerekend. Tot de COX-2-specifieke NSAID's behoren onder meer celecoxib en parecoxib (tab. 1). Laatstgenoemde geneesmiddelen kunnen cardiovasculaire bijwerkingen en gastro-intestinale complicaties met zich meebrengen (McGettigan en Henry, 2006). Daarom worden ze weinig voorgeschreven. Uit onderzoek is nooit gebleken dat de ene prostaglandinesynthetaseremmer effectiever is dan de andere. Wel kan de werkzaamheid per patiënt variëren zodat het zinvol kan zijn om bij onwerkzaamheid een andere NSAID voor te schrijven (Vissink et al, 2001).

Algemene en orale bijwerkingen

Bij een kwart van de gebruikers van NSAID's komen niet-ernstige maag-darmklachten voor, zoals misselijkheid, epigastrische pijn en zuurbranden. Patiënten boven de 70 jaar hebben een grotere kans op ernstigere complicaties, zoals een bloedend maagulcus en een maagperforatie (Kerst, 2005). Prostaglandinesynthetaseremmers zorgen voor een verminderde doorbloeding van de nieren en retentie van vocht.

Salicylaten	acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium
Azijnzuurderivaten	diclofenac, indometacine, sulindac
Propionzuurderivaten	fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ibuprofen, naproxen
Pyrazolinonderivaten	fenylbutazon, fenazon
Oxicamderivaten	meloxicam, piroxicam
Overige	celecoxib, parecoxib, nabumeton

Tabel 1. Prostaglandinesynthetaseremmers.

Hierdoor kunnen problemen in de water- en zouthuishouding ontstaan. Deze komen echter alleen voor bij langdurig gebruik en bij patiënten met een pre-existente nierinsufficiëntie die langer dan 2 weken bestaat (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009).

De bloedingstijd kan toenemen door remming van de aggregatie van de trombocyten. Dit effect is, met uitzondering van acetylsalicylzuur, dosisafhankelijk, reversibel en kortdurend. Daarom is er geen contra-indicatie voor NSAID's bij postoperatieve pijnbestrijding (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009).

Hoewel zelden voorkomend, kunnen zich orale bijwerkingen voordoen, zoals angio-oedeem, droge mond, lichenoïde reacties, smaakveranderingen, stomatitis en erythema exsudativum multiforme (Swart, 2001).

Jaarlijks vinden er in Nederland circa 2.250 ziekenhuisopnamen plaats ten gevolge van het gebruik van NSAID's, waarvan ongeveer 160 mensen overlijden (Kerst, 2007).

Interacties en adviezen

Metotrexaat

Metotrexaat wordt in een lage dosering voorgeschreven bij reuma en in een hoge dosering bij kanker. Door de interactie met NSAID's kan de metotrexaatspiegel stijgen (Frenia en Long, 1992). Hierdoor kunnen ernstige bijwerkingen ontstaan, zoals beenmergdepressie en aantasting van het intestinale epitheel dat zich uit in pijnlijke zweren in de mond, diarree en darmbloedingen met als gevolg bloed in de ontlasting. Dit gebeurt echter alleen bij de hogere, oncologische doseringen. In de reumatologie is een combinatie therapie van een lage dosering metotrexaat met een NSAID gebruikelijk. Dit leidt, mits goed gecontroleerd, zelden tot problemen (Skeith et al, 1990). Geadviseerd wordt bij een hoge dosering metotrexaat het gebruik van NSAID's te vermijden. Als vervanging niet mogelijk is, wordt controle van de metotrexaatspiegels aanbevolen.

Corticosteroiden

Bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en corticosteroiden neemt het risico op een peptisch ulcus toe. Ook kan de combinatie de symptomen van bestaande ulcera maskeren en het risico op bloedingen vergroten. In alle gevallen waarin NSAID's en corticosteroiden tegelijk worden gebruikt, moet op basis van risicofactoren worden overwogen of maagprotectie nodig is. Risicofactoren voor een peptische ulcus en een maagbloeding zijn naast het gebruik van corticosteroiden een hoge dosering NSAID, het gebruik van serotonineher-

Onderzoek en wetenschap

opnameremmers of coumarinederivaten, een ulcus in de voorgeschiedenis en een leeftijd ouder dan 70 jaar (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009). Geadviseerd wordt als risicofactoren aanwezig zijn NSAID's te combineren met een maagbeschermend middel zoals een protonpompremmer (pantoprazol 20 mg 1 dd) of misoprostol 200 mg 3 dd. Tijdens een zwangerschap is dit echter niet aangewezen.

