



Samenvatting van het proefschrift

G.M.C. Masclee

"Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs on the Gastrointestinal and Cardiovascular System"

Promotiedatum: 29 juni 2016

Universiteit: Erasmus Universiteit
Rotterdam

Promotoren:

Prof. Dr. M.C.J.M. Sturkenboom
Prof. Dr. E.J. Kuipers

Co-promotors: Dr. P.M. Coloma

Niet-steroidale anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's) worden veelvuldig gebruikt voor pijnstilling en ontstekingsremming. Ze worden vaak gelijktijdig gebruikt met proton pomp remmers (PPI's) die de belangrijkste middelen zijn om productie van maagzuur te remmen en zo de kans op complicaties van NSAID gebruik zoals maag-darm bloedingen, verder bovenste tractus digestivus bloedingen, te verkleinen. In dit proefschrift is het gebruik en de veiligheid van NSAID's en PPI's bestudeerd. Een overzicht van de belangrijkste resultaten van studies beschreven in dit proefschrift is te zien in Tabel 1. Na een algemene introductie in sectie 1 vervolgen we in sectie 2 met een review van het gebruik van PPI's bij ouderen. PPI's worden vaak gegeven aan mensen die NSAID's gebruiken om zo het risico op NSAID-gerelateerde bovenste tractus digestivus erosies en ulcera te voorkomen. Echter, het gebruik van PPI's geeft ook bijwerkingen, zoals beschreven in hoofdstuk 2.1. Het bewijs dat deze bijwerkingen ondersteunt is desalniettemin inconsistent en van matige sterkte. In sectie 3 wordt gekeken naar de frequentie van twee slokdarm aandoeningen, zoals Barrett slokdarm en slokdarm adenocarcinoom. Deze aandoeningen kunnen mogelijk worden voorkomen door gebruik van NSAID's of PPI's. De pathogenese van Barrett slokdarm bestaat uit langdurige gastroesofageale reflux vanuit de maag naar het onderste deel van de slokdarm. Vervolgens kan er door stapsgewijze progressie van Barrett slokdarm via laaggradige en hooggradige dysplasie uiteindelijke kwaadaardige groei van cellen (neoplasie) ontstaan. Momenteel worden patiënten met een Barrett slokdarm behandeld middels een PPI. In hoofdstuk 3.1 laten we zien dat de incidentie van Barrett slokdarm steeg in Nederland en het Verenigd Koninkrijk tot 2003 maar in de jaren daarna gelijk bleef. Dit in tegenstelling tot de incidentie van slokdarm adenocarcinoom die juist bleef stijgen tot nu toe. Slechts 0,3% van de patiënten met een Barrett slokdarm bleek uiteindelijk na verloop van tijd een slokdarm adenocarcinoom te ontwikkelen. Ondanks het lage risico op progressie is er gezien de nog steeds matige overleving van patiënten met slokdarm adenocarcinoom een hoge noodzaak om preventieve therapieën te ontdekken. In hoofdstuk 3.2 hebben we gekeken naar de preventieve werking van NSAID's en PPI's op het ontwikkelen

van slokdarm adenocarcinoom bij patiënten met een Barrett slokdarm. Gebruik van NSAID's en PPI's bleek echter het risico op slokdarm adenocarcinoom niet te verlagen.

Sectie 4 bekijkt het risico op bovenste tractus digestivus bloedingen en complicaties bij gebruik van NSAID's. NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX)-1 en COX-2. Nadat er nieuwere en potentieel veiligere NSAID's ontwikkeld waren, de zogenoemde selectieve COX-2 remmers, werden deze nieuwere middelen met name voorgeschreven aan patiënten met een hoog risico op een bovenste tractus digestivus complicatie. In hoofdstuk 4.1 demonstreren we dat het gebruik van een propensity score door middel van informatie uit een elektronisch patiënten dossier rekening kan houden met het selectief voorschrijven van de selectieve COX-2 remmers aan hoog risico patiënten. Bij patiënten met even hoog risico op bovenste tractus digestivus complicaties bleek dat gelijktijdig gebruik van een traditioneel niet-selectief (ns) NSAID met een PPI een even hoog risico op bovenste tractus digestivus complicaties gaf als gebruik van een selectieve COX-2 remmer (hoofdstuk 4.2). Het risico op een bovenste tractus digestivus complicatie is mede afhankelijk van patiënt karakteristieken en gelijktijdig gebruik van medicijnen. Alhoewel in richtlijnen beschreven staat dat sommige medicijncombinaties vermeden dienen te worden, was het onduidelijk in hoeverre het risico op een bovenste tractus digestivus bloeding is toegenomen en of er hierbij een verschil is tussen de klasse nsNSAID's en klasse selectieve COX-2 remmers. In hoofdstuk 4.3 tonen we aan dat bij gelijktijdig gebruik van medicijnen met nsNSAID's, selectieve COX-2 remmers of cardiovasculair aspirine het risico op een bovenste tractus digestivus bloeding verschilt tussen deze middelen en hoger is dan het risico dat we verwachtten op basis van de som van de individuele risico's.

In sectie 5 onderzoeken we effecten van NSAID's en PPI's op het onderste deel van het maag-darm stelsel, namelijk de dikke darm. Eerst bekijken we in hoofdstuk 5.1 de frequentie van microscopische colitis in Nederland en tonen aan dat de toename in nieuwe diagnoses van microscopische colitis in Nederland niet verklaard kan worden door een toename in het totale aantal colonoscopieën in de laatste tien jaar. Een colonoscopie is een diagnostische procedure om microscopische colitis te diagnosticeren. Vervolgens laten we in hoofdstuk 5.2 zien dat NSAID's en PPI's de kans op het ontwikkelen van microscopische colitis verhogen. In hoofdstuk 5.3 onderzoeken we de prognose van patiënten met microscopische colitis door gebruik te maken van nationale pathologie registers van Denemarken en Nederland. Patiënten met microscopische colitis werden vaker gediagnosticeerd met colorectale poliepen en adenomen dan in vergelijking met de algemene bevolking gedurende follow-up.

We onderzoeken ook de effecten van NSAID's op het cardiovasculaire systeem in sectie 6. We konden het risico op het ontwikkelen van een acuut myocard infarct (hartaanval) voor gebruik van 28 verschillende NSAID's schatten binnen een multi-nationaal project. Het risico op een acuut myocard infarct was verhoogd voor dertien verschillende NSAID's zoals we laten zien in hoofdstuk 6.1. Door integratie van gegevens van NSAID's en het risico op het maag-darm stelsel en het cardiovasculaire systeem ontwikkelden we een beslissingsmodel om voor een individuele patiënt, op basis van specifieke karakteristieken, te beoordelen welk individueel NSAID relatief gezien het veiligste is (hoofdstuk 6.2). Bij verschillende karakteristieken bleken celecoxib en ketoprofen relatief gezien het

vaakst het veiligste, terwijl ketorolac en etoricoxib het minst te prefereren waren.

Aangezien alle hoofdstukken in de eerdere secties gebaseerd zijn op gebruik van elektronische patiënten dossiers in databases van één of meerdere landen beschrijven we in sectie 7 (hoofdstuk 7.1) een methode om informatie, resultaten en data van verschillende databronnen te combineren. Individuele patiënt-level data analyse gaf vergelijkbare resultaten als de reguliere methode om resultaten te combineren namelijk meta-analyse.