

Ook bij lage dosis NSAID's ernstige reacties mogelijk

Bijwerkingen van NSAID's, zoals gastro-intestinale bloedingen en allergieën, kunnen ook optreden bij in algemene verkoop verkrijgbare, lage doseringen en na kortdurend gebruik. Patiënten doen er goed aan ook bij zelfzorg eventuele bijwerkingen te melden.

12

Auteurs **Petra Zweers**
en **Florence van Hunsel**

NSAID's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) hebben naast een pijnstillende werking, een koortswerend en ontstekingsremmend effect. Het gebruik van NSAID's op recept ligt de laatste jaren rond de vijf à zes miljoen uitgiften per jaar [1].

Sommige NSAID's zijn slechts op recept verkrijgbaar, andere zijn ook vrij verkrijgbaar als zelfzorggeneesmiddel (OTC). Sinds 2009 is er in Nederland een nieuwe indeling van de wettelijke afleverstatus van NSAID's. Deze zijn onderverdeeld in UA (uitsluitend

apothek), UAD (uitsluitend apothek en drogist) en AV (algemene verkoop). Er zijn drie punten bepalend voor de indelings-systematiek van de NSAID's: de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft onder meer tot taak geneesmiddelen in te delen in deze categorieën, afhankelijk van de veiligheidsrisico's voor de gebruiker. Zo is de hoogste dosering van naproxen 550 mg, evenals diclofenackalium 25 mg, alleen beschikbaar via de apothek (tabel 1). Bij deze UA-middelen is er extra bewaking door registratie in het medicatiebewakingssysteem in de apothek en door controle middels de UA-vragenlijst NSAID's [2]. Alleen de laagste dosering van 200 mg ibuprofen in een verpakking van twaalf stuks is te krijgen in de algemene verkoop. De veronderstelling is dat pas bij gebruik van hogere doseringen (> 1200 mg/dag) ibuprofen bijwerkingen op bijvoorbeeld de nieren zullen optreden [3].

Vanaf de zomer van 2013 heeft Lareb meermaals aandacht besteed aan het mogelijk optreden van bijwerkingen bij OTC-geneesmiddelen. Dit diende tevens om consumenten te motiveren ook bijwerkingen van zelfzorgmiddelen te melden [4]. Op deze wijze wil Lareb een completer beeld krijgen van bijwerkingen van zelfzorggeneesmiddelen. In dit artikel geeft Lareb een overzicht van de tot dan toe gemelde bijwerkingen op NSAID's die ook zonder recept verkrijgbaar zijn.

Casus: ernstige allergie

Een 47-jarige patiënt kreeg klachten van jeuk, roodheid en zwelling over het hele lichaam met een lage bloeddruk, dertig minuten na inname van anderhalve tablet ibuprofen 200 mg vanwege pijnklachten. Bij eerder gebruik gedurende afgelopen jaren had zij nooit klachten ondervonden. Door de hevige allergische reactie kwam zij ten val en brak haar voet en enkele nekwervels. Zij is opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met clemastine en adrenaline. Verder kreeg zij tramadol tegen de pijn door de fracturen. Zij heeft nog maandenlang fysiotherapiebehandelingen ondergaan. Zij is bekend met diabetes mellitus, waarvoor zij metformine gebruikte.

**SINDS 2009 IS
ER EEN NIEUWE
INDELING IN
DE AFLEVER-
STATUS VAN
NSAID'S**



Foto Cindy Reinders

NA INNAME ANDERHALVE TABLET IBUPROFEN 200 MG: JEUK, ROODHEID EN ZWELLING

IN EEN RECENTE ENQUÊTE ONDER ZORGCONSUMENTEN ZEI 70% ZELF PRIMA IN STAAT TE ZIJN EEN OTC UIT TE KIEZEN, MAAR SLECHTS EEN OP DE ZES VOND DAT 'ANDEREN' DAT KONDEN.

