

INTERSTITIËLE CYSTITIS EN MAAGDARMZIEKTEN

Joop P van de Merwe

Afdelingen Immunologie en Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Veel patiënten met interstitiële cystitis (IC) hebben maagdarmlaatsen. Tabel 1 laat de resultaten zien van een enquête in de VS waarbij aan meer dan 6000 IC-patiënten werd gevraagd welke ziekten ze nog meer hadden, aangevuld met eigen gegevens over IC en het syndroom van Sjögren. De maagdarmlaatsen uit de lijst worden verderop besproken. Geneesmiddelen vormen ook een belangrijke oorzaak van maagdarmlaatsen, met name bepaalde pijnstillers/ontstekingsremmers. Ook dit wordt besproken.

Tabel 1. Voorbeelden van bijkomende diagnoses bij patiënten met interstitiële cystitis (IC) in vergelijking met de bevolking.

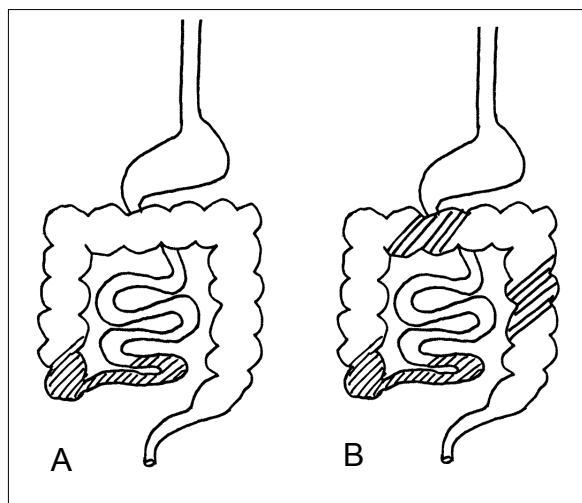
diagnose	prevalentie (%)	
	IC	bevolking
allergie	40,6	22,5
prikkelbare darm syndroom	25,4	2,9
gevoelige huid	22,6	10,6
fibromyalgie	12,8	3,2
chronisch vermoeidheidssyndroom	7,7	8,5
migraine	18,8	18,0
astma	9,2	6,1
ziekte van Crohn of colitis ulcerosa	7,3	0,07
lupus erythematoses disseminatus	1,7	0,05
syndroom van Sjögren	8,0	0,6

Ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een chronische darmondsteking. Als ze alleen in het laatste deel van de dunne darm voorkomt, het zgn. terminale ileum, wordt ze ook *ileïtis terminalis* genoemd en als ze in de dikke darm (colon) voorkomt, spreekt men ook van *Crohn'se colitis* (zie Figuur 1). Normale darmgedeelten worden vaak afgewisseld door zieke gedeelten, zgn. *skip lesions*. De ziekte kan ook in dunne en dikke darm voorkomen en soms in andere darmgedeelten. Daarnaast hebben veel patiënten fistels, fissuren of abscessen, vaak bij de anus. Fistels zijn gangetjes in het weefsel tussen holten van twee organen, bv. darm-darm, darm-blaas, darm-vagina of darm-buitenwereld. Fissuren zijn scheurtjes in het slijmvlies en abscessen met pus gevulde gaten in het weefsel. De ontsteking kan leiden tot bindweefselvorming (fibrose) en vernauwing (stenose) van gedeelten van de darm.

Dr. J.P. van de Merwe, internist-immunoloog
Erasmus MC
Afdelingen Immunologie en Interne Geneeskunde
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
e-mail: j.vandemerwe@erasmusmc.nl

© 2006 J.P. van de Merwe



Figuur 1. Voorbeelden van de ziekte van Crohn, de gestreepte gebieden stellen aangetaste darmgedeelten voor. A: van het laatste deel van de dunne darm en eerste stuk van de dikke darm (caecum). B: van de dunne darm met "skip lesions" in de dikke darm (zie de tekst voor verdere uitleg).

