Adaptatie van Duodecim richtlijn "Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's)" op EBMPracticeNet.be

Focus op gastro-intestinale ongewenste effecten

Bie Pennewaert, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Thierry Christiaens, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Adaptatie van Duodecim richtlijn "Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's)" op EBMPracticeNet.be

Focus op gastro-intestinale ongewenste effecten

Bie Pennewaert, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Thierry Christiaens, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

INLEIDING
In een tijd waar gestreefd wordt naar het toepassen van evidence-based medicine in de dagelijkse praktijk, nemen richtlijnen een belangrijke plaats in. De adaptatie van de Finse richtlijn 'Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's)' is voor de huisarts relevant door het veelvuldige gebruik van NSAID's met het optreden van belangrijke ongewenste effecten. In deze masterproef wordt gefocust op de gastro-intestinale bijwerkingen.

METHODOLOGIE
Er werd gewerkt volgens een uniform proces: het Adapte Proces. In de screeningsfase werd van start gegaan met het opstellen van klinische vragen:

1. Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?
2. Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?

Hieruit werden PICO's geformuleerd om een gericht literatuuronderzoek naar relevante richtlijnen uit te voeren. Na screening en waardering van de geselecteerde richtlijnen volgens AGREE II werden de aanbevelingen voor adaptatie van de Duodecim richtlijn geselecteerd. Tijdens de adaptatiefase werd een eerste versie opgemaakt en gescoord volgens GRADE, die vervolgens in de implementatiefase getoetst werd in de praktijk. Nadien werd een praktijkconsensus geformuleerd en werd de richtlijn gefinaliseerd.

RESULTATEN
Onder de vorm van aanbevelingen werd in de richtlijn een antwoord geboden op de klinische vragen. Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's zijn: leeftijd boven 65 jaar, voorgeschiedenis van een (gecompliceerd) ulcus, ernstige comorbiditeit (zoals een cardiovasculaire aandoening, lever- of nierfalen, diabetes of hypertensie), gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden, anticoagulantia of anti-aggregantia of met SSRI's, gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID of een hoge dagelijkse dosis van een NSAID. Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties. Er werd een advies gegeven met betrekking tot de screening en eradicatie van Helicobacter pylori-infectie. Tevens werden aanbevelingen geformuleerd omtrent de preventieve medicamenteuze therapie bij gebruik van NSAID's bij risicopatiënten. Hierbij is er een keuze tussen protonpompinhibitoren, COX-2-selectieve NSAID's, misoprostol of H_2-antagonisten.

DISCUSSIE
Het betreft hier een richtlijn die handelt over bijwerkingen van medicatie. De intermediaire eindpunten zijn niet per definitie klinisch relevant. De vorm van de richtlijn moet gebruiksvriendelijk zijn voor toepassing in de praktijk. De visgraatanalyse identificeert de barrières voor de implementatie. Er moet ook rekening gehouden worden met andere ongewenste effecten, zoals op cardiovasculair en renaal vlak.

CONCLUSIE
Er werd een mineure adaptatie doorgevoerd.

Inhoudstafel

Abstract 1
Inleiding 3
Methodologie 4
Fase 1: Screeningsfase 4
Stap 1 - Het definiëren van klinische vragen 4
Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen 5
Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen 5
Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen 6
Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8
Stap 6 - Nazicht door leescommissie 8
Fase 2: Adaptatiefase 9
Stap 7 - Eerste versie opmaken 9
Fase 3: Implementatiefase 13
Stap 8 - Peer review 13
Stap 9 - Formuleren van praktijkconsensus 13
Stap 10 - Finaal nazicht door leescommissie 14
Resultaten 15
Discussie 22
Conclusie 28
Gebruikte afkortingen 29
Referenties 30
Bijlages 32
Bijlage 1: Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen 32
Bijlage 2: Stap 8 - Peer review 34
Bijlage 3: Deel richtlijn cardiovasculaire en renale complicaties (Elise Deruytter) 36

Inleiding

In een tijd waar gestreefd wordt naar het toepassen van evidence-based medicine (EBM) in de dagelijkse praktijk en waar online bronnen ad hoc consulteerbaar zijn, nemen richtlijnen een belangrijke plaats in. De ontwikkeling, adaptatie en actualisering van richtlijnen die specifiek gericht zijn op de eerste lijn is hierbij onontbeerlijk. Meewerken aan de adaptatie van een richtlijn geeft een inzicht in hoe richtlijnen gebruikt kunnen worden met een kritische blik en toegepast op de individuele patiënt.

EBM*Practice*Net ontstond in 2010 op initiatief van het RIZIV en is een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die betrokken zijn bij de productie en de verspreiding van EBM. Het voorziet in een elektronisch platform voor (huis)artsen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten om EBM materiaal vlot beschikbaar te maken. Hierbij is er ook gratis toegang tot een databank met internationaal geaccrediteerde EBM guidelines, ontwikkeld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Deze guidelines kunnen bovendien via onder meer ICPC-codering gekoppeld worden aan het elektronisch medisch dossier (EMD) van de huisarts.
De richtlijnen werden in eerste instantie beoordeeld door de leescommissie van EBM*Practice*Net. De richtlijnen met een negatieve beoordeling moeten geadapteerd worden naar de Belgische context volgens een uniform proces beschreven in de "Adapte Manual and Resource Kit".[1]

De richtlijn 'Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs' is voor de huisartsenpraktijk enorm relevant. Dagelijks wordt men geconfronteerd met de vraag naar niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), zonder dat patiënten zich bewust zijn van de bijwerkingen en risico's. Als arts is het belangrijk een goede richtlijn als houvast te hebben om bij de individuele patiënt met gegronde argumenten te kunnen afwegen of een NSAID een veilige optie is.
Samen met Elise Deruytter engageerde ik mij om deze richtlijn van Duodecim te adapteren naar Belgische context. In deze masterproef wordt gefocust op de gastro-intestinale ongewenste effecten.

Door de begeleiding van professionals die praktijkrichtlijnen opstellen of beoordelen met supervisie van een leescommissie hebben we het voordeel dat de kwaliteit bewaakt wordt. In de implementatiefase wordt teruggekoppeld naar de praktijk. Het feit dat de ontwikkelde praktijkrichtlijn gepubliceerd wordt op de database van EBM*Practice*Net en beschikbaar zal zijn voor alle huisartsen is tenslotte een grote meerwaarde.

Methodologie

Fase 1: Screeningsfase

De eerste fase, de screeningsfase, werd opgedeeld in zes stappen:

- Stap 1 - Het definiëren van klinische vragen
- Stap 2 - Het ondernemen van een systematische zoektocht naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM informatie
- Stap 3 - Het screenen van de gevonden richtlijnen
- Stap 4 - Het waarderen van de geselecteerde richtlijnen
- Stap 5 - Het beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd
- Stap 6 - Nazicht door de leescommissie

Stap 1 - Het definiëren van klinische vragen

Op basis van de Duodecim richtlijn werden per onderwerp 2 klinische vragen opgesteld:[2]

1. Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?
2. Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?

Uit de klinische vragen werden vervolgens de PICO-elementen gedefinieerd. Hierdoor krijgt men meer afgelijnde zoektermen. Deze stap bleek niet evident, aangezien men de PICO's op twee manieren kon opstellen:

- De individuele patiënt met risicofactoren die voor je zit en waarbij je graag een NSAID zou willen voorschrijven → A
- De patiënt die een NSAID gebruikt en waarbij je de aan- en afwezigheid van risicofactoren nagaat → B

Voorbeelden bij de eerste klinische vraag:

	A	B
Population	Volwassen patiënten met risicofactoren voor NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties	Volwassen patiënten met NSAID-gebruik
Intervention	NSAID	Aanwezigheid van risicofactoren
Comparison	Geen NSAID / Alternatieve therapie	Afwezigheid van risicofactoren
Outcome	Objectieve gastro-intestinale complicaties	Objectieve gastro-intestinale complicaties

De populatie in deze PICO's was echter te ruim om te gebruiken als zoekterm en moest verder vernauwd worden:

Population	>65j	H. pylori pos	ulcus in voorgeschiedenis	cortisone-gebruik	ernstige comorbiditeit	gebruik SSRI	…

Bij de tweede klinische vraag kon men de PICO's opnieuw op twee manieren opstellen:

	A	B
Population	Volwassen patiënten met risicofactoren voor NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties	Patiënt onder NSAID
Intervention	NSAID	Preventieve medicatie
Comparison	NSAID + PPI/misoprostol/H_2-antagonist of COX-2-selectief NSAID of paracetamol	Geen preventieve medicatie
Outcome	Objectieve gastro-intestinale complicaties	Objectieve gastro-intestinale complicaties

Ook hier kon de populatie vernauwd worden zoals bij de eerste klinische vraag.

Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen

Er werd een eerste ruwe selectie gemaakt op basis van taal (Engels en Nederlands), publicatiedatum (< 5 jaar geleden) en onderwerp na lezen van het abstract (zie bijlage 1).

Geconsulteerde internationale databanken zijn G-I-N (www.g-i-n.net), NGC (www.guideline.gov), NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk) en Trip Database (www.tripdatabase.com).

De Belgische relevante bronnen die geraadpleegd werden, zijn onder meer KCE (www.kce.fgov.be), Minerva (www.minerva-ebm.be), Farmaka (www.farmaka.be) RIZIV (www.riziv.fgov.be), Repertorium van BCFI (www.bcfi.be) en FOD Gezondheidszorg (www.health.belgium.be).

In de volgende Nederlandse bronnen werd ook relevante informatie teruggevonden: NHG (www.nhg.org) en Artsennet (www.artsennet.nl).

De gebruikte MeSH-termen zijn: Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) en Gastrointestinal Diseases (MeSH).

Zeven relevante richtlijnen en Belgische/Nederlandse EBM informatie werden hier geselecteerd.

Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen

Er werd nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord boden op de geformuleerde klinische vragen. Steeds werd gezocht naar de laatste versie van de richtlijn.

De twee geselecteerde richtlijnen zijn:

- Clinical Knowledge Summaries (CKS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prescribing issues (Update 2013).[3]

- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications (2009).[4]

Door mijn collega werden nog de Beerscriteria toegevoegd:

American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.[5]

Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Vervolgens werden de geselecteerde richtlijnen beoordeeld volgens AGREE II.[6] Deze waardering werd individueel uitgevoerd, waarna beide scores werden vergeleken en een consensus werd bereikt. Op basis van deze evaluatie werden geen richtlijnen uitgesloten.

