



Transplantatie: NSAID's en COX-2-remmers 7431/7432/7433/7434

Afkorting: NSAID: non-steroid anti-inflammatoire drug; COX: cyclo-oxygenase; ASA acetylsalicylzuur

Datum literatuursearch: 09-07-2020

CONCLUSIE

Bewaken. Het gebruik van NSAID's en COX2-remmers dient bij alle orgaantransplantatie (hart, lever, long en nier) vermeden te worden waarbij paracetamol eerste keus alternatief bij pijn en koorts is.

Het gebruik van NSAID's na een orgaantransplantatie is in alle gevallen gecontra-indiceerd, behalve wanneer acetylsalicylzuur wordt voorgeschreven als plaatjesaggregatieremmer. In de praktijk worden NSAID's nog wel gebruikt na transplantatie, zoals Chaisson et al. in hun retrospectieve onderzoek laten zien. In deze retrospectieve cohortstudie werd aangetoond dat een hoge dosering NSAID een significant verhoogd risico op nierinsufficiëntie geeft bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan [Chaisson 2019]. Ook zijn er enkele cases die nefrotoxiciteit bij het gebruik van COX2-remmers bij niertransplantatiepatiënten beschrijven [Clifford 2005, Woywodt 2001, Wolf 2000]. Ook bij andere orgaantransplantaties dan een niertransplantatie is het voorkomen van de nefrotoxische effecten van NSAID's relevant. Enkele case-reports bij levertransplantatiepatiënten beschrijven de negatieve gevolgen van het gebruik van een NSAID op de nierfunctie [Sheiner 1994] waarbij er ook schade aan de lever mogelijk is [Chen 2001].

Op basis van bovenstaande overwegingen en praktijkervaring moeten NSAID's en COX-2-remmers worden vermeden, ongeacht dosering of hoe lang de transplantatie geleden is. Dit is ook een belangrijk aspect in de patiëntcommunicatie, omdat veel NSAID's vrij verkrijgbaar zijn.

Er zijn in de literatuur aanwijzingen gevonden dat acetylsalicylzuur in lage dosering (minder dan 100 mg per dag) of als plaatjesaggregatie (tot 325 mg per dag) relatief veilig kunnen worden gebruikt. [Ali 2017, Peled 2017, Shay 2013] Trombocytenaggregatieremmers worden vaak toegepast tegen het verhoogde risico op trombose en/of hart- en vaatziekten. Deze middelen zijn daarom niet gecontra-indiceerd.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Nefrotoxiciteit door NSAID's wordt veroorzaakt door hun remmende werking op het COX1-enzym. Door het remmen van dit enzym zijn er minder prostaglandines beschikbaar, welke normaliter zorgen voor de doorbloeding en daarmee de filtratie en een juiste water- en zoutuitscheiding door de nier. Bij patiënten met een kwetsbare nierfunctie, zoals transplantatiepatiënten, dient deze bijwerking vermeden te worden.

Hoewel COX2-remmers selectief op het COX2-enzym en niet op het COX1-enzym werken, kunnen ook deze geneesmiddelen nefrotoxiciteit veroorzaken. Wolf et al. verklaren dit doordat bij niertransplantatiepatiënten de nierfunctie een wankel evenwicht is, sterk afhankelijk van prostaglandinen, die reeds verstoord is door de afgenomen niercapaciteit en het gebruik van immunosuppressiva.

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

PICO

P(atient)	Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)
I(ntervention)	NSAID's
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleving of nierfunctie.