In de Lareb-database is geen selectie mogelijk op geneesmiddel verkregen op recept of zelfzorggeneesmiddel. Daarom zijn alle meldingen op orale NSAID's meegenomen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals vermeld in tabel 1. Opmerkelijk is dat naproxen 250 mg en 500 mg in tegenstelling tot 550 mg niet als zelfzorgmiddel beschikbaar zijn. Daar te verwachten bijwerkingen deels dosisafhankelijk kunnen zijn, werden de tussenliggende doseringen van 250 mg en 500 mg naproxen toch meegenomen.

Bijwerkingen

Tot augustus 2013 waren er in totaal 1842 bijwerkingen van vrij verkrijgbare NSAID's bij 1184 patiënten gemeld. Bij 19 patiënten die diclofenackalium gebruikten waren 36 reacties gemeld. 409 ibuprofenpatiënten ondervonden 619 bijwerkingen en bij 756 patiënten die naproxen gebruikten, waren 1187 reacties gerapporteerd. Er waren geen reacties op ketoprofen 25 mg. De frequentst gemelde bijwerkingen waren maagdarmlreacties (diclofenackalium 14%, ibuprofen 20% en naproxen 31%) en huidreacties (respectievelijk 19%, 21% en 16%). Hierna volgden neurologische verschijnselen (duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid) en cardiale bijwerkingen (hartkloppingen en perifeer oedeem), die ongeveer in gelijke

mate werden gemeld bij ibuprofen en naproxen.

Ernstige bijwerkingen

Ernstige reacties kwamen respectievelijk voor bij 12 patiënten (63%) bij gebruik van diclofenackalium, 67 patiënten (16%) bij ibuprofen en 114 patiënten (15%) bij naproxen. In 10 gevallen was de reactie fataal (diclofenackalium 1, ibuprofen 5 en naproxen 4).

NSAID's: verpakkingsgrootte is afhankelijk van afleverstatus

		verpakkingsgrootte (in doseereenheden)		
		AV	UAD	UA
diclofenackalium 25 mg	UA			ongeacht aantal eenheden
naproxennatrium 550 mg	UA			ongeacht aantal eenheden
diclofenackalium 12,5 mg	UAD		max. 24	meer dan 24 eenheden
acetylsalicylzuur 500 mg	UAD		max. 24	meer dan 24 eenheden
naproxennatrium 275 mg	UAD		max. 12	meer dan 12 eenheden
naproxennatrium 220 mg	UAD		max. 12	meer dan 124 eenheden
ketoprofen 25 mg	UAD		max. 16	meer dan 164 eenheden
ibuprofen 400 mg	UAD		max. 24	meer dan 24 eenheden
ibuprofen 200 mg	AV	max. 12	max. 48	meer dan 48 eenheden

TABEL 1. DE INDELING VAN DE WETTELIJKE AFLEVERSTATUS VAN NSAID'S SINDS 2 JULI 2009.

DE MEESTE
PATIËNTEN
HADDEN DE
NSAID EERDER
GEBRUIKT
ZONDER
BIJWERKING

Casus: GI-klachten

Een 52-jarige man slikt een tablet naproxen 500 mg vanwege oorklachten. Twee dagen later gebruikt hij naproxen nogmaals en een week later weer. Een dag later wordt hij onwel. Hij heeft zwarte ontlasting en bezoekt de huisartsenpost. Hij gebruikte geen andere geneesmiddelen en had nog nooit eerder klachten gehad. Hij wordt behandeld met omeprazol. De internist constateerde bij gastroscopie een maagzweer.

Bij de meeste patiënten waren er andere evidente oorzaken, waaronder hoge leeftijd, familiale hartaandoeningen, comorbiditeit en comedatie. Slechts bij twee patiënten die een bijwerking met fatale afloop ondervonden, was er een plausibele relatie met het NSAID. Een 58-jarige man kreeg een geperforeerd maagulcus na vier maanden ibuprofen 200 mg per dag. Tot een week ervoor gebruikte hij pacitaxel en gemcitabine voor longcarcinoom. Een 81-jarige patiënt ontwikkelde een toxische epidermale necrolyse (TEN) enkele dagen na ibuprofen 200 mg per