Ciclosporine en tacrolimus

Ciclosporine en tacrolimus zijn immunosuppressiva die bij gecombineerd gebruik met NSAID's, en voornamelijk met ibuprofen, voor een acuut nierfalen kunnen zorgen (Altman et al, 1992; Soubhia, 2005). Geadviseerd wordt bij slechts 2-3 dagen gebruik van NSAID's geen extra maatregel te treffen, maar bij langduriger gebruik te overleggen met de voorschrijver van ciclosporine/tacrolimus of controle van de nierfunctie is gewenst.

Antihypertensiva

Bij hypertensie kunnen NSAID's de antihypertensieve werking van renine-angiotensine-systeem-remmers, diuretica of β -blokkers verminderen, vooral in geval van een nierfunctiestoornis. De mate waarin dat gebeurt, hangt af van de soort antihypertensivum en de dosering (Ishiguro, 2008). NSAID's veroorzaken water- en zoutretentie. Hierdoor kan hartfalen manifest worden of verergeren. Bij gebruik van NSAID's tot 2 weken is dit echter weinig relevant (Kapoor, 2008). Bij gebruik van NSAID's langer dan 2 weken is extra controle van de bloeddruk, de nierfunctie en de diurese gewenst.

Lithium

Lithium wordt onder meer voorgeschreven ter behandeling van manische en depressieve stoornissen. Door de interactie met NSAID's kan een verhoging van de lithiumconcentratie in het bloed ontstaan, waardoor misselijkheid, braken, diarree, dronkenmanspraak, slaperigheid en sufheid en/of tremoren kunnen optreden (Phelan en Mosholder, 2003; Faaij et al, 2009). Chronische intoxicaties kunnen leiden tot irreversibele gevolgen, zoals nierbeschadiging en neurologische afwijkingen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van een te hoge lithiumspiegel en het advies krijgen voldoende vocht en zout in te nemen. Bij risicopatiënten, zoals ouderen, mensen met hartfalen en mensen met verminderde nierfunctie, kan de lithiumdosering tijdelijk worden verlaagd met een derde tot de helft. Zo nodig kan men tweemaal per week de lithiumspiegel controleren. NSAID's vermijden is ook een optie.

Cumarinen

De coumarinederivaten Sintrom® en Marcoumar® beïnvloeden de bloedstolling. NSAID's verhogen bij gelijktijdig gebruik van coumarinederivaten het bloedingsrisico, zonder de mate van de bloedstolling te beïnvloeden (Van Dijk et al, 2004; Visser et al, 2005). Hierdoor is het voor de trombosedienst of de behandelend arts uitermate lastig de bloedstolling te reguleren door middel van een aanpassing van de coumarinedosering. Geadviseerd wordt 500 mg paracetamol voor te schrijven.

