

Inflammatoire darmziekten: NSAID's (excl. coxibs)

2897

Datum literatuursearch: 28 september 2020

AFKORTINGEN

ASA = acetylsalicylzuur
 CD: ziekte van Crohn,
 UC: colitis ulcerosa
 IBD: inflammatoire darmziekte
 IBS: prikkelbare darmsyndroom
 BI: betrouwbaarheidsinterval
 HR: hazard ratio
 OR: odds ratio
 RR: relatief risico
RR = rate ratio

CONCLUSIE

In 2015 is er ondanks magere evidence besloten om te bewaken op NSAID-gebruik bij IBD-patiënten en om een alternatief te adviseren. Er waren aanwijzingen dat NSAID's een exacerbatie zouden kunnen uitlokken. En er was een verklaring vanuit het werkingsmechanisme en het erosieve effect van NSAID's op de darmmucosa.

Anno 2020 is er nog geen eenduidig bewijs dat NSAID's exacerbaties van IBD kunnen uitlokken. Op basis van expert opinion is besloten om te bewaken.

In een meta-analyse uit 2018 werd voor CD een significant verhoogd risico op exacerbaties gevonden bij poolen van de resultaten van studies waartussen geen significante heterogeniteit werd gevonden.

Er werd geen significant verhoogd risico gevonden op exacerbaties van UC en IBD (niet gespecificeerd) bij poolen van de resultaten van verschillende studies. Maar tussen deze studies werd een matige tot aanzienlijke heterogeniteit gevonden. De resultaten van studies die niet zijn of konden worden meegenomen in de meta-analyse, zijn niet eenduidig.

Volgens de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen uit 2008 kunnen NSAID's in specifieke gevallen kortdurend worden toegepast bij IBD-patiënten met artritisklachten. Volgens de Richtlijn Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen uit 2019 is langdurig gebruik van NSAID's gecontraïndiceerd, omdat zich perforatie, belangrijke gastro-intestinale bloeding of reactivatie van de darmontsteking kunnen voordoen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Uit navraag bij MDL-artsen bleek dat over het algemeen tegen het gebruik van NSAID's wordt geadviseerd bij IBD-patiënten. Een alternatief zoals paracetamol wordt aanbevolen. Indien een NSAID toch geïndiceerd is, wordt (zeker bij chronisch gebruik) een coxib geadviseerd. Deze keuze kan onvoldoende worden onderbouwd met beschikbare literatuur.

PICO

P(atient)	Patiënten met inflammatoire darmziekten
I(ntervention)	NSAID
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Exacerbatie of remissie of geen verandering in ernst symptomen

Zoekterm:**PUBMED:**

(NSAID* OR non steroidal anti inflammatory drug OR aceclofenac OR acetylsalicylic acid OR aspirin OR benzydamine OR diclophenac OR diflunisal OR phenylbutazone OR flurbiprofen OR ibuprofen OR indometacin OR ketoprofen OR ketorolac OR meloxicam OR nabumetone OR naproxen OR nepafenac OR piroxicam OR propyphenazone OR tiaprofenic acid) AND (inflammatory bowel disease OR ulcerative colitis OR Crohn's disease)

Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review, Humans, Dutch, English, from 2015/2/17 - 2020/9/28