Ontsteking

Bij onderzoek onder de microscoop zitten er in het ontstoken darmweefsel veel lymfocyten en vaak granulomen. Granulomen zijn ophopingen van bepaalde cellen die normaal niet in het weefsel voorkomen, omgeven door lymfocyten. Lymfocyten zijn bepaalde witte bloedcellen. De ontsteking is aanwezig in alle lagen van de darm. Het slijmvlies is vaak gezwollen (oedeem) en gestuwd door verwijde bloedvatjes en er kunnen zweren voorkomen.

Symptomen

De ziekte begint nogal eens sluipend en de tijd tussen de eerste symptomen en de diagnose is vaak 4 jaar. Als de ziekte alleen in de dunne darm aanwezig is, bestaan de symptomen vaak uit buikkrampen (vooral na het eten), vermagering en brijachtige ontlasting. Als de ziekte in de dikke darm zit, is er vaak bloed bij de ontlasting. Patiënten met de ziekte van Crohn hebben

Table 2. Mogelijke uitingen van de ziekte van Crohn buiten de darmen (zie tekst voor verdere uitleg)

extra-intestinale symptomen

- pyoderma gangraenosum
- erythema nodosum
- aften
- oogontstekingen: hoornvlies (conjunctivitis), iris (iridocyclitis of uveïtis anterior), sclera (scleritis)
- scleroserende cholangitis (ontsteking van galgangen)
- gewrichtsontsteking (vnl. grote gewrichten, asymmetrisch)
- sacroïlitis (bekken-rug) en spondylitis (wervels)
- spondylitis ankylopoietica (ziekte van Bechterew)

vaak, om verschillende redenen, bloedarmoede, bv. door chronisch bloedverlies, de ontsteking zelf of door vitamine B₁₂-tekort als het laatste stuk van de dunne darm is aangetast. Er kunnen ook verschijnselen voorkomen buiten de darmen, zgn. *extra-intestinale* symptomen (zie Tabel 2).

Extra-intestinale symptomen

Pyoderma gangraenosum is een zwerende huidontsteking die niet wordt veroorzaakt door bacteriën. De afwijking kan zeer hardnekkig zijn en wordt vooral gezien bij ernstige vormen van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (zie verder).

Erythema nodosum (EN) is een ontsteking van onderhuids weefsel, meestal aan de voorzijde van de onderbenen. EN komt ook voor bij andere ziekten zoals tuberculose, sarcoidose, infecties en als reactie op bepaalde geneesmiddelen.

Oogontstekingen kunnen voorkomen van het hoornvlies (*conjunctivitis*), iris (*iridocyclitis* of *uveïtis anterior*) of van de oogbol (*scleritis*).

Artritis (gewrichtsontsteking) wordt gezien bij de ziekte van Crohn, vooral bij ziekte in de dikke darm, en bij colitis ulcerosa. Het betreft vooral grote gewrichten zoals de enkel of knie, meestal éézijdig.

Spondylitis ankylopoietica (ziekte van Bechterew) is een ontsteking van de gewrichten van het bekken en de wervelkolom. De heupen en schouders kunnen er ook bij zijn betrokken, andere gewrichten zijn minder gebruikelijk. Mensen met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa hebben meer kans op de ziekte.

Oorzaak

De oorzaak van de ziekte van Crohn is niet bekend. De ziekte komt bij ongeveer 1 op 10.000 mensen voor, even vaak mannen als vrouwen. Regelmatig komt er meer dan één patiënt in een familie voor. Er is geen aanwijzing dat de ziekte besmettelijk is.

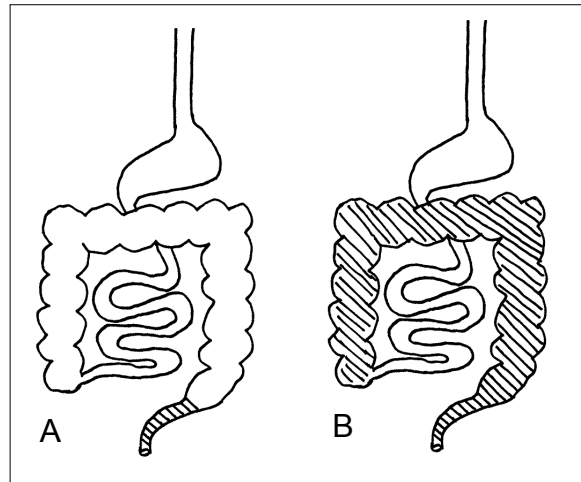
Behandeling

De ziekte van Crohn wordt behandeld met ontstekingsremmers, variërend van prednison, sulfasalazine en azathioprine tot moderne middelen die TNF- α remmen. TNF- α is de afkorting van *tumor necrosis factor*, een natuurlijke stof in ons lichaam die een cruciale rol speelt bij het opwekken van ontsteking.