In de volgende stap werd de inhoud van de aanbevelingen geïnventariseerd. Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen van de beoordeelde richtlijnen opgelijst in de matrix. Hierbij werd ook de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling genoteerd. Hierdoor kreeg men een overzicht van de verschillende aanbevelingen.
In de richtlijn van Duodecim wordt geen 'Grade of recommendation' gebruikt en slechts af en toe een niveau van evidentie. CKS gebruikt noch een 'Grade of recommendation' noch een niveau van evidentie. Het American College of Gastroenterology (ACG) en de American Geriatrics Society gebruiken beide.

Door na te gaan hoe recent de gebruikte literatuur in de richtlijn was en of er nieuwere evidentie beschikbaar was, werden de aanbevelingen gewaardeerd op **courantheid**. Dit werd toegepast bij elke richtlijn, ook de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. De Cochrane Database werd hiervoor doorzocht en ook via PubMed werd met bovenvermelde MeSH-termen en selectiecriteria abstracts van nieuwe literatuur doorgenomen. Hier werd geen belangrijke nieuwe evidentie weerhouden. Enkel bij de risicofactoren voor lage gastro-intestinale complicaties werd geen duidelijke onderbouwing van de aanbeveling van de oorspronkelijke richtlijn teruggevonden. Ook de zoektocht naar Cochrane Reviews leverde niks op. Via PubMed werd een review gevonden uit 2012 dat stelt dat 40% van alle ernstige NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties zich in de lage gastro-intestinale tractus bevinden.[7]

Nadien werden de aanbevelingen gewaardeerd op **samenhang** tussen de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag. Tevens werd de samenhang bekeken tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit samengevat en geïnterpreteerd hebben. Als derde stap werd ook de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling geëvalueerd.

De zoekstrategie van de richtlijn van Duodecim is niet weergegeven en was dus niet te beoordelen. De geselecteerde evidentie werd niet afzonderlijk samengevat, maar onmiddellijk geformuleerd als aanbeveling. De evidentie omtrent H_2-antagonisten is weggelaten.
In de richtlijn van CKS wordt enkel een algemene zoekstrategie gegeven en geen zoekstrategie specifiek voor elke klinische vraag. De titels van de geciteerde bronnen zijn ook eerder algemeen. Bij de beoordeling van de samenhang tussen de evidentie en de interpretatie ervan met de geformuleerde aanbeveling werden geen grote verschillen gedetecteerd. Wel wordt

opgemerkt dat wanneer in de evidentie sprake is over een associatie tussen een afzonderlijke risicofactor en een specifieke gastro-intestinale bijwerking, dit verruimd wordt naar een risicofactor voor gastro-intestinale complicaties in het algemeen. Dit ziet men bij de evidentie waarin Helicobacter pylori (H. pylori) als risicofactor beschreven wordt voor het bloeden van een peptisch ulcus.[3] Het is moeilijk om achteraf voor elke afzonderlijke risicofactor het exacte effect op de gastro-intestinale tractus terug te vinden.
Ook het ACG geeft enkel een algemene zoekstrategie weer. Aan de hand van de geciteerde bronnen lijkt de zoekstrategie consistent met de klinische vraag. De interpretatie en samenvatting van de evidentie wordt duidelijk weergegeven en is consistent met de geselecteerde evidentie die terug te vinden is via PubMed. In de aanbeveling wordt misoprostol op gelijke hoogte gezet als een PPI, terwijl in de samenvatting van de evidentie en alle geselecteerde evidentie terug te vinden is dat misoprostol door zijn gastro-intestinale bijwerkingen toch beperkt is in gebruik.[4]
De Beers-criteria geven opnieuw geen zoekstrategie specifiek voor de klinische vraag. De geciteerde bronnen hebben ook geen titels die specifiek betrekking hebben op de klinische vraag. De rationale geeft een soort samenvatting van evidentie waaruit de aanbeveling voortvloeit, deze lijkt consistent.

Tenslotte was het noodzakelijk om de aanbevelingen ook te beoordelen op hun **toepasbaarheid** in de Belgische context. Hierbij werd gekeken naar de doelgroep en de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten. Er werd tevens beoordeeld of de richtijn toepasbaar is in de Belgische praktijk en of er geen hindernissen zijn die de implementatie van de aanbeveling bemoeilijken. Er werden geen bezwaren gevonden voor de Belgische zorgcontext.

Ook de inhoud van de aanbevelingen van de Belgische EBM bronnen werd opgelijst. Het BCFI stelde een Folia op over NSAID's bij patiënten met een risico op gastro-intestinale complicaties.[8] Ook hier wordt geen onderscheid gemaakt tussen hoge en lage gastro-intestinale complicaties. Men acht het op dit ogenblik niet mogelijk om één van de beschreven opties naar voren te schuiven als eerste keuze.[8] Ongewenste effecten, vooral diarree, beperken het gebruik van misoprostol. Men benadrukt dat de keuze ook bepaald wordt door het cardiovasculaire risico van het NSAID. Naproxen komt hierbij naar voor als NSAID met het geringste cardiovasculaire risico.[8]
Het RIZIV geeft aan welke de voorwaarden zijn voor terugbetaling van PPI's in België, deze zijn terug te vinden bij de resultaten in de toelichting tot de aanbeveling.[10]
Het WZC Formularium bevestigt de gastro-intestinale risicofactoren bij gebruik van NSAID's.[11]
De NHG publiceerde recent een standaard over maagklachten en adviseert inname van een PPI als medicamenteuze preventie van maagcomplicaties.[13] Men stelt dat misoprostol vaak bijwerkingen geeft en meerdere malen per dag ingenomen moet worden en dat COX-2-selectieve NSAID's uitgebreide cardiovasculaire contra-indicaties hebben en minder goed onderzocht zijn bij deze indicatie. Daarnaast argumenteert men dat een PPI goedkoper is dan deze beide alternatieven. Men haalt de H_2-antagonisten enkel aan bij maagklachten onder NSAID-gebruik. Omdat deze tweemaal daags ingenomen moeten worden, adviseert de werkgroep opnieuw een PPI omwille van de gebruiksvriendelijkheid. Men geeft een PPI in standaarddosering, bv. omeprazol.[12]
De CBO-richtlijn uit 2003 over NSAID-gebruik en de preventie van maagschade geeft

gelijkaardige evidentie over de gastro-intestinale risicofactoren en de eradicatie van H. pylori.[13] Ook de preventie van maagschade levert geen grote verschillen op.

Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Na het beoordelen van de verschillende aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen werden ze vergeleken met de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn. Op basis van de vergelijking werd beslist of de oorspronkelijke aanbeveling al dan niet geadapteerd moest worden.

De aanpassingen werden opgelijst en besproken in de discussie.

Stap 6 - Nazicht door leescommissie

De volledige matrix werd vervolgens voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net en de promotor.

De eerste klinische vraag werd anders geformuleerd. Van 'Bij welke risicofactoren dient een alternatieve of preventieve behandeling voor het ontstaan van objectieve gastro-intestinale complicaties bij volwassen patiënten met NSAID-gebruik overwogen te worden?' naar 'Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?'

De populatie in de PICO's was te breed om werkelijk te gebruiken als zoekinstrument. Daarom werd deze nog verder vernauwd, zoals uitgelegd in stap 1.

De CBO-richtlijn met betrekking tot NSAID's werd in eerste instantie niet weerhouden als bron omwille van de publicatiedatum.[15] Deze werd door de leescommissie toch als relevant en actueel beschouwd en werd bijgevolg meegenomen in de adaptatie.

Bij de aanbeveling over H. pylori werden bij de toelichting tot de aanbeveling ook de verschillende testmethodes toegevoegd, gebaseerd op de NHG-standaard Maagklachten.[12]

Er werd tenslotte een mineure adaptatie geadviseerd.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7 - Eerste versie opmaken

In de adaptatiefase werd een eerste versie opgemaakt van de richtlijn volgens de stijl van de richtlijn van Duodecim. De aanbevelingen werden geherformuleerd en gescoord volgens GRADE. Bij deze scoring wordt de aanbeveling beoordeeld op kwaliteit van de achterliggende evidentie (lettercode A, B of C) en op de sterkte van de aanbeveling (cijfercode 1 of 2).

Om de scoring zo systematisch en objectief mogelijk te houden maakt men gebruik van verschillende stappen. Een algemeen oordeel over de kwaliteit van het bewijs stelt men op deze manier:

- Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)?
- Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?
- Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald:
    - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)?
    - zijn de resultaten inconsistent?
    - betreft het een indirect bewijs?
    - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI)
    - is er vermoeden van publicatiebias?
    - is het gemeten effect groot of klein?
    - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?

De bewijskracht werd beoordeeld via de volgende criteria:

- Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling:
    - is onzeker?
    - is in evenwicht?
    - de voordelen overtreffen de nadelen?
- Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend?
- De aanbevolen interventie is kosteneffectief?
- Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)?

De eerste aanbeveling omtrent de gastro-intestinale risicofactoren *'Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's zijn: leeftijd boven 65 jaar, een voorgeschiedenis van een (gecompliceerd) ulcus, een ernstige comorbiditeit, zoals een cardiovasculaire aandoening, lever- of nierfalen (inclusief dehydratatie), diabetes of hypertensie, gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden, gelijktijdige behandeling met anticoagulantia of anti-aggregantia, gelijktijdige behandeling met SSRI's, gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID of een hoge dagelijkse dosis van een NSAID.'* kreeg GRADE 1B. De evidentie was niet meer rechtstreeks aan de aanbeveling gekoppeld omwille van updates. Het achterliggende bewijs kwam hoofdzakelijk uit NICE-richtlijnen.[14-16] Verschillende studies werden gefinancieerd door farmaceutische organisaties. Verder was er teveel onzekerheid over de gebruikte studies om er een GRADE A aan toe te kennen.