Ook gezocht met filters Clinical Trial en Randomized Controlled Trial in plaats van filters Meta-analysis en Systematic Review. Geen relevante resultaten bij deze zoekactie.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Moninuola OO et al. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:1428-39	Meta-analyse + systematische review n = 6276 n = totaal aantal patiënten in studies die zijn meegenomen in meta-analyse	• Systematische literatuurzoekactie in verschillende databanken, waaronder Medline (PubMed), EMBASE en het Cochrane Central Register of Controlled Trials. • Matige heterogeniteit bij meta-analyses gedefinieerd als $I^2 \geq 30$ Meta-analyse voor NSAID's: • 13 artikelen geïnccludeerd. Hieronder waren 5 cohortstudies en 8 case-controlstudies. • Risico op CD-exacerbaties (5 studies): $I^2 = 60,3\%$ (substantiële heterogeniteit). Gepoolde <i>RR</i> (<i>rate ratio</i>) 1,42 (95%BI 0,65-3,09). • Risico op UC-exacerbaties (8 studies): $I^2 = 56,1\%$ (matige heterogeniteit). Gepoolde <i>RR</i> 1,52 (95%BI 0,87-2,63). • Risico op IBD-exacerbaties (9 studies): $I^2 = 63,2\%$ (substantiële heterogeniteit). Gepoolde <i>RR</i> 1,29 (95%BI 0,92-1,80). • De onderzoekers namen aan dat de aanzienlijke heterogeniteit mogelijk werd veroorzaakt door verschillen in kwaliteit tussen de studies. Daarom sensitiviteitsanalyses uitgevoerd met de 7 studies die het hoogst scoorden op kwaliteit: 3 met CD-, UC-en IBD-patiënten en 4 met IBD-patiënten. ○ Risico op CD-exacerbatie: gepoolde <i>RR</i> 1,53 (95%BI 1,08-2,16), $I^2 = 0,0\%$ ○ Risico op UC-exacerbatie: gepoolde <i>RR</i> 0,94 (95%BI 0,36-2,42), $I^2 = 64,7\%$ ○ Risico op IBD-exacerbatie (onderscheid tussen UC en CD niet mogelijk met beschikbare gegevens): gepoolde <i>RR</i> 1,22 (95%BI 0,90-1,66), $I^2 = 58,1\%$

		Systematische review NSAID's: • 9 case-controlstudies, 8 cohortstudies, 1 niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek geïnccludeerd. Een aantal van deze studies wordt ook verderop in dit Contra-indicatie rapport genoemd. • In 1 studie (Bonner et al.) werd voor gebruikers van een hoge dosering NSAID ten opzichte van patiënten zonder NSAID een significant verhoogd risico gevonden op CD-exacerbatie. • In 2 niet-gerandomiseerde, klinische studies vonden Takeuchi et al. een hoger risico op exacerbatie bij NSAID-gebruik dan bij paracetamolgebruik. • In een case-controlstudie met 33 IBD-patiënten met opvlammingen en 23 met IBD in remissie vonden Feagins et al. geen verschil in de frequentie van NSAID-gebruik. • Ook Riley et al. en Juneja et al. vonden in cohortstudies onder UC-en CD-patiënten geen significant verschil in NSAID-gebruik tussen patiënten met actieve IBD en patiënten in remissie. Meta-analyse paracetamol: • 5 artikelen geïnccludeerd. • Voor de 3 onderzoeken naar de associatie tussen paracetamolgebruik en exacerbatie van UC: $I^2 = 45,6\%$ (matige heterogeniteit), gepoolde RR 1,40 (95%BI 0,96-2,04). • Voor de 2 onderzoeken naar de associatie tussen paracetamolgebruik en IBD-exacerbaties werd geen heterogeniteit gevonden: $I^2 = 0,0\%$. De gepoolde RR was voor deze studies 1,56 (95%BI 1,22-1,99). • In de studie van Long et al. werd voor paracetamolgebruik en CD-exacerbatie een RR gevonden van 1,72 (95%BI 1,11-2,68). Systematische review paracetamol: • 1 niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek, 2 cohortstudies en 3 case-controlstudies. Een aantal van deze studies wordt verderop in dit contra-indicatie rapport genoemd. In 2 niet-gerandomiseerde, klinische studies vonden Takeuchi et al. 1 IBD-exacerbatie bij 46 patiënten met niet-actieve IBD die paracetamol gebruikten, tegenover 27 onder 143 NSAID-gebruikers.
--	--	--

