

LOCAL DUTCH EDITORIAL

Dit editorial betreft lokale inhoud en is niet gepubliceerd in de internationale uitgave en ook niet extern peer reviewd

NSAID schade: ook lager dan de maag?

“Man sieht nur, was man weiß”

Prof. Dr. Mart. A.F.J. van de Laar, reumatoloog
Reumacentrum Twente (MST&UT)
Enschede
Postbus 50.000
7500KA ENSCHEDE
m.vandelaar@mst.nl

In de geschiedenis van de geneeskunde komt het steeds weer terug dat weten en zien over en weer aan elkaar gekoppeld zijn. Wat we zien, interpreteren we als waar en wat we erkennen, wordt herkend. Deze valkuil is voor het maag-darmstelsel zeker van toepassing. Jarenlang waren we overtuigd dat maagzweerlijden een psychosomatische ziekte was en hoewel de *helicobacter* bacterie in maagpreparaten al 100 jaar geleden aanwezig was, werden de bacteriën niet gezien als veroorzakers van de ziekte. Helaas leren we niet van dergelijke misvattingen en de geschiedenis herhaalt zich en zal zich blijven herhalen. Is de CONDOR-studie¹ een volgend voorbeeld van een aandoening die we niet hebben willen erkennen omdat we het niet konden of wilden zien?

Pijn is de door patiënten meest frequent genoemde klacht waarvoor men medische hulp zoekt. De rationale behandeling van pijn gaat terug tot 3000 jaar voor Christus. Helaas wordt de oorzaak van pijn slechts zelden gevonden. Veel voorkomende oorzaken van pijn zijn weefselschade en daaraan gerelateerde ontsteking ook wel nociceptieve pijn genoemd. De gerichte therapie voor nociceptieve pijn is een behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire middelen of NSAIDs. Andere oorzaken van pijn of niet classificeerbare pijn worden ook wel niet-nociceptieve pijn genoemd. De behandeling daarvan is niet of nauwelijks specifiek. Behandeling met NSAIDs wordt daarom ook vaak toegepast als behandeling voor niet-nociceptieve pijn. Het NSAID-gebruik is door de prevalentie van pijn waarschijnlijk de meest toegepaste medische behandeling die niet alleen op voorschrift doch ook als zelfmedicatie wordt toegepast. De veiligheid van NSAIDs is daarom een belangrijk zorg voor de volksgezondheid.

Tijdens het gebruik van NSAIDs komen buikklachten vaak voor. Pas enkele tientallen jaren geleden werd duidelijk dat maagzweerlijden het gevolg kan zijn van het gebruik van NSAIDs. Endoscopische ulcera van de maag worden slechts in enkele tientallen procenten van de gebruikers gezien terwijl slechts enkele procenten van de NSAID-gebruikers een symptomatische maag-

zweer krijgen. Uit de grote RCT-studies^{2,3} blijkt dat maagprotectie in de vorm van selectieve COX-inhibitoren of comediatie met protonpompremmers resulteert in een afname van het ulcuslijden. Uit deze studies blijkt echter ook dat onafhankelijk van klachten en verschijnselen van de maag, darmklachten en bloedarmoede voorkomen tijdens NSAIDs gebruik. De bloedarmoede, waarschijnlijk op basis van bloedverlies in de darm, wordt niet verklaard door de genoemde studies.

Prof. Francis Chan, een maag-darm-leverarts uit Hongkong, heeft dit probleem verder geanalyseerd en de CONDOR-studie voorgesteld op basis van zijn studies⁴ en observaties van anderen. Waarbij het werk van Prof. Ingvar Bjarnason uit London zeker vermeld moet worden vanwege zijn reeds lang bestaande aandacht voor NSAIDs en de dunne darm⁵. Het studievoorstel van Prof. Chan is de eerste formele studie naar de invloed van NSAIDs en maagbeschermdende maatregelen op het maag-darmstelsel na de maag/duodenum. De CONDOR-studie, gepubliceerd op 17 juni 2010 in de *Lancet*, is daarvan het resultaat. De vraag van deze studie is of twee vergelijkbare maagbeschermdende strategieën (diclofenac + protonpompremmer versus celecoxib) verschillen t.a.v. klachten en verschijnselen van de dunne en dikke darm. Omdat inspectie van de dunne en dikke darm bijna ondoenlijk, laat staan ooit compleet is, werd voor de CONDOR-studie een samengestelde, surrogaat uitkomstmaat gedefinieerd. Deze uitkomstmaat GSULGIES bestaat naast zichtbare uitkomsten als perforaties en bloedingen uit laesies ook uit bloedverlies waarschijnlijk afkomstig uit de darm⁶. Over deze uitkomstmaat wordt uitvoerig gediscussieerd, waarbij het belangrijkste argument is dat GSULGIES vooral bepaald blijken te worden door hemoglobine-dalingen door onbekende oorzaak maar waarschijnlijk uit de darm. Deze kritiek is, hoe begrijpelijk hij ook is, onterecht omdat zelfs de modernste techniek zoals videocapsules in geval van bloedverlies uit de tractus digestivus, lang niet altijd de bloedingsbron zichtbaar maken.

Terug naar de CONDOR-studie. Patiënten lijdende aan artrose of reumatoïde artritis met een verhoogd risico van NSAID-gerelateerde maag-

darmcomplicaties (leeftijd >60 of eerder doorgemaakte maagzweer) doch helicobacter pylori negatief, kregen 2dd 200 mg celecoxib of 2dd 75 mg diclofenac plus 1dd 20 mg omeprazol. De studie liet zien dat GSULGIES, het eindpunt van deze studie in 0,9% van de celecoxib-groep en in 3,8% van de diclofenac-groep voorkwam. Dit opvallende verschil wordt volledig verklaard door bloedverlies al dan niet uit zichtbare laesies in dunne of dikke darm. De klinische betekenis van deze bevinding leidt ook tot discussie. Duidelijk moge zijn dat de conclusie dat tijdens NSAID gebruik het hemoglobine moet worden gecontroleerd, niet terecht is. Evenmin is een gevolgtrekking dat in geval van hemoglobinedaling tijdens diclofenac overgestapt moet worden op celecoxib, een foutieve conclusie. In geval van hemoglobine dalingen is doorgaan met welk potentieel schadelijk middel te ontraden.

De conclusie van de CONDOR-studie is vooral dat, hoewel grotendeels onzichtbaar voor het oog in de dunne en dikke darm, tijdens het gebruik van

NSAIDs schade kan ontstaan waarvan de klinische consequenties nog onduidelijk zijn. In dat opzicht is de CONDOR een landmark-studie die nieuw potentieel belangrijke inzichten heeft gebracht voor de pathofysiologie van het darmstelsel en voor de preventie van complicaties van de frequent voorgeschreven NSAIDs.

- 1 Chan F.K.L. et al : Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet*, 2010;376:173 – 179.
- 2 Silverstein F.E. et al: Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;284(10):1247-1255
- 3 Bombardier C. et al : Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8
- 4 Chan F.K.L. et al: Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1038-43.
- 5 Bjarnason I: Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):95-106.
- 6 Chan F.K., A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol*. 2010;37(1):6-8.