PUBMED

Zoekterm: (organ transplantation OR transplantation) + (aceclofenac OR aspirin OR diclofenac OR phenylbutazone OR ibuprofen OR indomethacin OR ketoprofen OR dexketoprofen trometamol OR dipyrrone OR naproxen OR piroxicam OR propyphenazone OR tiaprofenic acid OR meloxicam OR nabumetone OR celecoxib OR etoricoxib OR parecoxib)

Filters: human, Dutch, English

EMBASE

Zoekterm: ('organ transplantation'/mj OR 'organ transplantation') AND (aceclofenac:ab,ti,kw OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw OR 'diclofenac':ab,ti,kw OR 'phenylbutazone':ab,ti,kw OR 'ibuprofen':ab,ti,kw OR 'indometacin':ab,ti,kw OR 'ketoprofen':ab,ti,kw OR 'dexketoprofen':ab,ti,kw OR 'dipyrrone':ab,ti,kw OR 'naproxen':ab,ti,kw OR 'piroxicam':ab,ti,kw OR 'propyphenazone':ab,ti,kw OR 'tiaprofenic acid':ab,ti,kw OR 'meloxicam':ab,ti,kw OR 'nabumetone':ab,ti,kw OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ab,ti,kw OR 'celecoxib':ab,ti,kw OR 'etoricoxib':ab,ti,kw OR 'parecoxib':ab,ti,kw OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor':ab,ti,kw)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Chiasson JM, Fominaya CE, Gebregziabher M, Taber DJ. Long-term Assessment of NSAID Prescriptions and Potential Nephrotoxicity Risk in Adult Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2019;103(12):2675-2681. Retrospectieve longitudinale cohort-studie	N= 273 Score: 3	Resultaten 5100 patiënten met een getransplanteerde nier werden 10 jaar gevolgd. 273 patiënten (671 recepten, oraal, combinatiepreparaten, intramusculair, incl. OTC) kregen een NSAID voorgeschreven, waarvan 472 recepten voor hoge dosis NSAID. * - Hoge dosis NSAID werd geassocieerd met een significant verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie (plotse daling van >50% GFR in de afgelopen 90 dagen, OR 2.83 95% BI 1.55-5.19). - Lage dosis NSAID werd niet geassocieerd met een significant verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie (OR 1.93 95% BI 0.95-6.02). - Kortdurend NSAID-gebruik (7 dagen, ongeacht dosis) gaf een significante hogere kans op acute nierinsufficiëntie (OR 1.05 95% BI 1.02-1.08). - Ook chronisch NSAID-gebruik (>180 dagen, ongeacht dosis) gaf een significant verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie (OR 3.25 95% BI 1.78-5.97). Ook bij een gebruik langer dan 30 of 90 dagen werd een significant verhoogd risico gezien (respectievelijk OR 1.22 95% BI 1.10-1.35 en OR 1.80 95% BI 1.33-2.44). - Alle NSAID's gaven een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, behalve sulindac (niet in de handel). - Er was geen significant verschil tussen het wel of niet gebruiken van een NSAID op een vertraagde functie van het donororgaan of acute afstoting. - Ziekenhuisopnamen kwamen in de NSAID-groep significant vaker voor dan bij patiënten die geen NSAID gebruikt hadden (54.2% t.o.v. 25.2%, p<0.001). - Patiënten in de NSAID-groep hadden een significant betere transplantaat-overleving. - Er was geen verschil tussen klassieke NSAID's en COX-2-remmers

