

NSAID's

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	Error! Bookmark not defined.
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	6
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	6

Algemeen

NSAID's (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), ook wel prostaglandinesynthetaseremmers, hebben een analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische werking. Hoewel er verschillende klassen bestaan, remmen ze allen het enzym cyclo-oxygenase (COX-1 of COX-2), waarmee de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandine H₂ wordt geremd. Hiermee wordt de inflammatoire reactie die uiteindelijk leidt tot onder andere zwelling en pijn onderbroken. Tevens bezitten ze via de specifieke remming van bepaalde kaliumkanalen ook anti-nociceptieve effecten [1].

NSAID's kunnen, op basis van hun chemische eigenschappen, worden ingedeeld in verschillende klassen. De *salicylaten*, waaronder aspirine en carbasalaatcalcium, de *azijnzuurderivaten*, waaronder diclofenac en indomethacine, de *oxicamderivaten* waaronder meloxicam, *propionzuurderivaten* waaronder ibuprofen en naproxen, de *pyrazolinonderivaten* met onder anderen metamizol, fenybutazon plus een restgroep waartoe celecoxib, etoricoxib, nabumeton, parecoxib, rofecoxib, tolfenaminezuur en valdecoxib behoren.

NSAID's zijn veel voorgeschreven middelen, en zijn de op een na meest voorgeschreven categorie medicatie in de Nederlandse huisartsenpraktijk in de leeftijdscategorie 18-64 jaar[2].

Preparaten

Hieronder worden de meest voorkomende NSAID's besproken. Selectieve COX-remmers worden niet afzonderlijk behandeld in deze monografie. Wanneer alleen een generiek variant beschikbaar is, wordt deze wel benoemd.

Stofnaam	Specialité
Celecoxib*1	Celebrex
Diclofenac	Cataflam, Voltaren
Etoricoxib	Arcoxia
Ibuprofen	Advil, Brufen, Idyl, Livsane, Nurofen, Spidifen
Ketoprofen	Rilies
Meloxicam	Meloxicam
Nabumeton	Mebutan
Naproxen	Aleve, Aleve Feminax, Aleve intense
Parecoxib	Dynastat
Piroxicam	Piroxicam

Toxische dosis

Voor de verschillende NSAID's is geen toxische dosis bekend. Ernstige toxiciteit of overlijden ten gevolge van een overdosis worden zelden gezien.

Er zijn geen vastgestelde letale doses[3]. Als algemene regel kan gesteld worden dat inname van >10 keer de therapeutische dosis bij volwassenen en >5 keer de therapeutische dosis bij kinderen toxisch is [4].

Hoewel er geen duidelijk verband lijkt tussen de ernst van de symptomen en de ingenomen dosis, werden er in een studie met kinderen met een ibuprofen overdosis geen symptomen gezien indien de inname 99 mg/kg niet overschreed.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

	Absorptie na p.o.	Vd	Eiwitbinding (%)	Eliminatie	Halfwaardetijd (uur)
Celecoxib [1]	2-3u	400l	97%	In de lever via CYP2C9 naar 3 inactieve metabolieten 2% onveranderd renaal geklaard.	8-12u

TOXICOLOGIE.ORG

Diclofenac [5]	Binnen 2 uur	0,12-0,17 l/kg	99,7	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding via nieren (60%) en via faeces (40%)	1-3
Etoricoxib [2]	1u	120l	92%	Omzetting in de lever naar 5 inactieve metabolieten. <1% onveranderd renaal.	22 uur
Ibuprofen [6]	Binnen 1 tot 2 uur	0,15 l/kg	90-99	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding via nieren	1,5-2,5
Ketoprofen [3]	Binnen 2 uur	0,1 l/kg	>90	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	1-3
Meloxicam [7]	89%, binnen 5-6 uur	11 l	99	50% via nieren, 50% via faeces	20
Nabumeton [8]	Binnen 3-6 uur	23-60 l	98	nieren	20-30
Naproxen [9]	Binnen 2-3 uur	0,1-0,17 l/kg	95-99	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	11-18
Parecoxib [4]	Alleen iv	55 liter	98	Metabolise in de lever door CYP3A4 en CYP2C9 en glucuronidering.	8
Piroxicam [10]	Binnen 4-6 uur	8-12 l	99	vnl. via nieren	50

Klinisch beeld

NSAID's hebben een aantal bekende toxische effecten. Deze hebben verschillende oorzaken. Ten eerste wordt COX-1, en daarmee prostaglandinesynthese geremd. Daarnaast kan accumulatie van zure metabolieten optreden.

