

Tussen wens en werkelijkheid

2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) in de huisartspraktijk

I.F. ZIJLSTRA, F.W.J. GRIBNAU
F.M. HAAIJER-RUSKAMP
D. POST, P.F. REDDINGIUS
C. VAN WEEL, H. WESSELING
H.C.H. WOLLERSHEIM

In het kader van het 'Area Clinical Pharmacologist'-project is vanuit de literatuur een 'voorkeursbeleid' geformuleerd met betrekking tot het voorschrijven van NSAID's in de huisartspraktijk. Tevens is de feitelijke prescriptie van 84 niet-apotheekhoudende huisartspraktijken geanalyseerd en vergeleken met het voorkeursbeleid. In 1987 werd in een huisartspraktijk met 2000 zielen in de regio Zwolle gemiddeld 8,5 keer per week een NSAID voorgeschreven, vooral ibuprofen (35 procent), diclofenac (33 procent), indomethacine (12 procent) of naproxen (11 procent). In 1987 bedroeg het gemiddelde aantal Defined Daily Doses (DDD's) 12,0/1000/dag. Zowel het aantal voorschriften als het aantal DDD's was ten opzichte van 1986 met ruim 4 procent gestegen, waarbij vergrijzing en verandering van indicatiestelling een rol kunnen hebben gespeeld. Het aandeel aan diclofenac nam sterk toe, terwijl dat van ibuprofen weinig veranderde. De toegenomen prescriptie van diclofenac en van de totale groep van NSAID's verdient nadere aandacht.

Zijlstra IF, Gribnau FWJ, Haaijer-Ruskamp FM, Post D, Reddingius PF, Van Weel C, Wesseling H, Wollersheim HCH. Tussen wens en werkelijkheid. 2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1991; 34(5): 223-9.

Zie pag. 228 voor gegevens over de auteurs.

Correspondentie: Drs. I.F. Zijlstra, Postbus 631, 8000 AP Zwolle.

Inleiding

NSAID's zijn prostaglandine-synthetaseremmers, die gebruikt worden ter bestrijding van pijn, koorts en ontstekingsverschijnselen bij diverse ziektebeelden (*kader* op pag. 224). In het Verenigd Koninkrijk blijkt een aandeel in totale prescriptie van 5 procent aan NSAID's verantwoordelijk voor een kwart van alle gerapporteerde bijwerkingen.²⁻⁴ De meest frequent gemelde bijwerking in zowel Groot-Brittannië als de Verenigde Staten wordt gevormd door gastro-intestinale klachten als gevolg van NSAID-gebruik.^{5,6} De ernst van deze klachten varieert van dyspepsie tot ulceratie met bloeding of perforatie. De risico's lijken het grootst voor vrouwen ouder dan 65 jaar.⁷⁻¹⁰ Het – mede als gevolg van de vergrijzing – toenemende aandeel van NSAID's in de geneesmiddelenmarkt maakt een weloverwogen voorschrijfbeleid noodzakelijk.

Een van de deelonderzoeken van het 'Area Clinical Pharmacologist'-project¹¹ had betrekking op het voorschrijven van NSAID's in de huisartspraktijk. In dit artikel komen de volgende vraagstellingen aan de orde:

- Welke van de meer dan twintig geregistreerde NSAID's verdient de voorkeur in de huisartspraktijk?
- Welke NSAID's worden in de huisartspraktijk voorgeschreven, en in welke hoeveelheden?

Methode

Voorkeursmedicatie

Uit de literatuur is materiaal over diverse NSAID's verzameld en gerangschikt volgens de vier criteria *effectiviteit, veiligheid, geschiktheid voor de patiënt* en *kosten*.¹² Het zou te ver voeren op deze plaats uitgebreid in te gaan op alle voor- en nadelen van de diverse NSAID's. Er is vooral gelet op aspecten waarin NSAID's van elkaar verschillen. Door voor- en nadelen tegen elkaar af te wegen is vervolgens een keuze gemaakt. Daarbij is het meeste gewicht toegekend aan effectiviteit en veiligheid. De keuze is tot stand gekomen na overleg met vertegenwoordigers van waarneemgroepen van huisartsen, al dan niet bege-

leid door apothekers, uit het werkgebied van het voormalig Regionaal Ziekenfonds Zwolle (RZZ).*

Prescriptiemeting

De prescriptiemeting is gebaseerd op gegevens van 84 niet-apotheekhoudende huisartspraktijken uit de ziekenfondsregistratie van het RZZ. Voor de selectie van NSAID's uit het totaal aan voorgeschreven geneesmiddelen is gebruik gemaakt van het Anatomical, Therapeutical and Chemical (ATC)-classificatiesysteem.¹³ De groep met ATC-gecodeerde M01-middelen is hiervan in eerste instantie afgesplitst. De M01-groep omvat de 'Antiinflammatory and antirheumatic products'. Hiervan zijn alle NSAID's die in het *Farmacotherapeutisch kompas* gerangschikt zijn onder de prostaglandinesynthetaseremmers, in de analyse betrokken.^{11,12} Op basis van de chemische structuur is een onderverdeling gemaakt in vijf chemische groepen (*tabel 1*). Van de prostaglandinesynthetaseremmers zijn zowel de salicylaten als de 'pyrazoliononderivaten voor analgetisch gebruik' (zoals metamizol en fenazon) niet geanalyseerd. Ze behoren tot andere ATC-groepen (respectievelijk NO2BA en NO2BB) en worden vermoedelijk voor een belangrijk deel voorgeschreven voor andere toepassingen, zoals 'eenvoudige' pijnstillers of antithromboticum (salicylaten). Bovendien is het naar verhouding grote aandeel van salicylaten als *over the counter*-geneesmiddelen of bestanddelen van magistrale receptuur niet terug te vinden in de ziekenfondsregistratie.