		Opmerking auteurs - Betere transplantaat-overleving in de NSAID-groep kan komen door overlevings-bias, doordat de NSAID-groep de NSAID pas in een later stadium kregen (mediaan 4 jaar na transplantatie). Wanneer een cohort werd genomen van patiënten waarbij de niertransplantatie langer dan 3 jaar geleden was, werd er geen verschil in overleving van het transplantaat meer gezien. - Hoewel de inclusie voor NSAID-gebruik al zeer volledig was, is het mogelijk dat niet al het OTC-gebruik is vastgelegd. 'Zo nodig'-recepten kunnen voor een overschatting hebben gezorgd, omdat hierbij de maximale dosis werd meegenomen. - Het aantal herhalingen waren niet bekend, waardoor er bij sommige recepten mogelijk meer OTC NSAID's gebruikt zijn. Opmerking SHB - Tussen immunosuppressiva gebruikt bij niertransplantatie en NSAID's bestaat eveneens een interactie waarbij de nefrotoxiciteit van beide middelen wordt versterkt. Het gebruik van een immunosuppressivum was een inclusiecriteria waardoor het mogelijk is dat de resultaten (deels) te verklaren zijn door deze interactie. - Acetylsalicylzuur werd alleen gescoord wanneer de dosering hoger dan 325 mg/dag was; anders werd dit gezien als antitrombotische dosering. - Patiënten uit de NSAID-groep waren jonger en vaker van Afrikaans-Amerikaanse afkomst. - Afkapgrenzen voor indeling lage of hoge dosering NSAID's is opgenomen in de bijlagen van de studie. Deze grens ligt meestal bij de laagst therapeutische dosering.*
Marín C, Herrera J, Manzanares J, Rodríguez-Iturbe B. Effect of prostaglandin synthesis inhibition on glomerular filtration rate in renal transplant recipients. Clin Nephrol. 1992;38(6):329-333 RCT Alleen abstract	N=18 Score: 3	Resultaten 18 patiënten met een donornier werden in een cross-over studie 3 dagen behandeld met driemaal per dag 50 mg indometacine of placebo. - De GFR nam na indometacinegebruik met 3.94% (niet-significant) af ten opzichte van placebo (p=0.0139). Opmerking SHB - Onbekend of 3 dagen voldoende is om effect op de nierfunctie te kunnen zien.

* Zie voor afkapgrenzen per geneesmiddel onderaan dit beoordelingsrapport.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm: zie hierboven.

Naast bovenstaande studies werden er nog enkele andere studies gevonden die niet geheel aan de PICO voldeden door onder andere het gebruik van een andere controlegroep dan placebo.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kreis H, Chkoff N, Droz D, et al. Nonsteroid antiinflammatory agents as	Resultaten Behandeling met azathioprine, thymocytenimmunoglobuline en prednisolon (n=16) werd vergeleken met behandeling met

a substitute treatment for steroids in ATGAM-treated cadaver kidney recipients. Transplantation. 1984;37(2):139-145 RCT	azathioprine, thymocytenimmunoglobuline en ibuprofen (n=17) ter voorkoming van afstoting na een niertransplantatie. Afstoting kwam (niet-significant) vaker voor in de ibuprofengroep (2.18 keer per patiënt) ten opzichte van de therapie met steroïden (1.44 keer per patiënt). De studie werd om deze reden vervroegd afgebroken.
Clifford TM, Pajoumand M, Johnston TD. Celecoxib-induced nephrotoxicity in a renal transplant recipient. Pharmacotherapy. 2005;25(5):773-777. Case-report	Resultaten - Een 47-jarige vrouw gebruikte na een niertransplantatie tacrolimus, mycophenolaat mofetil en prednison. - Elf weken na transplantatie werd de patiënt opgenomen in het ziekenhuis voor een verhoogde creatininespiegel. Ze werd behandeld met methylprednisolon bolus. Biopsie toonde aan dat het ging om een chronische afstotingsreactie. - Naderhand werd celecoxib gestart tegen pijn veroorzaakt door artritis. 8 weken later werd zij opnieuw opgenomen, nu voor een acute afstotingsreactie. Ze werd opnieuw behandeld met methylprednisolon en ontslagen na het normaliseren van de creatininespiegel. - Nadat de vrouw 23 weken na transplantatie geen herhaalrecept voor de celecoxib kon ophalen en hierdoor enkele dagen geen celecoxib kon gebruiken, werd een verlaging in de creatininespiegel gezien. Na het opnieuw starten van celecoxib steeg de creatininespiegel weer en werd ze opnieuw opgenomen voor acute afstoting en behandeld met methylprednisolon. - Biopsie liet echter geen tekenen zien van afstoting. Het opnieuw starten van celecoxib werd aangewezen als oorzaak van de verhoogde creatininespiegel. - Na het definitief staken van celecoxib (en vermijden van andere NSAID's en COX-2-remmers) bleef de creatininespiegel laag. Opmerking auteurs - Immunosuppressiva zijn eveneens nefrotoxisch, wat ook heeft kunnen bijdragen aan de geobserveerde stijging in creatininespiegels.
Chen TC, Ng KF, Jeng LB, Yeh TS, Chen CM. Aspirin-related hepatotoxicity in a child after liver transplant. Dig Dis Sci. 2001;46(3):486-488 Case-report	Resultaten - Een 4-jarige patiënt onderging een levertransplantatie waarna een milde acute afstotingsreactie optrad. - De patiënt werd behandeld met driemaal daags 100 mg acetylsalicylzuur tegen koorts. De patiënt werd tevens behandeld voor een CMV-infectie. - Ondanks dat de virusinfectie op zijn retour was, steeg de ALT-waarde. Deze daalde nadat acetylsalicylzuur werd gestaakt. Opmerking SHB - Dosering acetylsalicylzuur is aan de lage kant en zou eigenlijk onder laag gedoseerd ASA kunnen vallen; het is hier echter gebruikt als antipyreticum. - Drug-induced liver injury komt voor bij NSAID's. Het mechanisme hierachter is niet geheel bekend, maar zou kunnen komen door de reactiviteit van NSAID's als zuren of hun metabolieten die invloed hebben op eiwitten die op hun beurt celschade teweeg kunnen brengen. [1]
Woywodt A, Schwarz A, Mengel M, Haller H, Zeidler H, Köhler L. Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. J	Resultaten Een 43-jarige man werd ongeveer drie maanden na een niertransplantatie opgenomen met een verhoogde creatininespiegel (normaal 189 µmol/l, verhoogd tot 221 µmol/l).