dag. Ondanks antibiotica, corticosteroïden en symptomatische behandeling overleed zij korte tijd later. De frequentst gemelde bijwerkingen, levensbedreigend of leidend tot ziekenhuisopname, waren anafylactische reactie/shock en overgevoeligheidsreacties, nier- of leverfunctiestoornissen, en gastro-intestinale ulcera of bloedingen (tabel 2). Reacties vonden plaats bij gebruik van zowel hoge als lage doses ibuprofen en naproxen en binnen vijftien minuten tot een uur na inname. De meeste patiënten hadden de NSAID eerder gebruikt zonder bijwerkingen, maar een deel had wel een geringe reactie ondervonden in het verleden.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Hevige maagdarmbijwerkingen, waaronder gastro(-intestinale) ulcera, perforatie, bloedingen of hematemesis werden in totaal 29 keer gemeld (tabel 3). De meerderheid was ouder dan 60 jaar, maar reacties vonden ook plaats bij jongere patiënten, vanaf 20 jaar. Opvallend was dat klachten soms al na twee tabletten diclofenackalium (maagperforatie) of een dag ibuprofen (hematemesis) of een dag naproxen (maagbloeding) ontstonden. Meestal trad de reactie op binnen veertien

Top 10 van meldingen van ernstige* reacties van NSAID's

diclofenackalium			ibuprofen			naproxen		
	n	%		n	%		n	%
anafylactische reactie	3	8,8	angio-oedeem	4	3,3	anafylactische shock	15	7,7
nierfunctiestoornis	2	5,9	ulcus	4	3,3	anafylactische reactie	9	4,6
pruritus	2	5,9	interactie	3	2,5	dyspneu	7	3,6
leveraandoening	2	5,9	anafylactische shock	3	2,5	angio-oedeem	6	3,1
hypersensitiviteit	2	5,9	hypersensitiviteit	3	2,5	hypersensitiviteit	5	2,6
erytheem	1	2,9	overlijden	3	2,5	urticaria	4	2,1
angio-oedeem	1	2,9	anafylactische reactie	2	1,7	tongzwellling	4	2,1
tachycardie	1	2,9	gastro-intestinale bloeding	2	1,7	acuut nierfalen	4	2,1
leverfunctie abnormaal	1	2,9	urticaria	2	1,7	hypotensie	4	2,1
nierfunctietest abnormaal	1	2,9	nierfunctiestoornis	2	1,7	bloeding	3	1,5

TABEL 2. * de melder kan slechts de ernst van de gehele melding aangeven en niet per individuele bijwerking. Daarom is het mogelijk dat de tabel niet-ernstige individuele bijwerkingen bevat, die deel uitmaken van een ernstig rapport

dagen, een enkele keer werd de NSAID enkele maanden gebruikt. De dagdosering varieerde van 800-1200 mg ibuprofen tot 220-1000 mg naproxen. Vele patiënten gebruikten geen maagprotectie; dit betrof vooral oude meldingen, toen de CBO-richtlijn nog niet van kracht was [5]. Bij naproxengebruik was in een kwart van de gevallen ook andere verdachte medicatie gebruikt. Vaak waren andere risicofactoren, waaronder een gastro-intestinale voorgeschiedenis, roken en alcoholgebruik, niet bekend.

Beschouwing

Over het algemeen kwamen de gemelde bijwerkingen overeen met hetgeen vermeld is in de productinformatie. Opvallend is dat incidenteel ernstige bijwerkingen gemeld werden na kortdurend gebruik en/of na lage doseringen van de vrij verkrijgbare NSAID. Bij hevige (veronderstelde dosisafhankelijke) gastro-intestinale bijwerkingen bleek de geadviseerde maximale dagdosering niet te zijn overschreden.