Een drietal parameters is geanalyseerd: het aantal voorschriften, het aantal Defined Daily Doses (DDD) en de kosten van de voorgeschreven medicatie, alle per 1000 verzekerden. Het beloop van de parameters over 1986 en 1987 is met elkaar vergeleken met behulp van de gepaarde Student's T-test, waarbij een significantieniveau van $p < 0.05$ is aangehouden.

* Sinds 1 januari 1991 is het RZZ opgegaan in ziekenfonds Het Groene Land.

Resultaten – Voorkeursmedicatie

Effectiviteit

NSAID's verschillen in de mate waarin zij het prostaglandinesynthetase remmen. Dit wordt echter niet vertaald in een verschil in klinische werkzaamheid, aangezien geen van de NSAID's in dat opzicht superieur lijkt te zijn.¹⁴ Mogelijk spelen ook andere, additieve effecten van NSAID's, die gericht zijn op mediators bij het ontstekingsproces, een rol.¹⁵ Wel is er een verband tussen dosis en effect geconstateerd; tot een bepaalde bovengrens levert dosisverhoging vaak een sterkere werkzaamheid op.

Overigens is klinische werkzaamheid niet eenvoudig te meten, doordat bij veel (reumatische) aandoeningen een enkele, eenduidige parameter ontbreekt. Bovendien lijkt er sprake te zijn van individuele verschillen in klinische reactie op verschillende NSAID's.^{16, 17} Dit houdt in dat een patiënt die onvoldoende reageert op een willekeurig NSAID, een redelijke kans heeft wel goed te reageren op een ander NSAID. Bij seronegatieve spondylartropathieën zijn de pyrazolinonderivaten mogelijk effectiever. Verder zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat sommige NSAID's speciaal effectief zijn voor bepaalde indicaties.

Veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn gelokaliseerd in de tractus digestivus, de huid, de nier(circulatie), het centrale zenuwstelsel, het beenmerg en de lever. In principe kunnen alle NSAID's deze bijwerkingen veroorzaken. Het profiel van de bijwerkingen verschilt echter per medicament, terwijl ook dosisafhankelijkheid een rol speelt. Bovendien is er een grote, niet-voorspelbare, individuele variabiliteit.

Ibuprofen toont, voorzover bekend, de minste bijwerkingen.¹⁸⁻²⁰ Hierbij past echter de kanttekening dat onderzoek naar bijwerkingen kwalitatief nog te wensen overlaat. Veel factoren die invloed kunnen hebben op de rapportage van bijwerkingen, zoals causaliteit, dosering en duur van gebruik, of de mate van bekendheid bij

Indicaties voor NSAID's

Chronisch

Degeneratieve en inflammatoire gewrichtsaandoeningen, zoals arthrosis deformans en reumatoïde artritis

Tijdelijk

- extra-articulaire aandoeningen, zoals bursitis, epicondylitis, periartrosis humeroscapularis, tendinitis en tendovaginitis;
- pijnlijke, posttraumatische en postoperatieve (met name na peridontale en orthopedische chirurgie) ontsteking en zwelling;
- koorts (speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij chemotherapie bij infectieziekten);
- primaire dysmenorroe;
- acute jichtaanval;
- nier- en galsteenkoliëk.

Bron Farmacotherapeutisch kompas.¹³

voorschrijver en gebruiker, zijn niet of onvoldoende bekend.²¹ Een ernstige bijwerking is beenmergdepressie; deze hangt in het bijzonder samen met het gebruik van pyrazolinonderivaten en mogelijk ook van indomethacine.²² In Nederland worden de pyrazolinonderivaten gezien als farmaca die alleen door klinisch specialisten worden toegepast bij patiënten met niet anders behandelbare seronegatieve spondylartropathieën.

Als gevolg van de berichtgeving over ernstige bijwerkingen zijn middelen als benoxaprofen, zomepirac, suprofen en pirofen uit de markt gehaald in respectievelijk 1982, 1983, 1987 en 1990. Mede hierdoor zijn er in de jaren tachtig betrekkelijk weinig nieuwe NSAID's blijvend toegevoegd aan het bestaande arsenaal. Wel is er een ontwikkeling in gang gezet om bestaande NSAID's (bijvoorbeeld indomethacine, ketoprofen en diclofenac) te voorzien van een andere coating, in de hoop dat werking en bijwerking verder geoptimaliseerd c.q. geminimaliseerd zouden worden. Van een nieuwe presentatievorm van indomethacine – Indosmos® – is de registratie echter

ook ingetrokken wegens het vóórkomen van darmperforaties.