Rheumatol. 2001;28(9):2133-2135 Case-report	- De patiënt gebruikte mycofenolaat, ciclosporine, prednisolon, metoprolol, doxazosin, furosemide, ganciclovir, benalapril en pantoprazol. - De creatininespiegel steeg verder naar 548 µmol/l, zonder dat er sprake was van een afstotingsreactie. Er werd gedialyseerd. - Later bleek de patiënt gedurende een 5 dagen tot 4 dagen voor opname 25 mg rofecoxib per dag te hebben gebruikt tegen schouderpijn. - Zonder verdere interventie anders dan het staken van rofecoxib daalde de creatininespiegel weer tot normaalwaarden. Opmerking SHB - Er zaten enkele dagen tussen opname en sterk verhoogde creatininespiegel en de laatste inname rofecoxib. Met een halfwaardetijd van ongeveer 17 uur zou het middel na 3.5 dagen geëlimineerd moeten zijn. De auteurs geven echter geen andere mogelijke diagnose voor de verhoogde creatininespiegel.
Wolf G, Porth J, Stahl RA. Acute renal failure associated with rofecoxib. Ann Intern Med. 2000;133(5):394 Case-report	Resultaten - Een 49-jarige man die sinds 9 jaar een donornier had werd opgenomen voor verdenking van acute afstoting. - Patiënt gebruikte ciclosporine en prednison als onderhoudstherapie. - Sinds 4 weken gebruikte de patiënt 50 mg rofecoxib als behandeling bij degeneratieve gewrichtsziekte. De creatininespiegel steeg in die tijd van 115 µmol/l naar 354 µmol/l. - Na het stoppen van rofecoxib daalde de creatininespiegel in 3 dagen weer naar normaalwaarden. Opmerking Auteurs - Nefrotoxiciteit wordt meestal toegeschreven aan een effect van COX1 en wordt daardoor niet verwacht bij COX2-remmers als rofecoxib. Bij niertransplantatiepatiënten is de nierfunctie echter een wankel evenwicht dat sterk afhankelijk is van prostaglandinen door een afgenomen niercapaciteit en het gebruik van ciclosporine.
Stoves J, Rosenberg K, Harnden P, Turney JH. Acute interstitial nephritis due to over-the-counter ibuprofen in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(1):227-228 Case-report	Resultaten - Een 34-jarige vrouw werd ongeveer 1,5 jaar na een niertransplantatie opgenomen in het ziekenhuis voor malaise en een gezwollen transplantaat, wat later een acute interstiële nefritis bleek. - Twee tot drie weken daarvoor was de patiënt gestart met OTC ibuprofen. De creatininespiegel was verhoogd bij een normale ciclosporinespiegel. - Na behandeling met prednisolon en staken van ibuprofen verbeterde de creatininespiegel.
Sheiner PA, Mor E, Chodoff L, et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. Transplantation. 1994;57(7):1132-1133 Case-reports	Resultaten - Een 18-jarige vrouw onderging een levertransplantatie na een paracetamoloverdosis. Ze werd daarna behandeld met tacrolimus. 13 maanden na de transplantatie werd ze opgenomen op de intensive care met onder andere een verhoogde creatininespiegel. De patiënt bleek in de afgelopen 48 uur ibuprofen te hebben gebruikt. - Een 17-jarige vrouw werd opnieuw opgenomen 16 maanden na een levertransplantatie door auto-immuun hepatitis. Tijdens de ziekenhuisopname werd op één dag driemaal 400 mg ibuprofen gegeven tegen hoofdpijn. Hierna steeg de creatininespiegel van 0.7 tot 2.5 mg/dl. 2 weken na staken van de ibuprofen verbeterde de nierfunctie weer.