De aanbeveling over H. pylori *'Overweeg screening en eradicatie van Helicobacter pylori-infectie bij patiënten met dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus vóór het begin van een chronische behandeling met NSAID's.'* werd een score GRADE 2B toegekend. De evidentie kwam voornamelijk uit de richtlijn van het ACG die gebaseerd was op vijf referenties waaronder een meta-analyse uit 2005.[17] Hierbij is het belangrijk te weten dat dit geen specifieke eerstelijnsstudies zijn, wat een belangrijke invloed heeft op de prevalentie van H. pylori. In de meta-analyse bleek er toch een belangrijke heterogeniteit te bestaan, waarvoor er een herverdeling plaatsvond van de gegevens van minstens één studie. Dit zorgde voor een downgrading van de kwaliteit van het bewijs naar GRADE B.
De uitkomstmaat is sterk met als voordelen van H. pylori eradicatie minder ulcera en minder hospitalisatie. Nadelen zijn meer antibioticagebruik met eventueel resistentie, meer gastroscopie en meer NSAID-gebruik bij hoog risico groepen. Het aantal patiënten dat een eradicatie van H. pylori moet krijgen om een ulcus te voorkomen (Number Needed to Treat, NNT) is zeventien. De bepaling van de periode van de duur van de behandeling is hier moeilijk te bepalen, gezien in de meta-analyse niet elke studie dezelfde periode hanteert. Dit is hier ook minder van belang gezien de eradicatiebehandeling een korte kuur is en geen langdurige behandeling (zoals bv. statine behandeling of bloeddrukverlagende behandeling). Zijn patiënten echter bereid om alvorens een NSAID te starten een adem-, fecestest of gastroscopie te ondergaan? Het ACG geeft aan dat de eradicatie kosteneffectief is bij patiënten met chronisch gebruik, maar niet zeker kosteneffectief bij intermittent en kortdurend gebruik van NSAID's.[4] Na eradicatie is extra gastroprotectie nodig bij bepaalde patienten met bijkomende risicofactoren. Ook de kosten moeten bekeken worden: weegt de kost van zeventien eradicaties op tegen de kost van de behandeling van één ulcus? Omwille van deze overwegingen is hier een zwakke maat van aanbeveling op zijn plaats.

Bij de aanbeveling over de risicofactoren voor lage gastro-intestinale complicaties *'Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties.'* bleek het niet mogelijk de kwaliteit van het bewijs te scoren. De onderbouwende studies in de Duodecim richtlijn specifiek over de aanbeveling zijn niet genoteerd. In de Finse versie zijn vier reviews terug te vinden over lage gastro-intestinale complicaties (meest recente uit 1999), maar deze focussen niet op het identificeren van risicofactoren. Ook in de geselecteerde richtlijnen wordt geen extra bewijs aangeleverd. Er is opnieuw een sterke uitkomstmaat waarbij de risicopopulatie geïdentificeerd kan worden. De aanbeveling is toepasbaar in de praktijk, mits er een overzichtelijke risicotabel bestaat. Er zijn geen financiële barrières. Er is echter momenteel weinig onderbouwing van de aanbeveling. Hierdoor is de graad van aanbeveling ook zwak.

De volgende aanbeveling *'Gebruik een protonpompinhibitor in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.'* kreeg een score 1B. Oorspronkelijk gaf Duodecim hieraan een niveau van bewijskracht A. De aanbeveling berust voornamelijk op een NICE-richtlijn met twee RCT's waardoor gestart werd met de sterkste bewijskracht A.[18-19] De preventie van een ulcus door esomeprazole is bij niet-selectieve NSAID's significant in de VENUS-studie, maar niet in de PLUTO-studie. Deze heterogeniteit zorgde voor een verlaging van de bewijskracht. Inzake het direct bewijs was er een overeenkomst met de klinische vraag, met zowel een primaire (endoscopische ulcera) als secundaire uitkomst (gastro-intestinale ongemakken). De primaire uitkomst is echter een intermediair eindpunt, aangezien het over endoscopische ulcera gaat.

De preventie van de ontwikkeling van een ulcus is opnieuw een sterke uitkomstmaat. De voordelen van het gebruik van een PPI zijn minder ulcera en minder hospitalisatie. Nadelen zijn dat er meer NSAID-gebruik zal zijn bij risicogroepen, dat er een extra medicament wordt toegevoegd met ook de bijwerkingen van PPI's. Zijn patiënten bereid om een extra medicament in te nemen, de extra kost te betalen en de bijwerkingen ervan te verdragen? NICE verkiest een PPI boven de andere gastroprotectiva na een gezondheidseconomische analyse naar kosteneffectiviteit.[14] De analyse zelf werd niet teruggevonden. Ook NHG en CKS kiezen voor PPI's omwille van de kosteneffectiviteit.[3,12] BCFI vindt dat er geen optie naar voor geschoven kan worden.[8] Ze is toepasbaar in de huisartsenpraktijk. Als besluit is hier toch een sterke graad van aanbeveling op zijn plaats.

'Overweeg om een COX-2-selectief NSAID voor te schrijven bij patiënten met een verhoogd risico op NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.' kreeg een GRADE 2A.
De evidentie uit de richtlijn van het ACG steunt op verschillende RCT's en een Cochrane meta-analyse.[20-21] Er werden geen downgraders geïdentificeerd.
De uitkomstmaat is sterk met als voordelen minder ulcera en minder hospitalisaties. De nadelen zijn echter groot met belangrijke cardiale bijwerkingen van COX-2-selectieve NSAID's en met ook meer NSAID-gebruik bij hoog risico groepen. Hierdoor is dit eerder een zwakke aanbeveling.

De volgende aanbeveling werd toegevoegd: *'Overweeg het voorschrijven van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI bij patiënten met een zeer hoog risico op gastro-intestinale complicaties (antecedenten van een gastro-intestinale bloeding of verschillende risicofactoren).'* Dit bewijs komt van het ACG uit de Cochrane meta-analyse van Rostom et al.[20] Deze meta-analyse gebruikt voornamelijk evidentie uit 2 RCT's.[22-23] Evidentie rond combinatie van een COX-2-selectief NSAID met misoprostol werd in bovenstaande RCT's niet teruggevonden. Er was sprake van een direct bewijs; er is overeenkomst met de klinische vraag, en zowel een primaire als secundaire uitkomst. Slechts één RCT beschreef echter de klinische complicaties van NSAID's.[24] Nadelig zijn de cardiale belangrijke bijwerkingen van COX-2-selectieve NSAID's, meer NSAID-gebruik bij hoog risico groepen en de polyfarmacie. Zijn patiënten bereid om een extra medicament in te nemen en de ernstige cardiovasculaire risico's erbij te nemen met ook de bijwerkingen van chronisch PPI-gebruik? Zijn de kosten van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI minder dan de kost van de behandeling van een ulcus? Deze bedenkingen resulteerden in een GRADE 2A.

De aanbeveling *'Overweeg het gebruik van misoprostol in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.'* kreeg een GRADE 2B. De evidentie komt hier ook uit de Cochrane meta-analyse van Rostom et al.[20] Opnieuw wordt men geconfronteerd met surrogaat eindpunten, er is slechts één studie met klinische ulcera.[24] De nadelen van misoprostol zijn de gastro-intestinale ongemakken (diarree!), meer NSAID-gebruik bij hoog risico groepen en een daling van de compliantie door polyfarmacie (dosering 4 dd). Zijn patiënten bereid om een extra medicament in te nemen en de bijwerkingen ervan te verdragen?

De laatste aanbeveling is *'Overweeg de combinatie van de dubbele standaarddosis van een H_2-antagonist met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastro-duodenale complicaties.'*. Deze kreeg een GRADE 2B. Deze aanbeveling wordt niet vermeld in de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen, nochtans wel in de evidentie waarop ze zich baseren. De evidentie is afkomstig van een Cochrane Review uit 2002.[20] Drie RCT's gebruikten

de dubbele standaarddosis.[25-27] Er wordt opnieuw gewerkt met intermediaire eindpunten door als outcome endoscopische ulcera te gebruiken. De nauwkeurigheid is maar behoorlijk gezien er slechts een kleine populatie is geïncludeerd bij twee van de drie RCT's. Het RR is 0,26 voor duodenale ulcera (95% BI 0,11 tot 0,65) en 0,44 voor maagulcera (95% BI 0,26 tot 0,74) bij een dubbele standaarddosis.[20] Er is geen duidelijke dosis respons gradiënt, wel ziet men bij de standaarddosis een reductie van de endoscopische duodenale ulcera maar niet van de gastrische ulcera.

Door het toedienen van H_2-antagonisten zijn er minder ulcera en is er minder hospitalisatie. Nadelen zijn eventuele bijwerkingen van H_2-antagonisten, meer NSAID-gebruik bij hoog risico groepen en daling van de compliantie door polyfarmacie (dosering 2 dd).

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8 - Peer review

De geadapteerde richtlijn werd nadien voorgelegd aan drie verschillende groepen van gebruikers. De eerste groep bestond uit een seminariegroep van elf huisartsen in opleiding en één stagecoördinator. De tweede groep was een randstedelijke groepspraktijk met vijf huisartsen. De derde groep was een wijkgezondheidscentrum in de stad met elf huisartsen. Tijdens de voorstelling werd feedback gevraagd over de inhoud, de opbouw en de praktische implementatie van de richtlijn (zie bijlage 2). Dit gebeurde aan de hand van drie casussen. Nadien werd telkens een verslag uitgeschreven. Er werden kleine aanpassingen aangebracht in de richtlijn.

De voornaamste opmerkingen zijn terug te vinden bij de resultaten in het laatste gedeelte van de richtlijn.

Stap 9 - Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap van de implementatiefase volgde nog een toetsing in de eigen praktijk.

Er werd een kleine audit gedaan aan de hand van het EMD om na te gaan welke patiënten ouder dan 65 jaar met een ulcus in de voorgeschiedenis een NSAID voorgeschreven kregen, al dan niet met profylactische medicatie.

Er werd gezocht op 'Ulcus duodeni (ICPC D85)' OF 'Ander peptisch ulcus (ICPC D86)' EN '>65j'. Uit de 5797 patiënten werden slechts elf patiënten bekomen (omwille van onvolledige codering?). Bij deze patiënten werd retrograad gekeken of er in het verleden een NSAID werd voorgeschreven. Bij zes van de elf patiënten was dit het geval.

Hierbij ging het om een vrouw van 86 jaar met een ulcus meer dan vijftig jaar geleden die omwille van ischialgie chronisch diclofenac 75 mg 2dd neemt onder dekking van omeprazole 20mg 1dd. De asaflow werd gestopt.
Een andere mannelijke patiënt van 69 jaar met recidiverende ulcera, waaronder in 2007 NSAID-geïnduceerd, kreeg diclofenac 25 mg 3dd voorgeschreven na een val op de schouder. Hierbij werd geen profylactische medicatie gegeven.
In een ander geval ging het om een vrouw van 80 jaar waarbij een ulcus was vastgesteld via een gastroscopie. Drie jaar later kreeg zij ibuprofen 400 mg 3dd voorgeschreven omwille van een opstoot van artrose in de knieën.
Bij een vrouw van 68 jaar met recidiverende ulcera duodeni werd vorig jaar ibuprofen 600 mg 3 dd voorgeschreven, weliswaar onder dekking van omeprazole 40 mg omwille van chronische gastritis.
Aan een vrouw van 66 jaar met een peptisch ulcus in 2004 en 2009 werd in 2010, 2011 en 2012 diclofenac 25 mg 3 dd voorgeschreven omwille van een opflakkering van artrosepijn in de knie en een sinusitis.
In het laatste geval kreeg een vrouw van 67 jaar met recidiverende peptische ulcera in de maag en het duodenum ibuprofen 400 mg 3 dd omwille van lage rugpijn (2013) en fibromyalgie in combinatie met polyartrose (2014). Dit zonder profylactische medicatie.