Het op grote schaal voorschrijven van recent geïntroduceerde NSAID's kan derhalve belangrijke risico's met zich meebrengen. Om attent te kunnen blijven op mogelijke bijwerkingen verdient het aanbeveling dat een individuele huisarts met zo weinig mogelijk middelen zoveel mogelijk ervaring opdoet.²³

Geschiktheid voor de patiënt

Eenmaal daags doseren is mogelijk bij NSAID's met een langere eliminatie-halfwaardetijd, zoals piroxicam, en toedieningsvormen met gereguleerde afgifte. Beschikbaar zijn: indomethacine, diclofenac, ketoprofen en flurbiprofen.

Het is echter de vraag of dit bij een patiënt met pijn zal leiden tot de beoogde betere therapietrouw: niet alle pijnprikkels worden onderdrukt, zodat een dergelijk doseringsregime kan leiden tot overconsumptie. Wel is zo'n patiënt gebaat bij een NSAID dat snel begint te werken, zoals ibuprofen, diclofenac of indomethacine. De plasmaspiegel bij deze drie NSAID's is echter minder voorspelbaar, als gevolg van respectievelijk enantiomeervorming, 'first pass'-effect en opname in een enterohepatische cyclus. Bij naproxen treedt de werking minder snel in, en bij piroxicam duidelijk vertraagd. Overigens is de relatie tussen de concentratie in plasma, de concentratie in synoviaalvocht en de klinische werkzaamheid onvoldoende duidelijk. Zo zouden bijvoorbeeld NSAID's met een korte tot middellange eliminatie-halfwaardetijd een hogere en langer durende spiegel bereiken in synoviaalvocht vergeleken met plasma.²⁴

Een rectale toedieningsvorm voorkomt directe etsing van het maagslijmvlies, maar niet de verminderde cytoprotectie van de mucosawand, die optreedt als gevolg van de algemene remming van de prostaglandinesynthese. De kans op een ernstige complicatie, zoals ulcus pepticum, bloeding of perforatie, blijft dus bestaan. Een parenterale toedieningsvorm is alleen beschikbaar van diclofenac, met koliekpijn als voornaamste indicatie.

Zwangerschap is voor alle NSAID's een contra-indicatie (categorie C), lactatie voor

indomethacine en azapropazon (categorie III).²⁵ Bij atopici met asthma bronchiale, neuspoliepen en eosinofilie verhogen waarschijnlijk alle NSAID's de kans op een bronchospasme.^{26 27}

Door een sterke plasma-eiwitbinding zijn NSAID's verantwoordelijk voor een aantal verdringingsreacties met andere, eveneens sterk albuminegebonden farmaca, zoals orale anticoagulantia en orale bloedsuikerverlagende middelen. Dosisaanpassing is niet altijd noodzakelijk, gezien de tijdelijke toename van de vrije fractie. De combinatie van kaliumsparend diureticum, bètablokker of ACE-remmer met een NSAID kan leiden tot een verminderde antihypertensieve werking, eventueel gepaard gaande met hyperkaliëmie.^{28 29} De kans op vermindering van de natriuretische werking van diuretica is het grootst – en daarmee klinisch het meest relevant – bij patiënten met een relatief tekort aan effectief circulerend volume.^{30 31} In dat geval (diureticagebruik, decompensatio cordis, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom) is de basale renale prostaglandine-

synthese verhoogd.³² Sulindac zou deze interactie niet geven, omdat dit middel als enige NSAID de renale prostaglandinesynthese niet beïnvloedt.³³ Het voordeel van sulindac lijkt beperkt tot een kleine categorie patiënten met een verhoogde kans op nierinsufficiëntie.³⁴ De benodigde dosering en risicofactoren als een leeftijd boven 60 jaar, atherosclerose, een slechte leverfunctie of nierperfusie, behoren in deze afweging een rol te spelen.

Resumerend: contra-indicaties, noch klinisch relevante interacties met co-medicatie, noch de leeftijd van de patiënt lijken discriminerend voor de verschillende NSAID's. Voor indomethacine geldt overigens, dat het als enige NSAID op de lijst van rijgevaarlijke geneesmiddelen staat.

Kosten

De goedkoopste NSAID's zijn de pyrazolinderivaten (tabel 1). Betrekkelijk goedkoop zijn ibuprofen en indomethacine, terwijl sulindac, flurbiprofen, tiaprofeenzuur en piroxicam tot de dure NSAID's behoren. Overigens is de vergoedingsprijs voor

de verschillende NSAID's sterk afhankelijk van de voorgeschreven dagdosering en presentatievorm.

Beleidsvoorstel

Op grond van bovenstaande overwegingen is een voorkeur uitgesproken voor ibuprofen, waarbij de veiligheidsaspecten – bijwerkingen en de ervaring met het middel – de doorslag hebben gegeven. Als middel van tweede keus komt diclofenac of naproxen in aanmerking. Verondersteld wordt dat de huisarts met deze drie middelen uit kan komen. Een en ander is in de figuur verwerkt tot een stroomdiagram, waarbij de volgende kanttekeningen gemaakt worden.