Als er vernauwingen in de darm zijn door de ontsteking, is de enige behandeling verwijdering van het zieke stuk darm. In de praktijk is men hiermee zeer terughoudend omdat de ziekte in elk stuk darm kan terugkeren.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (CU) is een darmziekte die lijkt op de ziekte van Crohn. CU komt alleen in de dikke darm of in het rectum voor, maar nooit in andere darm-



Figuur 2. Voorbeelden van verschillende vormen van colitis ulcerosa, de gestreepte gebieden stellen aangetaste delen van de darm voor. A: alleen van het rectum (proctitis ulcerosa). B: van de gehele dikke darm (zie tekst).

gedeelten (zie Figuur 2). De ziekte begint vaak plotseling en leidt meestal niet tot bindweefselvorming met vernauwingen of fistels.

Ziekteverschijnselen

De belangrijkste verschijnselen van CU zijn rectaal bloedverlies, diarree, koorts, buikpijn en vermagering. Er kunnen wisselend perioden zijn met ziekteverschijnselen en perioden zonder klachten.

De ontsteking zit vnl. in de slijmvliezen en niet door de gehele darmwand zoals bij de ziekte van Crohn. Fistels en granulomen zijn zeldzaam. Ook bij CU kunnen er extra-intestinale verschijnselen voorkomen. De oorzaak van CU is niet bekend. De behandeling lijkt veel op die van de ziekte van Crohn.

Prikkelbare darm syndroom

Prikkelbare darm syndroom (PDS) is geen ontsteking maar vooral een functiestoornis van de darm. Oude namen zijn *spastische darm* of *spastische colitis*. De laatste naam is misleidend omdat ontsteking ontbreekt. De afwijking van de dikke darm betreft vooral de bewegingen en een verhoogde gevoeligheid voor pijn. De verschijnselen zijn onregelmatige ontlasting en buikpijn. Er worden 4 vormen onderscheiden op basis van de belangrijkste klacht: 1. buikpijn 2. verstopping 3. afwisselend verstopping en diarree en 4. diarree. Meestal gaat het om de vormen 1-3. PDS komt bij 15% van de bevolking voor en 25% hiervan zoekt hiervoor medische hulp. PDS begint meestal op volwassen leeftijd en wordt 4x vaker bij vrouwen dan bij mannen vastgesteld.

Ziekteverschijnselen

De diarree komt alleen overdag voor, is vaak maar een beetje en kan erger worden door te eten en door emotionele stress. Er is vaak slijm bij de ontlasting, bloed hoort er niet bij (tenzij de verstopping aanleiding

heeft gegeven tot aambeien). De plaats en ernst van de buikpijn kan variëren, soms zijn er perioden met heftige krampen. De buikpijn kan erger worden door eten of stress en verminderen door winden te laten (flatulentie) en naar het toilet te gaan (defecatie). De diarree en buikpijn bij PDS zijn vaak 's morgens het ergste. Vaak moet men vooral 's morgens een aantal keren achter elkaar naar het toilet. De buik is vaak opgezet door de lucht in de darmen met als gevolg pijn en flatulentie. 25-50% van de PDS-patiënten heeft ook maagklachten in de vorm van een zwaar, vervelend branderig gevoel (dyspepsie), misselijkheid en soms zelfs braken. Ook voelt men vaak een druk op de blaas.

Oorzaak

De oorzaak van PDS is waarschijnlijk een afwijking in de aansturing van de darmen door de zenuwen. Onderzoek van de darmen en het bloed laat geen afwijkingen zien. De diagnose kan alleen worden gesteld op basis van typische klachten en uitsluiting van andere darmziekten.