De meeste intoxicaties verlopen mild. Gastro-intestinale bijwerkingen staan op de voorgrond, en treden op ten gevolge van een afname van prostaglandine, waardoor er verminderde mucus- en bicarbonaatproductie in de maagwand plaatsvindt. Tevens treedt een direct cytotoxisch effect in de maagwand op.

De gastro-intestinale klachten treden doorgaans binnen 4-6 uur na inname op. In een serie van 126 patiënten met een ibuprofenintoxicatie, traden er geen nieuwe symptomen meer op na 4 uur na inname [15].

Prostaglandine zorgt voor vasodilatatie van de afferente glomerulaire arteriole, waarmee de filtratiedruk over het glomerulus toeneemt. Remming van prostaglandine verklaart de vergrote kans op een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid. Daling van de GFR en nierschade treden met name op in situaties van volumedepletie.

Tevens zorgt deze afname van GFR voor productie van renine in de macula densa, met hypertensie en zoutretentie (via aldosteron activatie) tot gevolg. Tevens kan hierbij zowel hypokaliëmie (bij

TOXICOLOGIE.ORG

hyperaldosteronisme) als hyperkaliëmie (bij nierinsufficiëntie en met name gelijktijdig gebruik van ACE-remmers) optreden.

Bij grote overdosering van NSAID's wordt een accumulatie van zure metabolieten gezien, wat kan leiden tot een metabole acidose met verhoogd aniongap.

Bij zeer ernstige overdosis zijn nierfalen [5], zuurbase stoornissen[6] en een scala aan neurologische klachten (tot coma toe) beschreven[7, 8]. Met name de neurologische klachten kunnen worden versterkt door co-ingestie van alcohol. De meeste gemelde gevallen waarbij een patiënt overlijdt, was dit ten gevolge van co-ingestie met een ander toxisch middel.

Milde intoxicaties

Misselijkheid, braken (bloed), pijn in de maagstreek of buik, diarree en voorbijgaande nierfunctievermindering.

Matige intoxicaties

Tevens voorbijgaande leverenzymstoornissen, metabole acidose, opwinding, verwardheid, desoriëntatie, duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, nystagmus.

Ernstige intoxicaties

Tevens convulsies (zelden), verlengde protrombintijd, hypo- of hypertensie, nierfalen, abnormale ademhaling variërend van hyperventilatie tot diepgaande ademhalingsdepressie, slaperigheid overgaand in coma [1, 9-14].

Bij chronisch gebruik kunnen NSAID's ook een tubulo-interstitiële nefritis veroorzaken.

Differentiaal diagnose

Intoxicaties: paracetamol, salicylaten, sedativa (benzodiazepines), ethanol, methanol, GHB, opioïden, serotoninesyndroom, TCA's, anti-epileptica.

Intracerebrale pathologie: bloeding, infarct

Insult, status epilepticus

Metabool: hypoglycemie, elektrolytstoornissen, nierfalen, leverfalen

Infectieus: meningitis, shock

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Het bepalen van een spiegel kan behulpzaam zijn om de behandelstrategie vast te stellen. Er is echter een slechte correlatie tussen de hoogte van de spiegel en de klinische symptomen.