		Conclusie en opmerkingen auteurs: • De geïnccludeerde studies verschilden in opzet en definitie van uitkomstmaten. Dit heeft waarschijnlijk bijgedragen aan de aanzienlijke heterogeniteit die werd gevonden in de meta-analyses. • Er is geen consistente associatie gevonden tussen gebruik van NSAID's, coxibs of paracetamol en het risico op exacerbatie van CD of UC. • In de meta-analyse met studies met een laag biasrisico werd wel een positieve associatie gevonden tussen NSAID-gebruik en CD-exacerbatie. • Het mechanisme voor IBD-exacerbaties bij NSAID-gebruik is grotendeels onbekend. In eerdere studies is gesuggereerd dat remming van de intestinale prostaglandinesynthese door inactivatie van COX-1 en COX-2 een rol speelt. Het is onduidelijk of COX-1 remming de primaire oorzaak vormt voor mucosale schade. En of er bij coxibgebruik een vergelijkbaar potentieel verhoogd exacerbatierisico is als bij gebruik van niet-selectieve NSAID's. • Grotere, goed opgezette studies zijn nodig.
Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015; 50: 255-63.	Review	• Referenties overlappen deels met die van Moninuola et al. en onderstaande publicaties. • 7 observationele studies en 5 klinische onderzoeken geïnccludeerd. Conclusie auteurs: • De meeste patiënten met inactieve IBD zullen traditionele NSAID's verdragen. Wellicht zal 1 op de 5 een klinische verslechtering ondervinden. Meestal treedt dit op aan het begin van de behandeling en is dit mild en reversibel. • Bepaalde coxibs lijken net zo veilig als placebo bij IBD-patiënten. • Meer onderzoek is nodig.