Behandeling

De behandeling bestaat uit aanpassen van het dieet en gewoonten (zie Tabel 3). De klachten kunnen per periode wisselen maar PDS zelf leidt niet tot complicaties. De verstopping geeft waarschijnlijk wel meer kans op *divertikels* (uitstulpingen) in het laatste deel van de dikke darm, het zgn. *sigmoid*. Deze kunnen problemen geven als ze gaan ontsteken (*diverticulitis*).

Vergelijking tussen ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en prikkelbare darm syndroom

De belangrijkste verschillen tussen de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en het prikkelbare darm syndroom zijn samengevat in Tabel 4. Meestal is het in de praktijk niet moeilijk om het onderscheid te maken.

Tabel 3. Aanpassing van het dieet en gewoonten (lifestyle) als behandeling van het prikkelbare darm syndroom

- 1. vezelrijke voeding**
 - voorbeelden: zemelen en andere voedingsvezels; de hoeveelheid *langzaam* opvoeren en ruimdrinken
 - vezels binden water: dunne ontlasting wordt vaster en harde ontlasting wordt zachter
 - bij 20% eerst een toename van de klachten, na een aantal weken verbetering; de opgezette buik verbetert vaak niet goed
- 2. ga bij aandrang zonder uitstel naar het toilet**
 - probeer vaste tijden aan te houden om elke dag naar het toilet te gaan, bv. na het ontbijt
- 3. dieet**
 - klachten kunnen verergeren door koffie, sorbitol (een kunstmatige zoetstof), melkproducten, bepaalde groenten en vooral koolsoorten
- 4. verandering van slechte gewoonten**
 - regelmaat is belangrijk bij het eten, activiteiten en ontspanning; eet gezond en gevarieerd maar vermijdt grote verschillen in de samenstelling en hoeveelheid van het voedsel
- 5. diarree**
 - zonodig loperamide 2 mg (Imodium®) om diarree te voorkomen
- 6. gas in de darmen**
 - eet langzaam en kauw geen kauwgom
 - vermijdt drank met koolzuur en cafeïne
 - vermijdt de zoetstof sorbitol
 - eet geen koolsoorten
- 7. vermijdt zoveel mogelijk ontstekingsremmers van de groep prostaglandinesyntheseremmers (zie de tekst hierover verderop)**
 - deze groep geneesmiddelen veroorzaakt verstopping
 - NB: hydroxychloroquine (Plaquenil®) en colchicine behoren hier niet toe

Tabel 4. Vergelijking van ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en prikkelbare darm syndroom

ziekte	ziekte van Crohn	colitis ulcerosa	prikkelbare darm syndroom
kenmerken	ontsteking van dunne en/of dikke darm, "skip lesions", fistels	ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm of rectum	geen ontsteking afwijkende functie van de darm, m.n. de bewegingen
weefselonderzoek	afwijkingen alle darmlagen, lymfocyten, granulomen	afwijking darmslijmvlies granulocyten, geen granulomen	geen afwijkingen
verschijnselen	buikpijn brijachtige ontlasting, diarree vermagering bloedarmoede (vit. B ₁₂ -tekort)	buikpijn diarree bloed en slijm bij de ontlasting bloedarmoede (ijzertekort)	buikpijn verstopping en/of diarree slijm bij de ontlasting opgeblazen buik geen vermagering 's nachts geen diarree
behandeling	ontstekingsremmers	ontstekingsremmers	geen
dieet	geen	geen	vezelrijke voeding; mijden van bepaalde voedingsmiddelen