Recent onderzoek toont echter aan dat een op de zeven risicopatiënten (ouderen, patiënten met maag-, nier- of hartproblemen en met gebruik van comedatie) vrij verkrijgbare NSAID's koopt en 3% van hen de maximale dagdosis overschrijdt. Bij niet-risicopatiënten neemt zelfs één op de elf patiënten te veel OTC-NSAID [6]. De Lareb-meldingen laten zien dat sommige patiënten de medicatie gedurende langere tijd gebruikten, soms zonder maagbescherming en ook wel in combinatie met risicogeneesmiddelen. De indeling van de afleverstatus van NSAID's is regelmatig onderwerp van discussie. Ook in dit tijdschrift is hierover al eerder geschreven. Er zijn voor- en tegenstanders van de ruimere verkrijgbaarheid van OTC's. Voorstanders beweren dat de zorgconsumenten goed op de hoogte zijn van de risico's en goede informatie weten te krijgen voor een veilig en verantwoord gebruik van OTC's. Tegenstanders, vaak bezorgde zorgverleners, waarschuwen voor meer bijwerkingen en geneesmiddelinteracties [7]. In een recente enquête onder zorgconsumenten gaf 70% van de respondenten aan dat men zelf prima in staat was om een OTC uit te kiezen, maar slechts één op de zes vond dat 'anderen' hiertoe in staat waren. De meerderheid vond

dat analgetica alleen in de apotheek te koop zouden moeten zijn [7].

Apothekers kunnen deze uitkomst aangrijpen. Uiteraard is het belangrijk dat apothekers goede voorlichting en adviezen verstrekken bij de verkoop van dit soort middelen, in het bijzonder bij risicopatiënten. En, zoals de meldingen ons leren, ook door alle patiënten te wijzen op mogelijke vroege symptomen van ernstige reacties bij vrij verkrijgbare NSAID's, die kennelijk ook na kort gebruik en bij lage dagdosering kunnen ontstaan.

Voor een goede afweging van de status, maar ook los van de discussie hierover, is het van belang dat er voldoende inzicht is in het optreden van bijwerkingen in de praktijk bij het gebruik van deze geneesmiddelen. De initiatieven van Lareb om te wijzen op het belang van het melden van bijwerkingen van OTC-middelen heeft tot een lichte stijging van het aantal meldingen geleid, maar nog steeds zijn het er relatief weinig. Ook apothekers kunnen een rol spelen bij het melden hiervan, door ofwel zelf te melden, of de patiënt te vragen dit te doen. ■

Petra Zweers is arts, Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie: p.zweers@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Meldingen van hevige gastro-intestinale reacties van NSAID's

reactie	diclofenackalium	ibuprofen	naproxen
maagperforatie	1		
maagbloeding		1	4
maagulcus		1	3
bloedend maagulcus		1	1
perforatie maagulcus		1	
gastro-intestinale bloeding		2	7
gastro-intestinaal ulcus			1
hematemesis		1	5
totaal	1	7	21

TABEL 3.

**EÉN OP
DE ELF
NIET-RISICO-
PATIËNTEN
NEEMT
TE VEEL
OTC-NSAID'S**

Literatuur

- 1 <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=vs&item=M01> versie 7-3-2014, benaderd 11-8-2014
- 2 https://kennisbank.knmp.nl/article/UA-standaarden-_nsaids-_intro.html, versie 2.1.1, benaderd 21-8-2014
- 3 'Niet te paternalistisch met AV-pijnstillers'. Interview met Fred Schobben. PW 2011;35/36
- 4 <http://www.lareb.nl/getmedia/9791830e-8e39-4f07-a8f2-60c62f955e0a/201405p16-Ziek-van-drogisterijmedicijnen.pdf>
- 5 CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Versie 2003, benaderd 15-8-2013 <http://www.diliguide.nl/document/2188/nsaid-gebruik-en-preventie-van-maagschade.html>
- 6 Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, W't Jong G, Sturkenboom MC, Bindels PJ, vander Lei J, Luijsterburg PA, Bierma-Zeinstra SM. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. Br J Gen Pract. 2014 Apr;64(621):e191-8.
- 7 Burger DM. Zorgconsumenten over vrij verkrijgbare medicatie. Ned Tijdschr Geneesk 2014;158(6):A7305.