Nadien werd een visgraatanalyse verricht om na te gaan welke de actuele barrières zijn voor de implementatie van de richtlijn om verdere NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties te voorkomen. Deze wordt besproken in de discussie.

Stap 10 - Finaal nazicht door leescommissie

Tenslotte werd de geadapteerde richtlijn opnieuw voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net.

Resultaten

Hier wordt het deel van de richtlijn dat handelt over de gastro-intestinale complicaties in zijn geheel weergegeven. Het deel over de cardiovasculaire en renale complicaties kan men terugvinden in bijlage 3.

Veilig gebruik van NSAID's

Doelgroep voor de richtlijn

Zorgverleners in de eerste lijn (huisartsen en apothekers)

Patiëntenpopulatie

Patiënt (>18j) in de eerste lijn bij wie je een NSAID wilt voorschrijven

Klinische vragen

1 Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?

2 Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?

Kernboodschap

1a Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's zijn:

- leeftijd boven 65 jaar
- een voorgeschiedenis van een (gecompliceerd) ulcus
- een ernstige comorbiditeit, zoals een cardiovasculaire aandoening, lever- of nierfalen (inclusief dehydratatie), diabetes of hypertensie
- gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden
- gelijktijdige behandeling met anticoagulantia of anti-aggregantia
- gelijktijdige behandeling met SSRI's
- gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID
- hoge dagelijkse dosis van een NSAID

(GRADE 1B)

1b Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties. (GRADE 2)

1c Overweeg screening en eradicatie van Helicobacter pylori-infectie bij patiënten met dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus vóór het begin van een chronische behandeling met NSAID's. (GRADE 2B)

2a Gebruik een protonpompinhibitor (PPI) in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 1B)

2b Overweeg om een COX-2-selectief NSAID voor te schrijven bij patiënten met een verhoogd risico op NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 2A)

2c Overweeg het voorschrijven van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI bij patiënten met een zeer hoog risico op gastro-intestinale complicaties (antecedenten van een gastro-intestinale bloeding of verschillende risicofactoren). (GRADE 2A)

2d Overweeg het gebruik van misoprostol in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 2B)

2e Overweeg de combinatie van de dubbele standaarddosis van een H_2-antagonist met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 2B)

<u>Toelichting tot de aanbeveling</u>

1a 'The Commission on Human Medicines' (UK) maakt een onderverdeling in categorieën naargelang het risico op gastro-intestinale complicaties[1]:

- Laagste risico: ibuprofen (maar ernstige en fatale gastro-intestinale nevenwerkingen worden nog steeds gemeld). Maximale dagdosis 1200mg, bij hogere doseringen neemt het voordeel van het lagere gastro-intestinale risico af.[2]
- Intermediair risico: diclofenac, naproxen, ketoprofen, piroxicam en indometacine.
- Hoogste risico: product niet beschikbaar in België

1b Ernstige laag gastro-intestinale complicaties dragen mogelijk bij tot meer dan de helft van alle NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale bijwerkingen. Er is echter nog weinig evidentie beschikbaar. Om dit werkelijk te implementeren moet hierover meer recente evidentie gezocht worden.

1c Er zijn verschillende mogelijkheden om te testen op H. pylori:

- niet-invasief: antigeenbepaling in feces, ureumademtest of serologie in het bloed
- invasief: gastrocopie met biopten

Serologisch onderzoek is minder betrouwbaar: geen 1ste keuze. Fecestest is goedkoper dan ademtest. Gastroscopie pas uitvoeren bij alarmsymptomen.[3]

2a 1ste keuze van NICE omwille van goede kosteneffectiviteit.[1]

Terugbetaling van protonpompinhibitoren in België:[4]

Een risicopatiënt bevindt zich in één van de volgende situaties:

- 65 jaar
- belangrijke comorbiditeit
- antecedenten van peptische ulcera
- antecedent van ulcus met complicaties (bloeding; perforatie)
- NSAID + corticoïden
- NSAID + acetylsalicylzuur
- NSAID + ander anti-aggregans
- NSAID + anticoagulans: coumarine of ander

De terugbetaling van PPI's betreft de volgende producten: esomeprazol 20mg, lansoprazol 30mg, omeprazol 20mg, pantoprazol 20mg en rabeprazol (niet geregistreerd voor deze indicatie). Dit gaat om een a posteriori controle. Vergoeding volgens categorie B of C.[5]

2b Cave cardiale bijwerkingen!! In de implementatiefase werd aangegeven dat COX-2 selectieve NSAID's in de praktijk weinig worden voorgeschreven omwille van de cardiale bijwerkingen en de kostprijs.

2c Bekijk alternatief! Hoge kostprijs! Nog steeds risico.

2d De aanbevolen profylactische dosis is 200 µg 2-3 keer per dag, hoewel bijwerkingen (gastro-intestinale symptomen; voornamelijk diarree) het gebruik ervan kunnen beperken, zoals ook bleek in de implementatiefase.

Beschikbaar in combinatiepreparaat met diclofenac (Arthrotec®: diclofenac 75 mg + misprostol 200 µg, 1 tab 2dd) met a priori controle.[5] Voor Cytotec (enkel misoprostol) geldt ook een a priori controle en is er enkel vergoeding bij een aangetoond duodenum- of maagulcus. Er is dus geen terugbetaling indien dit in monotherapie ter preventie van een ulcus bij NSAID-gebruik wordt gegeven.[5]

2e Bv. Ranitidine 600 mg/d in 2 giften[5]

<u>Basis voor de aanbeveling</u>

1a De risicofactoren zijn gebaseerd op de richtlijn 'NSAIDs - prescribing issues' van Clinical Knowledge Summaries (CKS) die steunt op informatie van een farmaceutische database en een farmaceutisch handboek.[1] De oorspronkelijke aanbeveling is tevens gebaseerd op een NICE-richtlijn uit 2001 en is nu aangepast naar de richtlijn 'osteoarthritis' en 'reumathoid arthritis' uit 2008, met een update in 2011.[6-7]

Er is geen consensus over alcohol en roken als risicofactor. CKS vermeldt deze als aanvullende risicofactoren, het BCFI vermeldt dat dit waarschijnlijk risicofactoren zijn.[1,8] Volgens de CBO-richtlijn is hier geen evidentie voor.[9]

1b In de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim werd geen evidentie gevonden die rechtstreeks betrekking had op identificatie van de risicofactoren op lage gastro-intestinale

complicaties. Daarom werd ook geen graad van evidentie aan deze aanbeveling toegekend. CKS vernoemt de gastro-intestinale risicofactoren in het algemeen, zonder ze onder te verdelen in hoge of lage gastro-intestinale complicaties.[1]

1c Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van het American Collega of Gastro-enterology (ACG) uit 2009.[10] De evidentie is onder meer gehaald uit een meta-analyse uit 2005.[11]

Voor de verschillende testmogelijkheden naar H. pylori werd evidentie verkregen uit de NHG-standaard Maagklachten.[3]

2a De evidentie is voornamelijk gebaseerd op de richtlijn van CKS en het ACG.[1,10] CKS steunt op evidentie uit een RCT uit 2002, een NICE clinical guideline 'osteoarthritis' (voornamelijk uit een RCT uit 2006 en minder uit een RCT uit 2007), 'rheumatoid arthritis' (geen verwijzing naar evidence in de tekst, enkel bij de aanbevelingen over PPI) en 'low back pain' (verwijst naar de richtlijn 'osteoarthritis') en British National Formulary 64ste editie (2012, niet consulteerbaar online).[6-7,12-15] Het ACG baseert zich op 7 RCT's en 4 observationele studies.[10]

2b De basis van de aanbeveling komt uit de richtlijn van het ACG dat steunt op 14 RCT's, 2 case-control studies en 1 cochrane systematic review uit 2007.[10,16]

Nadelen zijn het verhoogde cardiovasculaire risico en de kostprijs.

2c Het ACG baseert zich voornamelijk op 2 RCT's.[14,17] Ook in de Cochrane meta-analyse, die onder meer op dezelfde 2 bovenstaande RCT's steunt.[18] Evidentie rond combinatie van een COX-2-selectief NSAID met misoprostol werd niet in bovenstaande RCT's teruggevonden.

2d De aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van het ACG.[10] Deze verzamelde informatie uit 12 RCT's, 2 meta-analyses en 1 vergelijkende studie uit 2008. Evidentie rond de aanbeveling wordt beschreven in de Cochrane meta-analyse uit 2002.[18]

2e Deze aanbeveling wordt niet vermeld in de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen, nochtans wel in de evidentie waarop ze zich baseren.

De evidentie is afkomstig van een Cochrane Review uit 2002 met update in 2010.[19] Er handelen 3 RCT's specifiek over de dubbele standaarddosis.[19-21]

<u>Peer review proces</u>

Bespreking inhoud van de richtlijn aan de hand van casussen

- Doelgroepen: collega's apothekers ook aanspreken en informeren gezien veelvuldig gebruik van 'over-the-counter'-medicatie

- Klinische vraag 1:

- Hypertensie is een breed begrip bij de risicofactoren; pathofysiologie hierachter? Waarom verhoogt dit het gastro-intestinaal risico? → o.a. gebruik van antihypertensiva/anti-aggregantia

- Definitie van nierfalen → wordt niet gedefinieerd bij CKS en niet terug te vinden in de oorspronkelijke bronnen. Als consensus kan men van nierfalen bespreken vanaf klasse 3A (eGFR<60 ml/min/1,73m^2).
- Is er een dosiseffect? Geven meer risicofactoren een hoger risico? → ja
- Valt aspirine onder de antistollingsmiddelen? → dit was meer veralgemeend, maar omwille van de onduidelijkheid opnieuw gespecifieerd naar anticoagulantia en anti-aggregantia.
- Is ibuprofen 400mg 3 dd effectief genoeg bij hevige pijnaanvallen zoals jicht of nierkoliek? → associëren met niet-medicamenteuze maatregelen, eventueel kortdurend toch hogere dosissen in acute fase.
- Opmerking: ibuprofen IM of rectaal is niet beschikbaar (bij urgenties/braken) → men kan eenmalig diclofenac IM of rectaal toedienen en dan overschakelen naar ibuprofen per os.