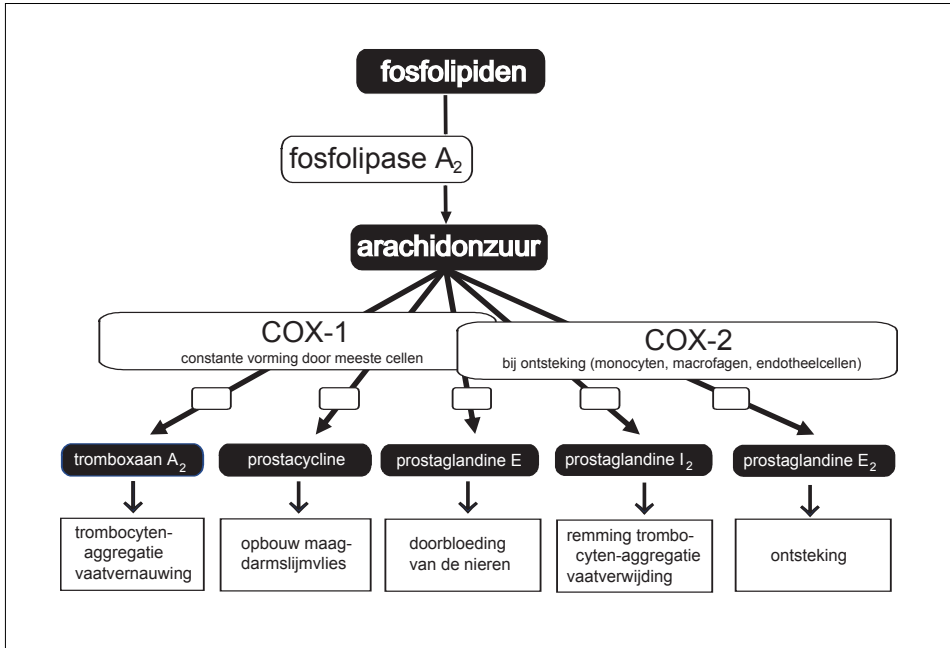
Pijnstillers/ontstekingsremmers

Er zijn veel soorten pijnstillende, ontstekingsremmende medicijnen. Aspirine is een bekend voorbeeld. Het behoort tot de zgn. prostaglandinesynthetiserende middelen (PSRs), een groep geneesmiddelen die bijwerkingen kan hebben op de darmen.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen oude PSRs die zowel het enzym cyclo-oxygenase-1 als cyclo-oxygenase-2 remmen (afgekort cox-1 en cox-2) en de moderne PSRs die alleen cox-2 remmen (zgn. selectieve cox-2 remmers of *coxibs*).

- tromboxaan A₂: geeft aggregatie (klontering) van trombocyten (bloedplaatjes) en vaatvernauwing
- prostacycline: bouwt maagslijmvlies op
- prostaglandine E: versterkt de doorbloeding van de nieren

Cox-2 wordt vooral gevormd door cellen die bij ontstekingen zijn betrokken zoals monocyten, macrofagen en endotheelcellen (de binnenste cellen van bloedvaten).



Figuur 3. Schema van het ontstaan van ontsteking en het niveau waarop remmers van de prostaglandinesynthese hun effect uitoefenen; de blokjes zonder tekst stellen andere, niet nader genoemde enzymen voor

PSRs worden vaak NSAIDs genoemd, een afkorting van de Engelse naam Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, ontstekingsremmende geneesmiddelen die niet behoren tot de groep steroiden, waarmee in dit geval alleen bijnierschors hormonen worden bedoeld. Er zijn verschillende groepen geneesmiddelen die feitelijk een NSAID zijn maar in de praktijk verstaat men hier alleen de PSRs onder die zowel cox-1 als cox-2 remmen. Wat de PSRs betreft, spreekt men dus van NSAIDs (remmen cox-1 en cox-2) en coxibs (remmen alleen cox-2).

Cox-2 maakt uit het arachidonzuur o.a.:

- prostaglandine E₂ (PGE₂): geeft ontsteking
- prostaglandine I₂ (PGI₂): remt de aggregatie van bloedplaatjes en geeft vaatverwijding
- prostaglandinen die een rol spelen bij het compenseren van een verminderde nierfunctie

Tabel 5 laat namen (geen merknamen) zien van enkele PSRs, ingedeeld naar welk cox-enzym ze remmen.^{1,2}

Tabel 5. Voorbeelden van pijnstillers/ontstekingsremmers die de synthese van prostaglandinen remmen, ingedeeld op basis van remming van cox-1 en/of cox-2 (zie tekst).