Voor de evaluatie van het effect van NSAID's wordt een periode van 1-2 weken bij tijdelijke en 2-4 weken bij chronische aandoeningen aanbevolen.³⁵ Is het effect onvoldoende, dan kan, gezien de individuele variabiliteit in respons, beter een ander NSAID worden voorgeschreven. Het is niet zinvol NSAID's te combineren, aangezien dit niet effectiever is dan monothera-

Tabel 1 De in het onderzoek betrokken NSAID's.

Groepsnaam	Generieke naam	Introductie*	DDD	Prijs**	Handelsnaam ⁺
Pyrazolinon derivaten	Fenylbuzaton	1949	300	18	(Butazolidin)
	Oxyfenbutazon	1955	300	36	
Indolazijnzuur derivaten	Indomethacine	1963	100	85	(Indocid, Dometin)
	Sulindac	1976	400	293	Clinoril, Arthridex
	Tolmetine	1975	700	123	Tolectin
Arylazijnzuur derivaten	Diclofenac	1974	100	181	(Voltaren), Cataflam
	Alclofenac	1970	1750	91	Mirvan
Arylpropionzuur derivaten	Ibuprofen	1969	1200	86	(Brufen, Ibosure etc.)
	Naproxen	1973	500	12	(Naprosyne, Femex)
	Ketoprofen	1973	150	150	(Orudis), Oscorel
	Fenoprofen	1974	1200	139	Fepron
	Suprofen ⁺⁺	1983			Suprocil
	Pirprofen ⁺⁺	1982			Rengasil
	Flurbiprofen	1977	200		271
Overige	Nifluminezuur ⁺	1973			Inflaryl
	Tolfenaminezuur	1989	300	173	Rociclyn
	Azapropazon	1970	750	121	Prolixan
	Tiaprofeenzuur	1980	600	211	Surgam
	Benzydamine	1964	150	108	Tantum
Piroxicam	1979	20	214	Feldene	

* Jaar van invoering.

** De laagste prijs in centen die behoort bij 1 DDD van de orale, vaste toedieningsvorm.

⁺ De handelsnaam is tussen haakjes geplaatst indien een goedkoper generiek product verkrijgbaar is.

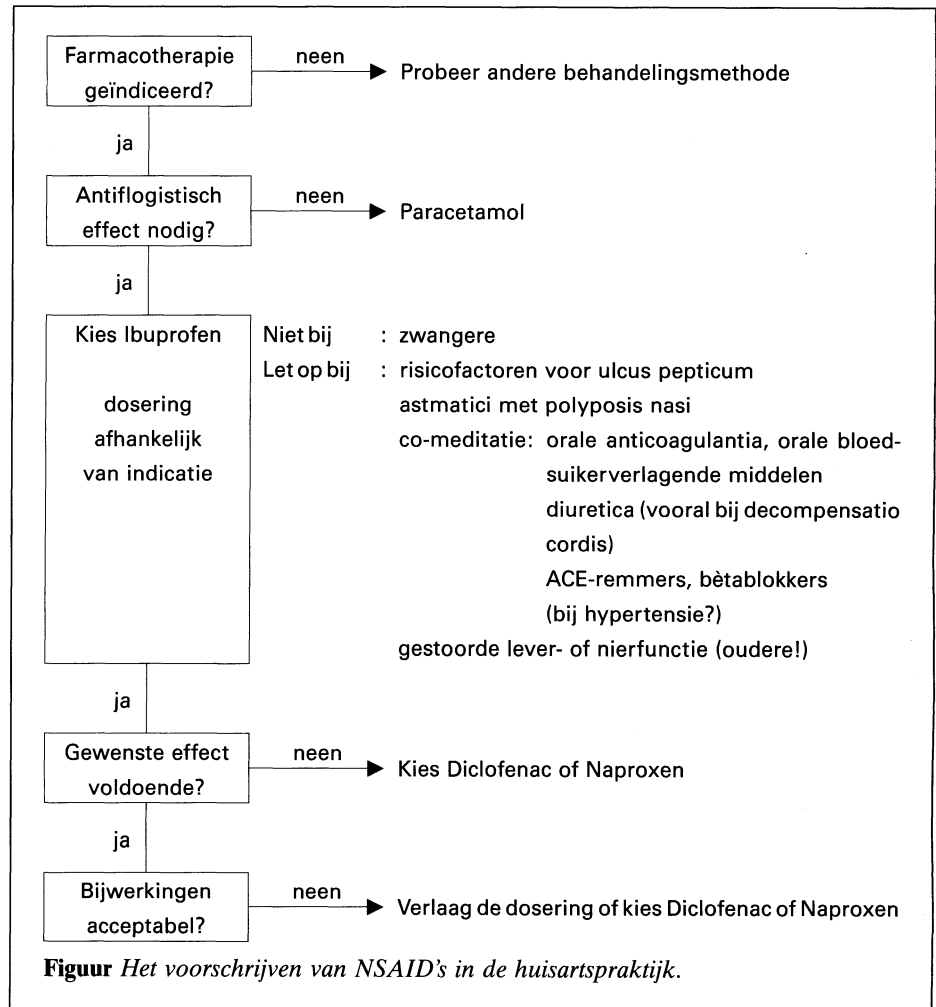
⁺⁺ Niet meer in de handel.