Forrest K et al. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1035-43.	Systematische review	In een systematische review is gekeken of er evidence is voor het uitlokken van een exacerbatie bij IBD-patienten door NSAID's. In de gevonden studies waren de patiëntenaantallen klein en van veel studies was de methodologische kwaliteit onvoldoende. Conclusie auteurs: De epidemiologische evidence voor een positieve relatie tussen blootstelling aan NSAID's en het optreden van een exacerbatie is zwak. Na correctie voor mogelijke confounders wordt slechts in 2 (relatief kleine) studies een significant resultaat gevonden. De grootste studie vond geen associatie tussen beide. Het is mogelijk dat patiënten met een exacerbatie NSAID's gebruiken voor de met exacerbatie geassocieerde symptomen. Geen van de studies heeft de reden van NSAID-gebruik beschreven. NSAID's zouden een exacerbatie kunnen veroorzaken bij IBD-patienten. Dit is dan waarschijnlijk een idiosyncratische reactie. De gepubliceerde evidence is echter inconsistent. De kwalitatief beste studies ondersteunen het standpunt dat NSAID's een etiologische factor zijn in het induceren van een exacerbatie niet. Opmerkingen KNMP: • Enkele studies die zijn meegenomen in deze review, zijn ook geïnccludeerd in de meta-analyse en de systematische review van Moninuola et al. uit 2018.
Takeuchi K et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relaps in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:196-202.	studie n=83	In deze studie werden 109 patiënten, met in remissie zijnde colitis ulcerosa of ziekte van Crohn, gedurende 4 weken behandeld met naproxen 500 mg 2 maal per dag (32 patiënten), diclofenac 75 mg 2 maal per dag (29 patiënten), indometacine 75 mg 2 maal per dag (22 patiënten) of paracetamol 1 g 3 maal per dag (26 patiënten, controlegroep). In de paracetamolgroep traden minder exacerbaties op dan in de naproxen-, diclofenac- en indometacinegroep, 0% versus 28%, 17% en 24%. Het verschil met de diclofenacgroep was echter niet significant. Exacerbaties traden op binnen 2-9 dagen na start van de NSAID. 6 van de 18 patiënten met een exacerbatie werden succesvol behandeld met corticosteroïden, bij de andere 12 patiënten verdwenen de symptomen na het stopzetten van de NSAID. Opmerkingen KNMP: Deze studie is ook geïnccludeerd in de systematische review van Moninuola et al. uit 2018.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Burr NE et al. Does aspirin or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use prevent colorectal cancer in inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol. 2016;22:3679-86	• Meta-analyse en systematische review naar het mogelijk beschermende effect van NSAID's en ASA op het ontstaan van colorectaal carcinoom bij IBD-patiënten. • In 8 geïnccludeerde, retrospectieve studies met in totaal 14.917 IBD-patiënten waren gegevens beschikbaar over het risico op ontwikkelen van colorectaal carcinoom tijdens NSAID-gebruik. De gepoolde OR was 0,80 (95%BI 0,39-1,21). Er was sprake van substantiële heterogeniteit, $I^2 = 81,6\%$. • In 3 retrospectieve studies met 1282 IBD-patiënten waren gegevens beschikbaar over het risico op colorectaal carcinoom tijdens ASA-gebruik (dosering onbekend, waarschijnlijk laag volgens de auteurs, 75-81 mg). De gepoolde OR was 0,66 (95%BI 0,06-1,39). Er was sprake van heterogeniteit, $I^2 = 44,4\%$. Bij een sensitiviteitsanalyse werd een gepoolde OR van 0,41 gevonden (95%BI 0,08-0,74). • Conclusie auteurs: er is geen significant beschermend effect gevonden van NSAID's en ASA op het ontstaan van colorectaal carcinoom bij IBD-patiënten. Meer onderzoek is nodig.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, 2008.	(Pag. 40) NSAID-gebruik werd in het verleden als risicofactor gezien voor het optreden van IBD, maar dit wordt niet onderbouwd in studies. (pag. 64) NSAID-gebruik vormt een risicofactor voor opvlamming van de ziekteactiviteit bij UC-patiënten. (pag. 149) IBD kan gepaard gaan met artitritis. NSAID's, ook COX-2-specifieke, kunnen exacerbaties uitlokken. In specifieke gevallen kunnen bij IBD-patiënten met artritis kortdurend NSAID's worden toegepast, mits er geen toename in darmklachten is.
Richtlijn Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen. Federatie Medisch Specialisten, 2019.	(pag. 201) Regelmatig gebruik van NSAID's kan volgens epidemiologische studies effectief zijn in de chemopreventie van colorectaalcarcinoom. Bij IBD-patiënten is langdurig gebruik van NSAID's gecontraïndiceerd. Hierbij kan namelijk een perforatie, belangrijke gastro-intestinale bloeding of reactivatie van de darmontsteking optreden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Advil dragees 200 mg (ibuprofen), RVG 12471, 8 juli 2020	Rubriek 4.3 Contra-indicaties - Rubriek 4.4 Waarschuwingen Gastro intestinale bloeding, ulceratie en perforatie welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding. NSAIDs dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colities, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Gastro-intestinaal: de meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen. Verergering van colitis en ziekte van Crohn is gemeld na toediening.

SPC Cataflam omhulde tabletten 50 mg (diclofenac), RVG 13245, 11 november 2019	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of -perforatie. Rubriek 4.4 Waarschuwingen Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. Over het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met Cataflam gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie gestaakt worden. Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale ziekten (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) is gemeld na toediening. (frequentie colitis als bijwerking, waaronder exacerbatie IBD: zeer zelden).
SPC Meloxicam Sandoz tabletten 7,5 mg en 15 mg, RVG 32715 en 32716, 16 april 2020	Rubriek 4.3 Contra-indicaties actieve of anamnestiche terugkerende maagzweren/bloedingen (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding) Rubriek 4.4 Waarschuwingen Bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) moeten NSAID's voorzichtig gebruikt worden, aangezien deze toestanden kunnen verergeren. Rubriek 4.8 Bijwerkingen verergering van colitis en de ziekte van Crohn is na toediening gemeld
SPC Aspirine tabletten 500 mg (acetylsalicylzuur), RVG 00613, 26 april 2012	Rubriek 4.3 Contra-indicaties - Rubriek 4.4 Waarschuwingen - Rubriek 4.8 Bijwerkingen -

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	9 maart 2021