- Klinische vraag 2:

- Is er voor misoprostol terugbetaling voorzien via de adviserend geneesheer? → terug te vinden in de toelichting tot de aanbeveling bij 2d.[5]
- Wat met de terugbetaling van PPI's? → terug te vinden in de toelichting tot de aanbeveling bij 2a.[4]

Opbouw van de richtlijn

Een richtlijn kan op verschillende manieren opgebouwd worden. Er werd tijdens de toetsing gepolst welke van de volgende 2 manieren meest bruikbaar werd geacht in de praktijk.

1) Een richtlijn die gericht is op de patiënt met zijn comorbiditeiten, waarbij wordt vertrokken vanuit een klinische vraag en kijken of een NSAID kan voorgeschreven worden en welke de alternatieven zijn (cfr. CKS).

2) Een richtlijn opgebouwd vanuit een lijst met contra-indicaties (cfr. Duodecim).

Verschillende collega's hadden een voorkeur voor de patiëntgerichte richtlijnen met een flowchart die doorlopen kan worden. Hierbij kunnen de verschillende risicofactoren stap voor stap bevraagd worden, waarbij men bij aan- of afwezigheid van die risicofactor kan uitmaken of een NSAID voorgeschreven kan worden, met of zonder gastroprotectie. Er was echter ook vraag naar een overzicht met lijstje van alle contra-indicaties en risicofactoren, aangezien patiënten verschillende comorbiditeiten kunnen hebben, waarbij een flowchart niet doorlopen kan worden.

Er kan besloten worden dat een combinatie van beide manieren optimaal zou zijn. Hierbij is er een samenvatting van de contra-indicaties en risicofactoren, met ook informatie over de verschillende NSAID's met sterkte en nevenwerkingen, maar ook per pathologie een praktisch actieplan.

Er werd gevraagd om een overzicht te maken per indicatie. Dit omwille van de afhankelijkheid van de context: bij een urgentie zoals een nierkoliek zal je veel sneller voor een NSAID kiezen dan bij chronische pijn op een geriatrische afdeling. Ook een overzicht van alle interagerende medicatie werd als nuttig bevonden.

Implementatie

Als doelpopulatie lijkt het waardevol om naast huisartsen ook apothekers te betrekken gezien het frequente gebruik van NSAID's over-the-counter.

Tijdens de peer review werd gepolst naar verschillende mogelijkheden om de richtlijn toe te passen in de praktijk. Hierbij werden de volgende opties nuttig bevonden:

- Een online te raadplegen richtlijn. Er wordt echter opgemerkt dat er reeds een (te) breed aanbod is aan online bronnen. Een hyperlink vanuit het repertorium van het BCFI is hierbij een mogelijkheid die werd aangehaald.
- Steekkaart op papier. Idealiter wordt deze geprint op het formaat van getuigschriften voor verstrekte hulp.
- Pop-ups in het elektronisch medisch dossier. Dit kent zijn voor- en tegenstanders. Sommigen klikken deze weg zonder ze te lezen en vinden ze storend. Anderen vinden dit een goede reminder. Een goede codering (ICPC) is dan noodzakelijk. Eventueel kan er een pop-up verschijnen aan de zijkant van het scherm, die kan gelezen worden indien men dit wenst.
- Toetsing aan de hand van casussen in LOK-groepen. Zo bereikt men verschillende huisartsen en kan men heel concreet en praktijkgericht informatie verspreiden.
- Er wordt aangegeven dat het praktisch zou zijn om een overzichtstabel te hebben met een combinatie van de gastro-intestinale en cardiovasculaire risicofactoren.
- Ook een duidelijk verschil (evt. in kleur) tussen de relatieve en absolute contra-indicaties wordt praktisch bevonden.

<u>Planning voor een update</u>

Bij nieuwe belangrijke evidentie en vijfjaarlijks.

Referenties

1. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - prescribing issues. Update 2013. Beschikbaar via: http://cks.nice.org.uk/nsaids-prescribing-issues. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
2. Farmaka vzw. Aanpak van artrose 2013. Beschikbaar via: http://www.farmaka.be/nl/artsenbezoekers/2013_02_arthrose_nl_presentatie.pdf. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Maagklachten. Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten-derde-herziening. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
4. RIZIV. Protonpompinhibitoren en statines - Gebruik en voorschrijven. 2010. Beschikbaar via: http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/recommendation/pdf/brochure.pdf. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
5. BCFI Repertorium. Beschikbaar via: www.bcfi.be.
6. NICE (2008). Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults (NICE guideline). Clinical guideline 59. National Institute for Health and Care Excellence. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
7. NICE (2009a). Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis (NICE guideline). Clinical guideline 79. National Institute for Health and Care Excellence. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
8. BCFI Folia. NSAID's bij patiënten met risico van gastro-intestinale complicaties. Folia Pharmacotherapeutica 38, 2011. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F38N03B&keyword=nsaid. Geraadpleegd 2014 februari 12.
9. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2003.
10. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-738.
11. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1411-1418.
12. Chan FK, Hung LCT, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. New England Journal of Medicine 2002; 347(26), 2104-2110.
13. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. American Journal of Gastroenterology 2006; 101 (4): 701-710.
14. Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind randomized trial. Lancet 2007; 369: 1621-1626.
15. NICE (2009b). Low back pain: early management of persistent non-specific low back pain (NICE guideline). Clinical guideline 88. National Institute for Health and Care Excellence. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
16. Rostom A, Muir K, Dube C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review . Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 818-828.
17. Chan FK, Hung LCT, Suen BY et al. Celecoxib vs. diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. Gastroenterology 2004; 127: 1038-1043.
18. Rostom A, Dube C, Wells GA et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. Cochrane Database of systematic reviews 2002, Issue 4.
19. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. New England Journal of Medicine 1996; 334: 1435-1439.
20. Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. Gastroenterology 1997; 112:1817-1822.
21. Ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1996; 10: 347-351.

Discussie

Deze richtlijn is bijzonder aangezien ze over bijwerkingen van medicatie gaat. Hier wordt geen vast stramien gevolgd gaande van epidemiologie, anamnese, klinisch onderzoek, aanvullend onderzoek tot therapie. De informatie over risicofactoren voor bijwerkingen wordt eerder verworven uit farmacovigilantie en retrospectief onderzoek. Men kan wel RCT's opzetten met medicatie ter preventie van ongewenste effecten. Daarbij is het echter niet evident om alle risicofactoren te controleren in de geïncludeerde populatie die vaak een geselecteerde populatie omvat (bij NSAID studies bv. exclusies van patiënten met antecedenten van een ulcus). Wat ook belangrijk is bij het interpreteren van aanbevelingen op basis van NNT is de voorkans van een aandoening in de bestudeerde populatie. In de huisartsenpraktijk ligt die vaak veel lager dan in studiepopulaties wegens selectie. Tevens heeft men te kampen met intermediaire eindpunten. Het risico ontstaat hierdoor dat men behandelingen in de praktijk adviseert op basis van extrapolatie van de resultaten bij surrogaat eindpunten, terwijl het mogelijk is dat men geen verschil maakt op de harde eindpunten.

In een editoriaal schrijft men als reactie op de Cochrane Review van Rostom et al. dat in het overgrote deel van de studies het intermediaire eindpunt endoscopisch ulcus wordt gebruikt. Het blijkt echter dat 85% van die endoscopisch aangetoonde ulcera nooit klinisch duidelijk wordt.[20] Men vindt het noodzakelijk dat het verband tussen endoscopische ulcera en klinisch relevante ulcera onderzocht wordt, omdat de betekenis voor de praktijk van dit surrogaat eindpunt niet duidelijk is. In het editoriaal interpreteert men dat er bijgevolg onvoldoende evidentie beschikbaar is om te stellen dat gastroprotectie met gelijk welke klasse van medicatie de incidentie van klinische complicaties verlaagt die belangrijk zijn voor patiënten met chronisch NSAID-gebruik. Volgens de oorspronkelijke auteurs is het opzetten van studies met als hard eindpunt klinische ulcera zeer complex, heeft men grote populaties nodig en langere onderzoekstermijnen.[20] Daarom vindt men dat het eindpunt 'endoscopische ulcera' gebruikt kan worden, gezien er toch een relatie met de klinische ulcera zou bestaan (maar zeker niet lineair). Resultaten over klinische ulcera uit studies die hier niet specifiek voor ontwikkeld zijn, zijn volgens hen niet zomaar extrapoleerbaar en betrouwbaar.

Ook Clinical Evidence twijfelt aan de klinische relevantie van het behandelen van endoscopisch vastgestelde gastro-intestinale ulcera.[29] Er wordt een tienvoudige stijging gezien van het voorkomen van ulcera bij studies waarin men endoscopische ulcera opspoort, in vergelijking met eerdere RCT's waarbij men enkel de symptomatische ulcera detecteert. Bovendien varieert de definitie van ulcera tussen de verschillende studies.

Gøtzsche stelt dat enkel misoprostol bewezen heeft ernstige gastro-intestinale complicaties en symptomatische ulcera te verminderen.[29] Omwille van de gastro-intestinale bijwerkingen haken patiënten echter af tijdens de behandeling. Men geeft aan dat men niet weet welke effecten H_2-antagonisten en PPI's hebben, aangezien men hier nauwelijks over studies (van goede kwaliteit) beschikt die klinische ulcera als eindpunt hebben.

Tijdens het uitvoeren van de peer review werd duidelijk dat in de bevraagde huisartsengroepen misoprostol niet wordt gebruikt omwille van de eerder besproken gastro-intestinale bijwerkingen. Met COX-2-selectieve NSAID's is men zeer voorzichtig gezien het rapporteren van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen de afgelopen jaren.

Het werd duidelijk dat de onderliggende evidentie rond de risicofactoren voor lage gastro-intestinale complicaties onvoldoende onderbouwd is. Daarom werd deze aanbeveling afzonderlijk van de aanbeveling over de algemene gastro-intestinale risicofactoren geformuleerd. De invloed van NSAID's op het lage gastro-intestinale stelsel is groot en actueel onderwerp van verschillende onderzoeken. Hierbij zouden recentere reviews in de adaptatie opgenomen kunnen worden. Rond specifieke profylactische strategieën zal in de toekomst ook verder onderzoek moeten gebeuren.