pie, terwijl de kans op bijwerkingen toeneemt. Bij het optreden van bijwerkingen moet, indien mogelijk, de dosering verlaagd worden of een ander NSAID worden gekozen, alvorens wordt overwogen de bijwerking symptomatisch te bestrijden. Het is belangrijk om risicofactoren voor een ulcus pepticum in de anamnese te onderkennen. Voor wat betreft de gastro-intestinale bijwerkingen is er overigens geen verband tussen subjectieve klachten en objectieve afwijkingen van het maagdarmslijmvlies.³⁶ Dit kan erop duiden, dat een NSAID de pijn die een ulcus pepticum veroorzaakt, kan maskeren.³⁷

Resultaten – Prescriptiemeting

Tabel 2 laat zien, dat in 1987 het gemiddelde aantal voorschriften aan NSAID's 220,1 per 1000 verzekerden bedroeg. Meestal betreft het ibuprofen (35 procent), diclofenac (33 procent), indomethacine (12 procent) of naproxen (11 procent). Het aandeel van de andere middelen is tesamen minder dan 11 procent. Het totaal aantal voorschriften per 1000 verzekerden is in vergelijking met 1986 met 4,6 procent gestegen. Er is een toename in de tijd van diclofenac (van 58,2 naar 72,0; $p < 0,001$) en de groep 'overige' (van 8,8 naar 11,1; $p = 0,014$). Hier staat tegenover een afname van indomethacine (van 29,8 naar 25,9; $p = 0,010$) en pyrazolinonderivaten (van 1,3 naar 0,8; $p = 0,019$). Van alle NSAID's zijn slechts drie middelen in alle huisartspraktijken voorgeschreven, te weten ibuprofen, diclofenac en naproxen. Het verschil met de praktijk waarin het meest is voorgeschreven (max/min) bedraagt een factor vijftien of meer.

Uit tabel 3 blijkt dat in 1986 het gemiddelde aantal DDD's per 1000 verzekerden 4192 per jaar bedroeg; dat is 11,5 DDD/1000/dag. In 1987 bedroeg dit aantal 12,0 DDD/1000/dag – een toename met 4,1 procent. Tegenover een stijgend aandeel van arylazijnzuurderivaten (lees: diclofenac; $p < 0,001$) staat een dalend aandeel van indolazijnzuurderivaten (lees: indomethacine; $p = 0,001$). In 1987 bedroegen de kosten per 1000 verzekerden NLG 6.644 per



jaar ofwel NLG 18,20 per dag. In één jaar tijd stegen de kosten met ruim 7 procent.

Beschouwing

Een gemiddeld aantal voorschriften van 220,1 per 1000 verzekerden betekent dat in een huisartspraktijk met 2000 zielen 8,5 keer per week een NSAID wordt voorgeschreven. In negen van de tien gevallen gaat het dan om ibuprofen, diclofenac, indomethacine of naproxen.

In 1986 werd gemiddeld 4468 DDD/1000/jaar ofwel 12,2 DDD/1000/dag aan M01-middelen (NSAID's mét antireumatica samen) voorgeschreven. Dit is opmerkelijk lager dan de 18,8 tot 30,9 DDD/1000/

dag die uit Scandinavië worden gemeld.³⁸ Mogelijk verschilt de in werkelijkheid voorgeschreven dosering (PDD/DDD ratio) of de wijze van dataverzameling. In de vijf Scandinavische landen is het aandeel van de diverse NSAID's in het totale gebruik per land verschillend. De percentages variëren voor naproxen van 15 tot 50 procent, voor ibuprofen van 7 tot 27 procent en voor diclofenac van 0 tot 12 procent. Daarbij valt op dat het gebruik van diclofenac lager en van naproxen hoger ligt dan in ons onderzoek.

In 1987 werd gemiddeld 12,0 DDD/1000/dag aan NSAID's voorgeschreven. Over hetzelfde jaar vonden Leufkens et al. 10,8 DDD/1000/dag op basis van de prescrip-

Tabel 2 Het gemiddelde aantal voorschriften per 1000 verzekerden (VO).