Benodigd voor het bepalen van NSAID's:

Medium: serum, circa 5 ml

Methode: HPLC

Therapeutische/Toxische waarde:

Spiegels van NSAID's correleren niet goed met het klinisch effect. Onderstaande waarden geven slechts een indicatie [1, 16,17]:

NSAID	Concentratie geassocieerd met therapeutisch effect (mg/L)	Concentratie geassocieerd met acute toxiciteit (mg/L)
Celecoxib		
Diclofenac	0,1-2,5	30
Etoricoxib		
Fenoprofen	<60	850
Ibuprofen	15-30	250
Indomethacine	0,8-2,5	4
Ketoprofen	<20	70
Meloxicam	1-4	Niet bekend
Nabumeton	<100 (=metaboliët 6MNA)	Niet bekend
Naproxen	25-75	160
Piroxicam	5-10	Niet bekend
Tiaprofeenzuur	<100	Niet bekend

Overige diagnostiek

De combinatie van het klinische beeld, in combinatie met het serum kreatinine en leverenzymen, vormt een goed hulpmiddel om de ernst van de intoxicatie te beoordelen.

Labonderzoek met nierfunctie, elektrolyten, ureum, leverenzymen en een arterieel bloedgas met aniongap (in verband met de differentiaaldiagnose van een salicylaat-intoxicatie). Bij ernstige intoxicatie of bloeding, kan de INR (protrombinetijd) worden gemeten.

Let op: Bij patiënten met (risicofactoren voor) een acute nierinsufficiëntie of bij aanhoudend braken / dreigende dehydratie, wordt geadviseerd de nierfunctie in de dagen na de intoxicatie te vervolgen.

Tevens valt te overwegen bij patiënten met risicofactoren voor leverfalen (pre-existente leverziekten, alcoholabusus, eerdere leverenzymstoornissen bij NSAID gebruik, hogere leeftijd, co-ingestie met andere stoffen) de leverenzymen nogmaals na 3 dagen te controleren.

Therapie

Intoxicatie:

Bij acute intoxicatie, kan kort na ingestie (<1 uur) [18] geactiveerde kool worden toegediend. Dit bemoeilijkt echter mogelijke endoscopie.

Indien een capsule met vertraagde afgifte is ingenomen, kan darmlavage worden overwogen.

Voor dialyse is in de behandeling van NSAID intoxicaties zonder nierfalen of metabole acidose geen plaats.

Opvang patiënt

- hypotensie: infusie, zo nodig met natriumbicarbonaat indien er tevens sprake is van metabole acidose (geen bewijs).
- eventuele maagbloeding met misoprostol, PPI.
- respiratoire insufficiëntie: endotracheale intubatie.
- insulsten: benzodiazepines.
- diagnostiek en behandeling van co-ingestie

Auteurs

Drs. N.G.M. Hunfeld, apotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Update 2023 door D.G.L. de Martines, arts-assistent interne geneeskunde, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis.

Literatuur

1. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. Ortiz MI, Granados-Soto V, Castañeda-Hernández, Pharmacol Biochem Behav. 2003;76(1):187.
2. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn 2021, geraadpleegd maart 2023.
3. Medical Toxicology. Dart EM et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
4. Vale JA, Meredith TJ. Acute Poisoning due to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Med Toxicol 1986;1:12-31.
5. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. Near fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion. Am J Med Sci. 1997;313(2):117–119.
6. Martinez R, Smith DW, Frankel LR. Severe metabolic acidosis after acute naproxen sodium ingestion. Ann Emerg Med. 1989;18(10): 1102–1104.
7. Levine M, Khurana A, Ruha A. Polyuria, acidosis, and coma following massive ibuprofen overdose. J Med Toxicol. 2010;6(3):315–317
8. Chelluri L, Jastremski MS. Coma caused by ibuprofen overdose. Crit Care. Med 1986;14(12):1078–1079.
9. 1B-tekst diclofenac.
10. 1B-tekst ibuprofen.
11. 1B-tekst meloxicam.
12. 1B-tekst nabumeton.
13. 1B-tekst naproxen.
14. 1B-tekst piroxicam.
15. Hall A, Smolinske S, Conrad FL, et al. Ibuprofen overdose:126 cases. Ann Emerg Med. 1986;15(11):1308–1313.
16. TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances, sept 2004. Geraadpleegd op www.tiaft.org, 30 juni 2005.
17. Brier ME, Sloan RS, Aronoff GR. Population pharmacokinetics of the active metabolite of nabumetone in renal dysfunction. Clin Pharmacol Ther. 1995;57(6):622-7.
18. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: single dose activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol. 2005;43(2):61–87.

Bijlagen

Revisie