Tijdens het adapteren van de richtlijn werd opgemerkt dat ook de opbouw van belang is voor het gebruik in de praktijk. In de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim zijn de aanbevelingen opgebouwd vanuit een lijst met contra-indicaties. Voor de praktijk is het echter logischer om een richtlijn te hebben waarbij men vertrekt vanuit de klinische vraag en die gericht is op de patiënt met zijn comorbiditeiten die voor je zit. Op die manier kan men nagaan of er een NSAID kan voorgeschreven worden en welke de alternatieven zijn. Dit is werkelijk vertrekken vanuit het PICO-denken. Zo krijgt men een echte praktijkondersteunende richtlijn. Er rijst echter een probleem wanneer men een patiënt voor zich heeft met verschillende risicofactoren. Dan is het moeilijker om een welbepaald stappenplan te volgen. Idealiter vertrekt er een deel vanuit de individuele patiënt in de praktijk, en beschikt men tevens over een overzicht zoals het nu bestaat. Daarenboven zou het ook interessant zijn om een lijst op te stellen met andere farmaca die interacties geven met NSAID's.

Uiteindelijk werd slechts een mineure adaptatie uitgevoerd. Hieronder kan men een overzicht van de aanpassingen terugvinden.

Klinische vraag 1: Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?

Originele Duodecim richtlijn	Geadapteerde richtlijn
Risicofactoren voor NSAID-geïnduceerde ulcusbloeding zijn: • leeftijd boven 65 jaar • een voorgeschiedenis van een ulcus • ziektes die de algemene toestand van de patiënt verslechteren • gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden • gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en andere medicatie die de bloedstolling tegengaat • gelijktijdige behandeling met SSRI's tegen depressie • gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID • hoge dagelijkse dosis van een NSAID	Risicofactoren voor **gastro-intestinale complicaties** bij gebruik van NSAID's zijn: • leeftijd boven 65 jaar • een voorgeschiedenis van een **(gecompliceerd)** ulcus • **een ernstige comorbiditeit, zoals een cardiovasculaire aandoening, lever- of nierfalen (inclusief dehydratatie), diabetes of hypertensie** • gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden • gelijktijdige behandeling met anticoagulantia of **anti-aggregantia** • gelijktijdige behandeling met SSRI's • gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID • hoge dagelijkse dosis van een NSAID (GRADE 1B)
Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties.	Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties. (GRADE 2)
Screening en eradicatie van Helicobacter	Overweeg screening en eradicatie van

Pylori-infectie voor het starten van chronische behandeling met NSAID's moet overwogen worden bij patiënten met dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus. (A)	Helicobacter pylori-infectie bij patiënten met dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus vóór het begin van een chronische behandeling met NSAID's. **(GRADE 2B)**

Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?

Originele Duodecim richtlijn	Geadapteerde richtlijn

• In combinatie met een conventioneel NSAID wordt een PPI gebruikt (vb lansoprazole 30mg of omeprazole 20mg) (A)
• Als alternatief wordt een selectieve COX-2-remmer voorgeschreven (etoricoxib of celecoxib)
  o Gelijktijdig gebruik van een lage dosis aspirine voor trombose profylaxe verlaagt de gastro-intestinale veiligheid tot het zelfde niveau van niet-selectieve NSAID's
  o COX-2-remmers zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met cardiovasculaire ziektes
• Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E1 en het voorkomt gastroduodenale ulceratie en geassocieerde complicaties bij NSAID-gebruikers (A). De aanbevolen profylactische dosis is 200 µg 2-3 keer per dag, alhoewel bijwerkingen (gastro-intestinale symptomen, voornamelijk diarree) het gebruik beperken.
Een gecombineerd preparaat dat zowel misoprostol als een NSAID (diclofenac) bevat is een goede keuze voor sommige patiënten.
	• Gebruik een protonpompinhibitor (PPI) in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. **(GRADE 1B)**
	• Overweeg om een COX-2-selectief NSAID voor te schrijven bij patiënten met een verhoogd risico op NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 2A)
	• **Overweeg het voorschrijven van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI bij patiënten met een zeer hoog risico op gastro-intestinale complicaties (antecedenten van een gastro-intestinale bloeding of verschillende risicofactoren). (GRADE 2A)**
	• Overweeg het gebruik van misoprostol in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. **(GRADE 2B)**
	• **Overweeg de combinatie van de dubbele standaarddosis van een H_2-antagonist met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties. (GRADE 2B)**

De eerste aanbeveling van Duodecim over de risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties werd slechts minimaal aangepast. Men sprak enkel over NSAID-geïnduceerde ulcusbloedingen, terwijl CKS dit breder genomen heeft en de risicofactoren van gastro-intestinale complicaties in het algemeen bespreekt.[3]

De leeftijdsgrens van 65 jaar is behouden zoals die werd aangegeven bij Duodecim en CKS, terwijl de Beerscriteria en Folia 75 jaar als grens nemen.[5,8] NHG beschouwt 70 jaar als belangrijke risicofactor en tussen 60 en 70 jaar als minder risicovol.[12] Deze leeftijdsgrens kan dus als consensus geïnterpreteerd worden, eerder dan als absolute waarde. Het is vooral belangrijk het criterium leeftijd mee te nemen in de overweging bij het voorschrijven van NSAID's.

De voorgeschiedenis van een ulcus wordt ook als belangrijke risicofactor aanzien, hierbij werd gecompliceerd toegevoegd in navolging van CKS, omdat dit toch een extra verhoging van het risico behelst.[3]

'Ziektes die de algemene toestand van de patiënt verslechteren' werd concreter beschreven door 'een ernstige comorbiditeit, zoals een cardiovasculaire aandoening, lever- of nierfalen (inclusief dehydratatie), diabetes of hypertensie', zoals bij CKS.[3]
Bij de 'andere medicatie die de bloedstolling voorkomen' werd geopteerd voor 'anti-aggregantia' om de aanbeveling opnieuw concreter te maken voor gebruik in de praktijk.

De aanbeveling over lagere gastro-intestinale risicofactoren werd niet gescoord volgens bewijskracht door het ontbreken van achterliggende evidentie.

Van Duodecim kreeg de aanbeveling omtrent H. pylori een bewijskracht A. Omwille van de heterogeniteit van de verschillende studies werd deze bewijskracht verminderd naar GRADE B, zoals eerder werd beschreven in de adaptatie fase.

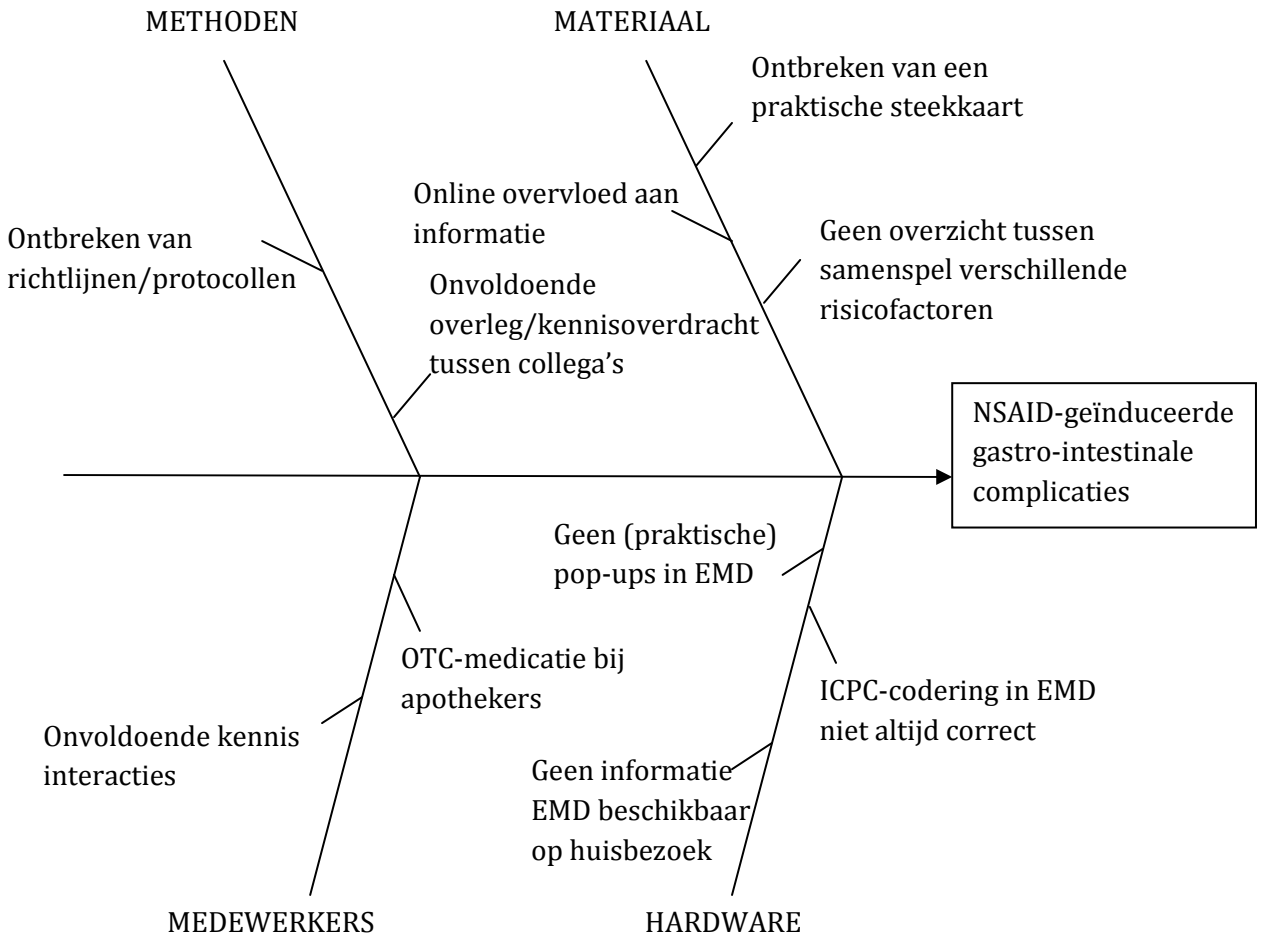
De bewijskracht omtrent PPI's werd verlaagd omwille van het feit dat hier gebruik wordt gemaakt van intermediaire eindpunten in de plaats van harde eindpunten, zoals hierboven reeds besproken. Bij de aanbeveling over misoprostol was hetzelfde van toepassing.

De volgende aanbeveling werd toegevoegd: 'Overweeg het voorschrijven van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI bij patiënten met een zeer hoog risico op gastro-intestinale complicaties (antecedenten van een gastro-intestinale bloeding of verschillende risicofactoren).'
Deze optie kan overwogen worden bij hoog risico patiënten waarbij een NSAID vereist is.[4]
Hierbij moet uiteraard steeds rekening gehouden worden met de cardiovasculaire risicofactoren!