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ali H, Shaaban A, Murtaza A, Howell LE, Ahmed A. Effect of Long-Term, Low-Dose Aspirin Therapy on Renal Graft Function. Exp Clin Transplant. 2017 Aug;15(4):400-404 Retropectieve cohortstudie	- De nierfunctie van 82 niertransplantatiepatiënten behandeld met 75 mg ASA werd vergeleken met 65 patiënten die niet werden behandeld met ASA. - Creatininespiegels verschilden niet significant tussen de behandelde en niet behandelde groep tot 15 jaar na transplantatie (afhankelijk van moment van includeren). Opmerking auteurs - Door de kleine studiepopulatie kunnen er geen uitspraken worden gedaan over transplantaat- of patiëntoverleving.
Peled Y, Lavee J, Raichlin E, Katz M, Arad M, Kassif Y, Peled A, Asher E, Elia D, Har-Zahav Y, Shlomo N, Freimark D, Goldenberg I, Klempfner R. Early aspirin initiation following heart transplantation is associated with reduced risk of allograft vasculopathy during long-term follow-up. Clin Transplant. 2017 Dec;31(12) Retropectieve cohortstudie	97 harttransplantatiepatiënten werden behandeld met ASA (75-100 mg) tegen Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) en 109 harttransplantatiepatiënten niet. - CAV in combinatie met overleiden of afstoting na 15 jaar follow-up kwam bij behandeling met ASA significant minder voor. - Acuut coronair syndroom kwam bij behandeling met ASA niet voor, maar bij het niet behandelen met ASA 8 keer. Er was geen verschil in het aantal beroertes. - Bloeding kwam bij 1 case voor, na 13 jaar behandelen. Hij wordt nu behandeld voor eindstadium nierziekte. Opmerking SHB - Geen vermelding naar mogelijke effecten op de nier.
Shay R, Taber D, Pilch N, Meadows H, Tischer S, McGillicuddy J, Bratton C, Baliga P, Chavin K. Early aspirin therapy may reduce hepatic artery thrombosis in liver transplantation. Transplant Proc. 2013 Jan-Feb;45(1):330-4 Retrospectieve cohortstudie	165 levertransplantatiepatiënten die werden behandeld met 325 mg acetylsalicylzuur (ASA) werden vergeleken met 304 levertransplantatiepatiënten die niet werden behandeld met acetylsalicylzuur. - Vroegtijdig Hepatic Artery Thrombosis (HAT) kwam bij patiënten die werden behandeld met ASA significant minder voor. - Er was geen verschil tussen de groepen in wondheling, serum creatinine of geschatte creatinineklaring.
Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2010;20(4):482-488 RCT	Resultaten 32 patiënten met een orgaantransplantatie (hart, nier, lever) met actinische keratose werden dermaal 16 weken behandeld met tweemaal daags 3% diclofenac/2.5% hyaluronzuur (n=24) of placebo (n=8). - Er werden geen afstotingsreacties of verminderde orgaanfuncties waargenomen en er was geen verschil in zowel de behandelde als de placebogroep. - Eén patiënt werd tijdens de studie geëxcludeerd door een verhoogde creatininespiegel; dit bleek later niet gerelateerd aan de bestudeerde geneesmiddelen te zijn. Opmerking SHB - Dermaal toegepaste NSAID's worden niet bewaakt op systemische effecten. Deze preparaten lijken dus ook voor deze contra-indicatie een uitzondering te zijn in deze groep.
Voss K, Peppas D. Recurrent nephrogenic	Resultaten