NSAID's in combinatie met	Risico's	Maatregelen/alternatieven
Metrotrexaat	Alleen bij hoge oncologische doseringen verhoogd risico op: - beenmergdepressie - aantasting intestinale epitheel → pijnlijke zweren in de mond, - diarree en bloed in ontlasting	Vermijd bij hoge dosering metrotrexaat het gebruik van NSAID. Indien geen vervanging mogelijk dan MTX-spiegels controleren.
Corticosteroiden	- peptische ulcus - maskeert symptomen van bestaande ulcera - verhoogd risico op bloeden	Vooraf bij het voorschrijven van een NSAID risicofactoren bepalen. Deze factoren zijn een hoge leeftijd (> 70 jaar), een ulcus in de voorgeschiedenis en een hoge dosering NSAID of het gebruik van een SSRI of cumarinderivaten. In deze gevallen NSAID combineren met een maagbeschermend middel, bijvoorbeeld protonpompremmer.
Ciclosporine/tacrolimus	Acuut nierfalen.	Bij kortdurend gebruik geen actie. Bij langdurig gebruik controle van de nierfunctie in overleg met de voorschrijver van ciclosporine/ tacrolimus.
Anti-hypertensiva	Bij NSAID-gebruik langer dan 2 weken - water en zoutretentie → hartfalen manifest of verergert - verminderde werking van antihypertensiva	Bij NSAID-gebruik langer dan 2 weken bloeddruk, nierfunctie en diurese extra controleren.
Lithium	Verhoogde lithiumspiegel in het bloed met als gevolg misselijkheid, braken, diarree, dronkenmanspraak, slaperigheid, sufheid en tremoren. Chronische intoxicaties kunnen leiden tot irreversibele gevolgen	Patiënt informeren over de symptomen van een te hoge lithiumspiegel en adviseren genoeg vocht en zout in te nemen. Bij risicopatiënten kan de lithiumdosering worden verlaagd. Zo nodig tweemaal per week de lithiumspiegel controleren. Risicopatiënten zijn ouderen, mensen met hartfalen en/of verminderde nierfunctie.
Cumarines	Verhoogd risico op bloeden	NSAID's zo min mogelijk voorschrijven. Advies: coxib of paracetamol-codeïne 500/ 20 mg voorschrijven.
SSRI/ trazodon	Maagdarmbloeding	Overweeg maagprotectie volgens vigerende richtlijnen, zoals misoprostol of een protonpompremmer.
Chinolonen	Convulsies	Paracetamol 500 mg.
Zwangerschap/lactatie	Nadelige invloed vruchtbaarheid; miskramen; in geringe mate gaat het over in de moedermelk, niet van belang bij kortdurend gebruik NSAID	Niet voorschrijven aan patiënten die zwanger zijn/willen worden.
Astma/chronische obstructieve longziekten	Soms ernstige tot levensbedreigende benauwdheidsklachten	Bij overgevoeligheid voor NSAID paracetamol 500 mg met codeïne 50 mg voorschrijven.
Ibuprofen in combinatie met salicylaten	NSAID remt tromboprotactische werking van, het salicylaat ook bij kortdurend gebruik	Alternatief: diclofenac of meloxicam.

Tabel 2. Belangrijkste risico's bij het gebruik van NSAID's en maatregelen/alternatieven.

R/	ibuprofen granulaat 600 mg
f	sachet d.t.d. no. 20
S	Bij pijn 1 sachet in water oplossen en innemen, maximaal 3 dd
R/	ibuprofen 400 mg
F	dragee d.t.d. no. 20
S	Bij pijn 1 dragee, zo mogelijk na de maaltijd, maximaal 4 dd
R/	naproxen 250 mg
f	tablet d.t.d. no. 30
S	Bij pijn aanvangsdosering 2 tabletten, vervolgens zo nodig 1 tablet per 3 uur, maximaal 5 dd
R/	diclofenac 50 mg
f	dragee d.t.d. no. 20
S	Bij pijn 1 dragee, maximaal 3 dd

Tabel 3. Enige voorbeeldrecepten ter bestrijding van postoperatieve pijn gedurende 5-7 dagen.

Selectieve serotonineheropnameremmers en trazodon

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), zoals Prozac[®], en trazodon zijn antidepressiva. Bij gelijktijdig gebruik van een SSRI of trazodon en een NSAID (uitgezonderd de coxibs) neemt het risico op een maagdarmbloeding toe (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009). In die gevallen valt maagprotectie met een protonpompremmer of misoprostol volgens de eerdergenoemde schema's te overwegen.

Chinolonen

Chinolonen, zoals levofloxacin en moxifloxacin, hebben een bactericide werking en worden onder meer gebruikt bij de behandeling van urineweginfecties. Er zijn geïsoleerde meldingen van convulsies die kunnen zijn veroorzaakt door het gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's, vooral bij patiënten met epilepsie of andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (Janknegt, 1990). Het advies luidt 500 mg paracetamol voor te schrijven.

Ibuprofen en salicylaten

Ibuprofen remt de tromboprolactische werking van salicylaat. De interactie tussen salicylaten en ibuprofen wordt niet bepaald door de gebruiksduur, maar door de frequentie van toediening van ibuprofen. Als ibuprofen vaker dan eenmaal per dag wordt gebruikt, is de interactie niet te vermijden. Ibuprofen dient dan in alle gevallen te worden vervangen door een andere NSAID, waarvan is aangetoond dat deze de interactie niet geeft: diclofenac of meloxicam (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009).

Bijwerkingen en adviezen

Zwangerschap en lactatie

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van NSAID's de vruchtbaarheid nadelig beïnvloedt. Ook blijkt uit epidemiologisch onderzoek dat het gebruik van NSAID's het risico op

Onderzoek en wetenschap

miskramen vergroot (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009). Hoewel prostaglandinesynthetaseremmers in geringe mate in de moedermelk overgaan, is bij niet-langdurig gebruik geen schadelijke invloed op het kind gevonden. Het is daarom verstandig NSAID's niet voor te schrijven aan patiënten die zwanger willen worden of zijn. Aangewezen is 500 mg paracetamol.