Ook de volgende aanbeveling werd toegevoegd: 'Overweeg de combinatie van de dubbele standaarddosis van een H_2-antagonist met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale ulcera.'
In de beschikbare evidentie wordt dit immers als volwaardige optie aanzien, waardoor dit ook een plaats heeft in de richtlijn.[8,20] De studies werkten echter ook met endoscopische ulcera als eindpunt.

Ook de terugbetalingsvoorwaarden voor protonpompinhibitoren werden geplaatst bij de toelichting van de aanbeveling over het gebruiken van PPI's.[10] Dit is relevant voor de Belgische praktijk.

In verband met de implementatie van de richtlijn in de praktijk werd een visgraatanalyse gemaakt. Hieruit kunnen verbeterpunten gehaald worden.



Uit de peer review en de korte audit in de praktijk werd besloten dat de richtlijn een nuttig instrument zal zijn om NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties in de toekomst verder te vermijden. Uit de visgraatanalyse kan men afleiden welke problemen bestaan en de implementatie van de richtlijn in de praktijk kunnen bemoeilijken.

Bij de methoden is er voornamelijk een tekort aan richtlijnen en protocollen specifiek voor de eerste lijn. Met deze masterproef probeer ik alvast om een steentje bij te dragen om meer richtlijnen beschikbaar te stellen voor de Belgische huisartsen. De richtlijnen moeten echter bekend worden bij het grotere publiek, dit kan onder meer door ze te bespreken in LOK-groepen.

Met de komst van het internet is het veel gemakkelijker geworden informatie snel aan te reiken aan een groot publiek. Het is echter moeilijk de weg te vinden tussen de overvloed aan online bronnen. Het lanceren van EBM*Practice*Net waarop de EBM informatie zoveel mogelijk verzameld wordt is daarom een goed initiatief. Aangezien deze richtlijn specifiek over medicatie gaat, kan het interessant zijn om hem te koppelen aan de site van het BCFI. Het kan praktisch zijn een geprinte steekkaart in handen te hebben om snel te consulteren tijdens het opstellen van het voorschrift.

Doordat veel NSAID's niet voorschriftplichtig zijn en over-the-counter verkocht worden in de apotheek is er een verlies aan controle. Het is daarom noodzakelijk ook apothekers te betrekken, zodat ook zij de patiënt kunnen sensibiliseren.
Bij de artsen bleek bovendien dat niet alle medicamenteuze interacties voldoende gekend zijn.

De grootste hindernis met betrekking tot de hardware is het feit dat de ICPC-codering in het EMD niet steeds (correct) gebeurt. Met het invoeren van het EMD is er wel reeds een beter overzicht.
Pop-ups zijn in sommige medische programma's geïntegreerd. Deze werden verschillend gewaardeerd door de bevraagde collega's. Een pop-up die aan de zijkant van het scherm zou verschijnen zonder dat je hem verplicht moet wegklikken, zou een optie kunnen zijn. De pop-ups kunnen op verschillende manieren opgesteld worden. Bij het voorschrijven van een NSAID kan er een lijst met contra-indicaties verschijnen of een lijst die toegepast is op de individuele risicofactor.
Een deel van de huisartsen beschikt tijdens huisbezoeken (nog) niet over het EMD. Hierdoor is het mogelijk dat er onvoldoende informatie beschikbaar is om af te wegen of een NSAID veilig voorgeschreven kan worden.

In deze masterproef wordt slechts gefocust op één type ongewenst effect. NSAID's hebben echter nog belangrijke bijwerkingen op onder meer het cardiovasculair en het renaal stelsel. Wat veiliger is voor het gastro-intestinaal stelsel kan meer risico's inhouden voor het cardiovasculair stelsel, zoals men ziet bij de COX-2-selectieve NSAID's.

Conclusie

Na het doorlopen van het Adapte Proces en een toetsing in de praktijk werd een mineure adaptatie doorgevoerd.

Bij het voorschrijven van NSAID's moet men steeds nagaan of er belangrijke risicofactoren aanwezig zijn om gastro-intestinale complicaties te vermijden. De risicofactoren voor lage gastro-intestinale complicaties zijn nog onvoldoende onderbouwd. Vooraleer men een chronische behandeling met NSAID's start kan men opteren om te screenen voor H. pylori.

Bij patiënten met risicofactoren probeert men een alternatieve therapie aan te bieden. Indien een NSAID toch noodzakelijk is, kan men verschillende medicamenteuze strategieën overwegen. Hierbij is er keuze tussen een associatie met een PPI, misoprostol of een dubbele standaarddosis van een H_2-antagonist. Men kan een COX-2-selectief NSAID overwegen, indien er geen cardiovasculaire contra-indicaties bestaan. Bij hoog risicopatiënten kan men een COX-2-selectief NSAID combineren met een PPI.

Verder onderzoek met als hard eindpunt klinische gastro-intestinale complicaties zijn noodzakelijk om de aanbevelingen verder te onderbouwen en eventueel bij te sturen. Bij voorkeur worden deze onderzoeken uitgevoerd in eerstelijnspopulaties, zodat een realistische prevalentie wordt gehanteerd.

Het was boeiend om het proces van de adaptatie van een richtlijn te doorlopen. Het besef groeide dat richtlijnen vaak een consensus zijn en dat het niet vanzelfsprekend is om praktisch hanteerbare aanbevelingen te creëren, aangezien deze vaak eenduidig (moeten) zijn. Het is belangrijk de toelichting tot de aanbeveling en de achterliggende evidentie grondig te bekijken. Dankzij het formuleren van een GRADE is het mogelijk de waarde van de aanbeveling beter in te schatten. Door zelf te scoren volgens GRADE werd het echter duidelijk dat ook dit niet louter objectief kan gebeuren. Voor een jonge arts zijn richtlijnen zeer nuttig als houvast, maar het is noodzakelijk deze te nuanceren en toe te passen op maat van de patiënt.

Gebruikte afkortingen

ACG	American College of Gastroenterology
BI	betrouwbaarheidsinterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CKS	Clinical Knowledge Summaries
COX-2-selectief NSAID	cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID
dd	dagdagelijks
EBM	evidence-based medicine
EMD	elektronisch medisch dossier
FOD	Federale Overheidsdienst
G-I-N	Guidelines International Network
H. pylori	Helicobacter pylori
ICPC	International Classification of Primary Care
IM	intramusculair
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
LOK	lokale kwaliteitsgroep
MeSH	Medical Subject Headings
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHG	Nederlands huisartsen genootschap
NHS	National Health Service
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
OTC	over-the-counter
PICO	Population - Intervention - Comparison - Outcome
PPI	protonpompinhibitor
RCT	randomized controlled trial
RR	relatief risico
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SSRI	selective serotonine reuptake inhibitor
VG	voorgeschiedenis

Referenties

1. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Beschikbaar via: http://www.g-i-n.net.
2. Helin-Salmivaara A. Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Duodecim Medical Publications Ltd 2011. Beschikbaar via: www.ebmpractice.net.
3. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - prescribing issues. Update 2013. Beschikbaar via: http://cks.nice.org.uk/nsaids-prescribing-issues. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
4. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728-738.
5. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2012. Beschikbaar via: http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2012. Geraadpleegd 2014 februari 12.
6. AGREE II. Beschikbaar via: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf. Geraadpleegd 2014 februari 12.
7. Lim YJ and Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. Clin Endosc 2012; 45: 138-144.
8. BCFI Folia. NSAID's bij patiënten met risico van gastro-intestinale complicaties. Folia Pharmacotherapeutica 38, 2011. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F38N03B&keyword=nsaid. Geraadpleegd 2014 februari 12.
9. BCFI Repertorium. Beschikbaar via: www.bcfi.be.
10. RIZIV. Protonpompinhibitoren en statines - Gebruik en voorschrijven. 2010. Beschikbaar via: http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/recommendation/pdf/brochure.pdf. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
11. Farmaka. Pijn en koorts. In: WZC Formularium, vzw Farmaka, Brussel, 2013; 103-112.
12. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Maagklachten. Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten-derde-herziening. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
13. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2003.
14. NICE (2008). Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults (NICE guideline). Clinical guideline 59. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk
15. NICE (2009a). Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis (NICE guideline). Clinical guideline 79. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk
16. NICE (2009b). Low back pain: early management of persistent non-specific low back pain (NICE guideline). Clinical guideline 88. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk

17. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users . Aliment Pharmacol Ther 2005; 21 : 1411-1418.
18. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. American Journal of Gastroenterology 2006; 101 (4): 701-710.
19. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. New England Journal of Medicine 2002; 347(26): 2104-2110.
20. Rostom A, Dube C, Wells GA et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. Cochrane Database of systematic reviews 2002, Issue 4.
21. Rostom A, Muir K, Dube C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review . Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 818-828.
22. Chan FK, Hung LCT, Suen BY et al. Celecoxib vs. diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. Gastroenterology 2004; 127: 1038-1043.
23. Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind randomized trial. Lancet 2007; 369: 1621-1626.
24. Silverstein F, Graham D, Senior J, Davies H, Struthers B, Bittmann R, et al. Misoprostol reduces gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of Internal Medicine 1995; 123: 241-249.
25. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. New England Journal of Medicine 1996; 334: 1435-1439.
26. Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. Gastroenterology 1997; 112: 1817-1822.
27. Ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1996; 10: 347–51.
28. Farmaka vzw. Aanpak van artrose 2013. Beschikbaar via: http://www.farmaka.be/nl/artsenbezoekers/2013_02_arthrose_nl_presentatie.pdf. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
29. Gøtzsche P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ Clinical Evidence 2010; 06: 1108.