Generieke naam Groepsnaam	1986		1987			n
	VO	(%)	VO	(min-max)	(%)	
Fenylbutazon	0.5		0.3*	(0 – 10)		12
Oxyfenbutazon	0.8		0.5	(0 – 12)		15
Pyrazolinonderivaten	1.3	(1)	0.8*	(0 – 12)	(0)	24
Indomethacine	29.8		25.9*	(0 – 140)		83
Sulindac	1.4		1.5	(0 – 26)		29
Tolmetine	0.2		0.1*	(0 – 2)		3
Indolazijnzuurderivaten	31.5	(15)	27.4*	(0 – 140)	(12)	83
Diclofenac	58.2		72.0*	(3 – 238)		84
Alclofenac	0.0		0.0	(0 – 1)		1
Arylazijnzuurderivaten	58.2	(28)	72.0*	(3 – 238)	(33)	84
Ibuprofen	73.7		76.0	(11 – 201)		84
Naproxen	25.4		23.7	(2 – 81)		84
Ketoprofen	0.2		0.6	(0 – 18)		15
Fenoprofen	0.0		0.0	(0 – 1)		1
Suprofen	4.7		3.1*	(0 – 34)		48
Pirprofen	4.7		4.4	(0 – 94)		47
Flurbiprofen	2.0		1.0*	(0 – 12)		34
Arylpropionzuurderivaten	110.7	(53)	108.8	(17 – 222)	(49)	84
Nifluminezuur	0.2		0.2	(0 – 12)		3
Azapropazon	1.0		1.7	(0 – 29)		35
Tiaprofeenzuur	1.1		1.6	(0 – 34)		35
Benzydamine	0.3		0.3	(0 – 10)		8
Piroxicam	6.2		7.3	(0 – 181)		67
Overige	8.8	(4)	11.1*	(0 – 181)	(5)	79
NSAID's totaal	210.4		220.1			

* Significante verandering in vergelijking met 1986 (p < 0.05).

n Aantal huisartsenpraktijken waarin het geneesmiddel voorgeschreven is.

Tabel 3 Het gemiddelde aantal DDD's (nDDD) en de bijbehorende kosten in guldens (KO) per 1000 verzekerden.

Groepsnaam	nDDD (%)				KO (%)			
	1986		1987		1986		1987	
Pyrazolinonderivaten	28	(1)	19	(0)	10	(0)	7	(0)
Indolazijnzuurderivaten	588	(14)	499*	(11)	813	(13)	693*	(10)
Arylazijnzuurderivaten	1156	(28)	1409*	(32)	2082	(34)	2587*	(39)
Arylpropionzuurderivaten	2167	(52)	2130	(49)	2829	(46)	2793	(42)
Overige	253	(6)	307*	(7)	462	(7)	564*	(8)
NSAID's totaal	4192		4363		6197		6644	
MO1 totaal**	4468		4581		6592		6990	

* Significante verandering in vergelijking met 1986 (p < 0.05).

** MO1 = NSAID's inclusief antireumatica in engere zin.

tiegegevens van 42 apotheken.³⁹ Deze cijfers komen sterk overeen met de onze, zeker wanneer rekening wordt gehouden met de mogelijkheid dat in het onderzoek van *Leufkens et al.* het aantal patiënten in de noemer met 5 tot 10 procent is overschat.

Over een periode van 1-3 maanden rond de jaarwisseling 1986/1987 vonden *Hekster et al.* 17,8 DDD/1000/dag op basis van gegevens van negen apotheek-peilstations.⁴⁰ Dit aantal ligt aanzienlijk hoger, wat mogelijk samenhangt met factoren als seizoeninvloeden, verschillen in leeftijdsopbouw en urbanisatiegraad.

Zowel het aantal voorschriften als het aantal DDD's steeg in één jaar tijd met meer dan 4 procent. Naast de vergrijzing heeft hierbij mogelijk een verruiming van de indicatiestelling een rol gespeeld. Uit de ziekenfondsgegevens is echter niet af te leiden voor welke indicaties de betrokken NSAID's zijn voorgeschreven.

Retrospectief is uit een diagnose-gekoppeld onderzoek gebleken, dat rugpijn de meest voorkomende diagnose is, waarvoor NSAID's worden voorgeschreven, met artrose op de tweede plaats. Voor deze secundaire analyse is gebruik gemaakt van gegevens uit 1984 met betrekking tot het voorschrijven door 52 niet-apotheekhoudende huisartsen in Twente.⁴¹ Het is de vraag of bij de medicamenteuze behandeling van rugpijn of artrose niet eerder een analgeticum als paracetamol is aangewezen. De anti-inflammatoire werking van NSAID's is vooral van voordeel bij een objectieve ontstekingscomponent. Bij rugpijn en artrose is dit lang niet altijd noodzakelijk, ook al kan artrose door een lichte arthritis gecompliceerd zijn. Indomethacine lijkt bij lage rugpijn niet effectiever dan een placebo, terwijl geen van de NSAID's superieur is ten opzichte van een analgeticum als acetosal.⁴² Bij langdurig gebruik kunnen NSAID's het kraakbeen van artrosepatiënten nadelig beïnvloeden.⁴³

Van de NSAID's zijn ibuprofen en diclofenac het meest frequent voorgeschreven, op afstand gevolgd door naproxen. De stijging van het totaal aan voorgeschreven NSAID's blijkt vooral te berusten op een

significante toename in het voorschrijven van diclofenac. Dit is niet in overeenstemming met het beleidsvoorstel, waarin een voorkeur uitgesproken is voor ibuprofen, met diclofenac of naproxen als tweede keus. Mogelijk is diclofenac in toenemende mate voorgeschreven bij de behandeling van koliekpijn.⁴⁴ Overigens is een deel van de ibuprofen-prescriptie vermoedelijk verschoven naar de zelfmedicatiemarkt, waarvoor het in 1985 is vrijgegeven. Dit deel is niet beschikbaar in de ziekenfondsregistratie, zodat onbekend is of in totaal het gebruik aan ibuprofen een zelfde stijging vertoont als diclofenac.