adenoma: a case report of resolution after treatment with antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory medication. <i>Urology</i> . 2013;82(5):1156-1157.	- Een 6-jarige patiënt ontwikkelde een blaasadenoom 3 jaar na niertransplantatie. - Na meermaals verwijderen van het adenoom, keerde het steeds terug. - De patiënt werd (onconventioneel) behandeld met trimethoprim, sulfamethoxazol en een subtherapeutische dosering ibuprofen. - Na ongeveer 1,5 jaar behandelen was de massa verdwenen en werd de therapie gestaakt.
Case-report	Opmerking SHB Er werd geen melding gemaakt van een negatief effect van de ibuprofen op de getransplanteerde nier. De dosering ibuprofen werd niet gespecificeerd.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
LUMC <i>Leven na een transplantatie</i> 2020	Gebruik nooit pijnstillers van het type NSAID's, waartoe onder andere ibuprofen, diclofenac en naproxen behoren.
UMCG <i>Longtransplantatie – huisartseninformatie</i> geraadpleegd 9-7-2020	NSAID's zijn gecontra-indiceerd vanwege de nefrotoxische interactie met de immunosuppressiva.
<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation</i> 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.	Nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclo-oxygenase-2 inhibitors can be associated with significant reductions in kidney function and acute kidney injury (825-827). Patients with normal kidney function may use these agents in moderate doses for short periods of time, but nonsteroidal anti-inflammatory agents should be avoided in KTRs whenever possible.
Erasmus MC <i>Zorggids Niertransplantatie</i> 2015	GEBRUIK NOOIT MEDICIJNEN DIE TOT DE GROEP "NSAID" BEHOREN (Niet-Steroïde Anti-Inflammatoire Drug). Deze medicijnen beïnvloeden sterk de werking van de anti-afstotingsmiddelen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC <i>ibuprofen Accord</i> 07-01-2020**	4.4 Zoals bij alle NSAID's heeft langdurige toediening van ibuprofen geleid tot renale papillaire necrose en andere pathologische renale veranderingen... Bij patiënten met nier-, hart- of leverfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van NSAID's verslechtering van de nierfunctie tot gevolg kan hebben...

** Andere SPC's van NSAID's en selectieve COX-2-remmers, waarschuwen eveneens bij patiënten met nierfunctiestoornissen of vermelden nefrotoxische verschijnselen als bijwerking.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021

OVERIGE GERAADPLEEGDE LITERATUUR

[1] Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Stolz A, Fontana RJ, Russo MW; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States*. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):603-9

Tabel 1; Overzicht afkapgrenzen dosering NSAID's, gebruikt in de studie van Chaisson et al. 2019

Drug	Dose Threshold to Determine Low vs. High Dose (mg/day)
Celecoxib	200
Diclofenac NA	100
Diflunisal	1000
Etodolac	800
Flurbiprofen	200
Ibuprofen	1200
Indomethacin	75
Ketoprofen	200
Ketorolac PO	20
Ketorolac IV	30
Meloxicam	7.5
Nabumetone	1000
Naproxen	1000
Naproxen NA	1100
Oxaprozin	1200
Piroxicam	20
Rofecoxib	25
Salsalate	3000
Sulindac	300
Tolmetin	1200
Valdecoxib	10