Bijlages

Bijlage 1: Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH)	2	Clarity Informatics Ltd (CKS 2008), Duodecim (Finland 2009)	6/mrt/13
	Gastrointestinal Diseases (MeSH) AND NSAID	1	American College of Gastroenterology 2009, enkel bovenste deel GI-tractus	6/mrt/13
Guideline.gov	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) AND Gastrointestinal Diseases (MeSH) - 2008-2013	41	41 niet obv onderwerp	9/mrt/13
	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) - 2008-2013, family practice, physicians	152	151 niet obv onderwerp, 1 wel ACG (2009)	9/mrt/13
Evidence.nhs.uk	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) AND Gastrointestinal Diseases (MeSH) - guidelines	320	92 niet obv publicatiedatum, 224 niet obv onderwerp, 4 wel - CIL (CKS 2008), Acute pain management NZ (2010), NSAIDs and coxibs (2010, guideline?), ACG (2009)	6/mrt/13
Trip Database	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) AND Gastrointestinal Diseases (MeSH) - guidelines, 2008-2013	117	117 niet obv onderwerp	9/mrt/13
	PICO 1 - guidelines	81	18 niet obv datum, 62 niet obv onderwerp, 1 wel (CKS 2008)	20/feb/13
	PICO 2 - guidelines	84	11 niet obv datum, 62 niet obv onderwerp, 1 wel (ACG 2009)	20/feb/13
KCE	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH) AND Gastrointestinal Diseases (MeSH)	2	2 niet obv onderwerp	9/mrt/13
	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH)	6	6 niet obv onderwerp	9/mrt/13
	Gastrointestinal Diseases (MeSH)	18	6 niet obv datum, 12 niet obv onderwerp	9/mrt/13
HGR-CSS	NSAID - 2008-2013, Engels en Nederlands	43	43 niet obv onderwerp	9/mrt/13
	gastro-intestinaal	48	48 niet obv onderwerp	9/mrt/13

Minerva	non-steroidal anti-inflammatory drugs	20	12 niet obv datum, 8 niet obv onderwerp en abstract	9/mrt/13
	gastro-intestinaal	41	19 niet obv datum, 21 niet obv onderwerp, 1 wel (vgl celecoxib en diclofenac+omeprazol)	9/mrt/13
Farmaka	pijn en koorts bij publicaties	1	WZC 2012 (2011)	6/mrt/13
Riziv	consensusvergaderingen - juryrapporten	29	27 niet obv onderwerp, 2 wel (*echter 2004*!!)	9/mrt/13
Bcfi	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH)	1	Folia 2011	6/mrt/13
FOD Volksgezondheid	*zelfde site als HGR-CSS*	0		
NHG	NHG-standaard maagklachten			28/apr/13
Artsennet.nl	CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade		eerst afgekeurd omwille van publicatiedatum (2003), maar heropgenomen gezien relevant	20/aug/13

Bijlage 2: Stap 8 - Peer review

Hier vindt men de drie casussen die gebruikt werden tijdens de toetsing in de praktijk.

Casus 1: M, 61j, jichtaanval

- Comorbiditeit: recidiverende depressies
- Chron R/ sertraline 100mg/d
- VG: ongecompliceerd maagulcus, ernstige depressie

→ Welke therapie is het meest aangewezen?

- NSAID of niet? Waarom?
- Welke keuze, welke dosis?
- Medicamenteuze preventie? Keuze?

Casus 2: M, 75j, nierkoliek

- Comorbiditeit
  - DM II
  - Arteriële hypertensie
  - Hypercholesterolemie
  - Rookstop sinds 1 jaar
- Medicatie
  - asaflow 80mg
  - lisinopril 10mg
  - metformine 500mg 2dd
  - simvastatine 40mg

→
- NSAID of niet? Waarom?
- Welke keuze, welke dosis?
- Coxib?
- Wat indien ook braken door de pijn?

Casus 3: M, 68j, enkeloedeem

- Roker 40 py
- Chronische R/ amlodipine owv hypertensie
- Dag voordien griepvaccin
- Artalgie: 3de dag diclofenac 75 mg 2dd
- Nu dikke voeten

 Oorzaak enkeloedeem?

Bijlage 3: Deel richtlijn cardiovasculaire en renale complicaties (Elise Deruytter)

Veilig gebruik van NSAID's

Klinische vragen

3 Welke zijn de risicofactoren voor cardiovasculaire complicaties bij het gebruik van NSAID's?

4 Welke zijn de risicofactoren voor renale complicaties bij het gebruik van NSAID's?

Kernboodschap

Cardiovasculaire complicaties bij gebruik van NSAID's

Het gebruik van een *coxib* (3a)(grade 1A) of *diclofenac* (3b)(grade 2A) is omwille van het risico op cardiovasculaire complicaties absoluut gecontra-indiceerd bij

- ischemisch hartlijden
- cerebrovasculair lijden
- perifeer arterieel vaatlijden
- hartfalen
- voor etoricoxib ook ongecontroleerde hypertensie

Het gebruik van alle NSAID's is absoluut gecontra-indiceerd bij (3c) (grade 1A)

- ernstig hartfalen

Het wordt sterk ontraden om een NSAID te gebruiken omwille van het risico op cardiovasculaire complicaties bij

- mild tot matig hartfalen (3d) (grade 2B)
- risicofactoren voor cardiovasculair lijden (3e) (grade 2B)
    - hypertensie
    - hypercholesterolemie
    - diabetes
    - roken
- leeftijd 65+ (3f) (grade 2B)

Renale complicaties bij gebruik van NSAID's

Risicofactoren voor acuut nierfalen zijn (4a) (grade 2B)

- leeftijd 65+
- diabetes
- hartfalen
- dehydratatie
- infecties
- gebruik van andere geneesmiddelen (ACE-inhibitoren, diuretica, ciclosporine)

Het wordt sterk ontraden om een NSAID te gebruiken bij (4b) (grade 2B)

- hartfalen
- ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30ml/min)

omwille van het risico op renale complicaties.

Toelichting tot de aanbeveling

3a Er is een verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten (myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten) met COX-2-selectieve NSAID's.

3b Het risico op cardiovasculaire accidenten (myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten) met diclofenac is vergelijkbaar met dat van coxibs.

3c en 3d NSAID's kunnen door vochtretentie hartfalen doen toenemen.

3e Er is een verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten (myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten) in combinatie met het gebruik van een NSAID.

3f De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en deze hebben ook frequenter een slechtere afloop. De indicatiestelling dient zeer scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur dienen zoveel mogelijk beperkt te worden. Bij ouderen zijn de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen met korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd.
Indien een NSAID wordt opgestart: geef steeds een zo laag mogelijk dosis van het NSAID voor een zo kort mogelijke tijd.
De toediening van NSAID's intraveneus of rectaal geeft niet minder cardiale bijwerkingen dan de toediening per os.

4a Acuut nierfalen kan snel ontwikkelen bij mensen met deze risicofactoren. Dit is reversibel na het staken van de medicatie. Bij bejaarden is de nierfunctie steeds verminderd. Bij dehydratatie, infecties of gebruik van diuretica kan hypovolemie onstaan, zeker als ze diabetes hebben. Door het combineren van kaliumsparende diuretica en NSAID's is er een risico op hyperkaliëmie.
Als een NSAID wordt gestart bij een patiënt met een of meerdere van deze risicofactoren, moet hij nauwlettend opgevolgd worden.
Indien een NSAID wordt opgestart: geef steeds een zo laag mogelijk dosis van het NSAID voor een zo kort mogelijke tijd.
De toediening van NSAID's intraveneus of rectaal geeft niet minder renale bijwerkingen dan de toediening per os.

4b Ongewenste effecten zoals verminderde nierfunctie en natriumretentie kunnen onstaan, met nierfalen, oedemen, verhoogde bloeddruk en optreden of verergeren van hartfalen tot gevolg.

Basis voor de aanbeveling

3a Deze aanbeveling voor het veilig gebruik van coxibs is gebaseerd op de richtlijnen van Duodecim en CKS, en informatie van het BCFI.[1-3]

3b Deze aanbeveling voor het veilig gebruik van diclofenac is gebaseerd op een recente toevoeging aan de richtlijn van CKS: een recente meta-analyse in de Lancet toont aan dat het risico op een arteriële trombose met diclofenac vergelijkbaar is als met coxibs.[4]

3c Gebaseerd op de richtlijn van CKS, de Beerscriteria en de informatie van het BCFI.[1,3,5]

3d Gebaseerd op de richtlijn van CKS die bij mild tot matig hartfalen toch een standaard NSAID (niet diclofenac) voorstellen, de Beerscriteria die zeer algemeen stellen dat NSAID's en

coxibs best worden vermeden bij hartfalen (geen onderverdeling mild/matig/ernstig) en de informatie van het BCFI.[1,3,5]

3e Duodecim vermeldt deze relatieve contra-indicaties.[2] CKS beveelt voor mensen met risicofactoren cardiovasculair lijden ibuprofen tot 1200 mg per dag of naproxen tot 1000 mg per dag aan als eerstelijnsopties.[1]

3f CKS beveelt voor alle ouderen ibuprofen tot 1200 mg per dag of naproxen tot 1000 mg per dag aan als eerstelijnsopties.[1] Duodecim beveelt aan om, in het bijzonder bij 65-plussers, steeds voordelen en nadelen af te wegen.[2] Het BCFI stelt dat de ongewenste effecten van de niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca meer gezien worden bij ouderen en dat deze bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop hebben.[3] Aanvankelijk werd dit item beschreven als 'oudere leeftijd' maar uit de toetsing bleek dat een concretere afbakening nodig was, waarop beslist werd de leeftijd 65+ over te nemen zoals vermeldt in duodecim.

4a Gebaseerd op de richtlijnen van Duodecim en CKS, en de informatie van het BCFI.[1-3]

4b Gebaseerd op de richtlijnen van Duodecim en CKS, de Beers criteria en de informatie van het BCFI.[1-3,5]

Peer review proces

Bespreking inhoud van de richtlijn aan de hand van casussen

-Klinische vraag 3:
- Vanaf welke leeftijd spreekt met hier over 'oudere leeftijd'? → Vanaf 65 jaar.
- 'Risicofactoren voor cardiovasculair lijden': welke zijn dit dat? → Hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, roken. Toename risico bij meerdere risicofactoren? → Ja
- Bestaat er een intramusculaire vorm van Ibuprofen ipv Diclofenac? → Nee
- Toediening PO/IM/rectaal: zelfde risico? → Ja
- Dosisgerelateerd risico → Ja, steeds laagst mogelijke dosis voor zo kort mogelijke tijd.

-Klinische vraag 4:
- Waarom verhoogd risico bij infecties? → Door mogelijke dehydratatie en nierfalen
- Gebruik van andere geneesmiddelen: welke? → ACE-inhibitoren, diuretica, ciclosporine.

Referenties

1. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - prescribing issues. Update 2013. Beschikbaar via: http://cks.nice.org.uk/nsaids-prescribing-issues. Geraadpleegd op 2014 februari 12.
2. Helin-Salmivaara A. Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Duodecim Medical Publications Ltd 2011. Beschikbaar via: www.ebmpractice.net.
3. BCFI Folia. Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca bij pijn. Folia Pharmacotherapeutica, september 2004.
4. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382: 769-779.
5. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2012. Beschikbaar via: http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2012. Geraadpleegd 2014 februari 12.