Indomethacine behoort qua frequentie van voorschrijven tot de 'top-4' van de NSAID's. Het aandeel van indomethacine is echter significant afgenomen. Dit spoot met het beleidsvoorstel.

Het aandeel van de overige NSAID's is met ongeveer 10 procent stabiel en betrekkelijk gering. Hiervan werden pyrazolinonderivaten slechts sporadisch en daarbij in afnemende mate voorgeschreven. Het gevaar van deze middelen lijkt voldoende onderkend te zijn.

In de regio Zwolle is het voorschrijfvolume aan NSAID's, in vergelijking met elders, absoluut gezien niet hoog. Bovendien wordt bijna 80 procent van de middelen conform het voorkeursbeleid voorgeschreven. Toch heeft zich een volumestijging van meer dan 4 procent in één jaar voorgedaan, waarbij vergrijzing en verandering van indicatiestelling een rol kunnen hebben gespeeld. Deze stijging blijkt vooral te berusten op een sterke toename in het voorschrijven van diclofenac, hetgeen niet in overeenstemming is met het voorgestelde voorkeursbeleid. Hierin is op basis van literatuurgegevens een voorkeur uitgesproken voor ibuprofen.

Het beleidsvoorstel en deze bevindingen zijn besproken met de betrokken huisartsen aan de hand van geïndividualiseerde prescriptiecijfers. Dit geeft de mogelijkheid om in te gaan op verschillen tussen de diverse huisartspraktijken. Of deze besprekingen leiden tot een verandering in het voorschrijven van NSAID's, wordt op dit moment geanalyseerd en zal in de nabije toekomst worden gerapporteerd.

De auteurs

Drs. I.F. Zijlstra, regionaal klinisch farmacoloog, vakgroep Gezondheidswetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen; Prof. dr. F.W.J. Gribnau, klinisch farmacoloog, Kliniek voor Inwendige Ziekten, Sint Radboud Universiteitsziekenhuis te Nijmegen; Dr. F.M. Haaijer-Ruskamp, medisch sociologe, vakgroep Gezondheidswetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen; Dr. D. Post, adviserend geneeskundige, Ziekenfonds Het Groene Land, Zwolle; Drs. P.F. Reddingius, adviserend geneeskundige, Ziekenfonds Het Groene Land, Zwolle; Prof. dr. C. van Weel, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen; Prof. dr. H. Wesseling, klinisch farmacoloog, vakgroep Farmacologie/Klinische farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen; Dr. H.C.H. Wollersheim, internist, Kliniek voor Inwendige Ziekten, Sint Radboud Universiteitsziekenhuis te Nijmegen.

Dankbetuiging

Het 'Area Clinical Pharmacologist'-project wordt gesubsidieerd door het Praeventiefonds.

Literatuur

- ¹ Zijlstra IF, Haaijer-Ruskamp FM, Post D. Overleg tussen regionaal klinisch farmacoloog, huisartsen en apothekers. *Med Contact* 1989; 44: 926-8.
- ² Baum C, Kennedy DL, et al. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Rheum* 1985; 28: 686-922.
- ³ Committee on the Safety of Medicines. CSM update: non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions-1. *Br Med J* 1986; 292: 614-6.
- ⁴ Weber JPC. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Adv Inflamm Res* 1984; 6: 1-15.
- ⁵ Langman MJS. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 640-6.
- ⁶ Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-55.
- ⁷ Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-63.
- ⁸ Somerville K, Faulkner G, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; i: 462-4.
- ⁹ Duggan JM, Dobson AJ, Johnson H, Fahey P. Peptic ulcer and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Gut* 1986; 27: 929-33.