Astma en chronische obstructieve longziekten

NSAID's kunnen bij mensen met astma of chronische obstructieve longziekten ernstige en soms levensbedreigende benauwdheid veroorzaken (Farmacotherapeutisch Kompas 2009, 2009). Daarom is het nodig te vragen of de patiënt overgevoelig is voor NSAID. In geval van NSAID-intolerantie is 500 mg paracetamol aangewezen.

Slotbeschouwing

Bij een mondzorgbehandeling met relatief veel weefsel schade is het voorschrijven van een NSAID als postoperatieve pijnstiller, zoals ibuprofen, een verstandig besluit. Het gebruik van een NSAID als pijnstiller brengt echter in een aantal bijzondere omstandigheden risico's met zich mee. Vooral bij bepaalde groepen patiënten kunnen deze risico's ernstige gevolgen hebben. Deze kunnen worden voorkomen als de mondzorgverlener deze groepen mensen en de bijbehorende risico's herkent (Haas, 1999). In tabel 2 zijn de belangrijkste risico's en interacties van NSAID's kort samengevat. In tabel 3 is een aantal voorbeeldrecepten ter bestrijding van postoperatieve pijn opgenomen. Het in acht nemen van de beschreven adviezen en alternatieven kan bijdragen aan het beperken en/of voorkomen van ernstige gevolgen van het gebruik van NSAID's.

Literatuur

- * Altman RD, Perez GO, Sfanianakis G Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992; 93: 396-402.
- * Baart JA, Schuurs AH Het gebruik van pijnstillers. In: Baart JA, Waal I van der (red.). *Mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2009.
- * Dijk KN van, Plat AW, Dijk AA van, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Tromb Haemost* 2004; 91: 95-101.
- * Faaij RA, Ziere G, Zietse R, Cammen TJ van delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 275-276.
- * *Farmacotherapeutisch Kompas 2009* Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
- * Frenia MK, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992; 2: 234-237.
- * Haas DA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics. Part III in a series. *J Am Dent Assoc* 1999; 3: 397-407.
- * Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol* 2008; 3: 119-124.

- * *Janknegt R*. Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 suppl D: 7-29.
- * *Kapoor JR*. Aspirin, NSAID's, and cardiovascular risk: is there a link? *Am J Med* 2008; 11; e9.
- * *Kerst AJFA*. Het risico van gastroduodenale bloedingen bij oudere en nieuwere NSAID's. *Geneesmiddelenbulletin* 2005; 39: 58-59.
- * *Kerst AJFA*. Geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnamen in Nederland. *Geneesmiddelenbulletin* 2007; 41: 44-45.
- * *McGettigan P, Henry D*. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systemic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644.
- * *Phelan KM, Mosholder AD*. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry* 2003; 11: 1328-1334.
- * *Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, Coates J, Friedman H*. Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1008-1010.
- * *Soubhia RM, Mendes GE, Mendonca FZ, Baptista MA, Cipullo JP, Burdman EA*. Tacrolimus and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an association to be avoided. *Am J Nephrology* 2005; 4: 327-334.
- * *Swart EL, Waal I van der, Wilhelm AJ*. Orale bijwerkingen van geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2001; 35: 133-137.
- * *Visser LE, Schaik RH van, Vliet M van, et al*. Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 6: 479-485.
- * *Vissink A, Spijkervet FKL, Stegenga B*. Geneesmiddelen bij aandoeningen van mond, gebit en kaak. *Geneesmiddelenbulletin* 2001; 35: 119-126.

Summary

Interactions and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are often used analgetics in dentistry because of their analgetic and anti-inflammatory effects. Oral health care providers should know their interactions and side-effects meticulously. The automatic prescription of another analgetic just to avoid the side-effects is not always an option, since then the specific properties of NSAID's are missed. A correct patient information, specific medical controls, combination with other medication or other measures may provide for a safe use of NSAID's. In case of healthy patients younger than 70 years of age and a medication time less than two weeks seldom specific measures are indicated.

Bron

L. Jacobs¹, S.N.F. Rizvi¹, J.A. Baart², R.H.B. Allard²

Uit 'het masterprofiel 'Chirurgische tandheelkunde' van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) en 'de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc)/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Datum van acceptatie: 16 februari 2010

Adres: dr.mr. R.H.B. Allard, VUmc, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
rhb.allard@wxs.nl