- ¹⁰ Walt R, Katschinski B, Logan R, Ashley J, Langman M. Occasional survey: Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom. *Lancet* 1986; i: 489-91.
- ¹¹ Zijlstra IF, Wollersheim HCH, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Geneesmiddelen bij peptische aandoeningen in de huisartspraktijk: tussen wens en werkelijkheid I. *Huisarts Wet* 199(nader in te vullen door redactie).
- ¹² Documentatie- en Informatiedienst van de Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum deel III*. Alphen aan den Rijn: Samson Stafleu, 1987; 300-32.
- ¹³ Anoniem. *Farmacotherapeutisch kompas*. Amstelveen: Ziekenfondsraad 1989; 691-705.
- ¹⁴ Buchanan WW, Kean WF. Current non steroidal anti-inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis, with emphasis on use in the elderly. In: Lewis AJ, Furst DE, eds. *Non steroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and clinical use*. New York: Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9. Dekker, 1987; 9-30.
- ¹⁵ Day RO, Graham GG, Williams KM, et al. Variability in response to NSAIDs. *Fact or fiction*. *Drugs* 1988; 36: 643-51.
- ¹⁶ Riel PLCM van. NSAID's: een klinisch farmacologische plaatsbepaling in de medicamenteuze behandeling van reumatische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2187-92.
- ¹⁷ Committee on the Safety of Medicines. CSM update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions-2. *Br Med J* 1986; 292: 1190-1.
- ¹⁸ Rainsford KD. Toxicity of currently used anti-inflammatory and antirheumatic drugs. In: Lewis AJ, Furst DE, eds. *Non steroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and clinical use*. New York: Dekker, 1987: 215-67.
- ¹⁹ Rossi AC, Hsu JP, Faich GA. Ulcerogenicity of piroxicam: an analysis of spontaneously reported data. *Br Med J* 1987; 294: 147-50.
- ²⁰ Speirs CJ. Comparison of the safety of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs currently or formerly marketed in the United Kingdom. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: S8-S12.
- ²¹ The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia study. Original contributions. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986; 256: 1749-57.
- ²² Cats A. Antiflogistische analgetica bij "reumatische" aandoeningen. *Gebu* 1984; 18: 35-40.
- ²³ Netter P, Bannwarth B, Royer-Morrot MJ. Recent findings on the pharmacokinetics of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 145-62.
- ²⁴ Documentatie- en Informatiedienst van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum deel III*. Alphen aan den Rijn: Samson Stafleu, 1987; 103-4.
- ²⁵ Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-22.
- ²⁶ Cooper JAD, Matthey RA. Adverse effects of drugs on the lungs. In: Wilson JD, ed. *Drug use in respiratory disease*. Sydney, Williams & Wilkins, 1987: 308-10.
- ²⁷ Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and -blockers. Mechanisms and clinical implications. *Drugs* 1985; 30: 32-41.
- ²⁸ Quilley J, Duchin KL, Hudes EM, et al. The antihypotensive effect of captopril in essential hypertension: relationship to prostaglandins and the kallikrein-kinin system. *J Hypertension* 1987; 5: 121-8.
- ²⁹ Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertensive and diuretic drugs. *Am J Med* 1986; 81(suppl 2B): 43-57.
- ³⁰ Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and betablockers. Mechanisms and clinical implications. *Drugs* 1985; 30: 32-41.
- ³¹ Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-72.
- ³² Dunn MJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Annu Rev Med* 1984; 35: 411-28.
- ³³ Stillman MT. Nonsteroidal antiinflammatory drug nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 268-70.
- ³⁴ Goldenberg DL, Cohen AS. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs). In: Goldenberg DL, ed. *Drugs in the rheumatic diseases*. Orlando: Grune & Stratton, 1986: 3-24.
- ³⁵ Caruso I, Bianchi Porro G. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 1980; 280: 75-8.
- ³⁶ Skander MP, Ryan FP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pain free peptic ulceration in the elderly. *Br Med J* 1988; 297: 833-4.
- ³⁷ Anoniem. *Nordic Statistics on Medicines 1984-1986*. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1988: 45-8.
- ³⁸ Leufkens HG, Ameling CB, Hekster YA, Bakker A. Utilization patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in an open Dutch population. *Pharm Weekbl [Sci]* 1990; 12: 97-103.
- ³⁹ Hekster YA, Stuart CJ, Leufkens HG, et al. Epidemiologie van het gebruik van analgetica. *Pharm Weekbl* 1987; 122: 939-44.
- ⁴⁰ Haaijer-Ruskamp FM, Sterenberg G, Stewart R, Wesseling H. Indirekte consultatie en voorschrijfgedrag. *Rijksuniversiteit Groningen* 1988.
- ⁴¹ Rutten G, Faas A, Chavannes A. De behandeling van lage rugpijn: wat is zinnig? *Huisarts Wet* 1987; 30: 346-8.
- ⁴² Furst DE. Comments on possible long-term consequences of Nonsteroidal Anti Inflammatory Use. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 550-3.
- ⁴³ Denig P. De behandeling van spasmen van holle organen. *Geneesmiddelenbulletin* 1987; 21: 69-72. ■

Abstract

Zijlstra IF, Gribnau FWJ, Haaijer-Ruskamp FM, Post D, Reddingius PE, Van Weel C, Wesseling H, Wollersheim HCH. **Between wish and reality. 2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in general practice. Huisarts Wet 1991; 34(5): 223-9.**

In the framework of the 'Area Clinical Pharmacologist Project', the relevant literature was used to formulate a prescription guideline for NSAIDs in general practice. Simultaneously, the actual prescribing by 84 non-dispensing general practices was analysed and compared to the guidelines. In 1987, an NSAID was prescribed 8.5 times per week in a general practice with 2000 patients in the Zwolle area; this was usually ibuprofen (35 percent), diclofenac (33 percent), indomethacin (12 percent) or naproxen (11 percent). In 1987, the average number of Defined Daily Doses (DDDs) was 12.0/1000/day. Both the number of prescriptions and the number of DDDs had increased over 4 percent. Aging and changes in indication may have contributed to this increase. Diclofenac prescriptions increased considerably, while prescribing of ibuprofen changed very little. Closer attention should be paid to the increase in prescription of diclofenac and NSAIDs in general.

Key words Drug therapy; Family practice; NSAID; Prescription

Correspondence Drs. I.F. Zijlstra, PO Box 631, 8000 AP Zwolle, The Netherlands.