Figuur 3 toont hoe ontstekingsverschijnselen ontstaan en waar PSRs aangrijpen. Als een cel stukgaat komt er uit de membraan, die bestaat uit fosfolipiden, de stof arachidonzuur vrij. Arachidonzuur wordt dan door o.a. de enzymen cox-1 of cox-2 omgezet in andere stoffen.

remming van		
cox-1 en cox-2	vooral cox-2	selectief cox-2
acetylsalicylzuur	diclofenac	rofecoxib ³
indomethacine ¹	meloxicam	celecoxib
ibuprofen	nabumeton	valdecoxib ³
naproxen		etoricoxib
piroxicam		
tenoxicam		<i>niet in Nederland:</i>
tiaprofeenzuur ²		lumiracoxib
		parecoxib

Cox-1, dat door de meeste lichaamscellen onder normale omstandigheden voortdurend wordt gemaakt, maakt uit arachidonzuur stoffen zoals:

¹ kan IC-afwijkingen geven in de blaas van de rat
² kan IC-achtige blaasproblemen veroorzaken bij de mens
³ uit de handel genomen door de fabrikanten

Voor ontstekingsremming is alleen remming van cox-2 nodig. De NSAIDs remmen, zoals gezegd, zowel cox-2 als cox-1. Naast de gewenste remming van de ontsteking door cox-2 remming treden er daarom ook ongewenste effecten (bijwerkingen) op door de cox-1 remming zoals remming van de aggregatie van bloedplaatjes en remming van de opbouw van het maagslijmvlies. Het gevolg is een gestoorde bloedstelping en een vergrote kans op beschadiging van maagdarmslijmvlies zoals erosies (oppervlakkige beschadigingen) of ulcera (zweren). Deze combinatie van effecten (beschadiging van slijmvlies en gestoorde bloedstelping) is buitengewoon ongelukkig en de oorzaak van maagdarmbloedingen.

Op basis van getallen uit de USA³ is de schatting dat er in Nederland jaarlijks 600-800 dodelijke maagdarmbloedingen voorkomen door het gebruik van NSAIDs. Het is van belang hierbij te benadrukken dat 1/6 deel van de bloedingen uit andere darmgedeelten dan de maag komt. Remming van de maagzuurproductie met zgn. protonpompremmers (bv. omeprazol) geven wel een redelijke bescherming tegen maagbloedingen maar niet tegen die uit andere darmgedeelten.

De nieuwe, selectieve cox-2 remmers (coxibs) geven *niet* de ongewenste cox-1 remming en daardoor meer dan de helft minder maagdarmbloedingen dan NSAIDs.⁴⁻¹¹

Bijwerkingen

Helaas geven de coxibs, evenals de NSAIDs, soms verhoging van de bloeddruk, afname van de nierfunctie, vasthouden van vocht (dikke enkels) en verstopping. Deze effecten kunnen per persoon en per geneesmiddel sterk verschillen.

Risico op trombo-embolische complicaties

Coxibs zijn in 2004 ongunstig in het nieuws gekomen omdat toen duidelijk werd dat ze het risico op trombo-embolische complicaties, zoals hart- en herseninfarcten en TIA's, iets verhogen. Dit heeft waarschijnlijk te maken met een verstoring van het evenwicht tussen de effecten van tromboxaan A₂ en PGI₂. Tromboxaan A₂ en PGI₂ hebben namelijk een tegengesteld effect op de aggregatie van bloedplaatjes en op de diameter van bloedvaatjes. Coxibs remmen PGI₂ maar tromboxaan A₂ niet. Hierdoor neemt de aggregatie van bloedplaatjes toe en de diameter van bloedvaatjes af. Het gevolg is een verminderde doorbloeding, al dan niet met trombose, met als gevolg zuurstoftekort en mogelijk afsterven van weefsel (infarct).

Na het nieuws over de verhoogde kans op infarcten door coxibs zijn veel mensen weer de NSAIDs gaan gebruiken. In tegenstelling tot wat velen altijd dachten, geven de NSAIDs ondanks remming van cox-1 geen

bescherming tegen hart- en vaatziekten. Onlangs is zelfs gebleken dat de NSAIDs ook een verhoogd risico geven op hart- en vaatproblemen, vergelijkbaar met dat van de coxibs. Hoewel de huidige studies elkaar soms tegenspreken, lijkt het er wel op dat het risico op hart- en vaatproblemen vooral aanwezig is als de NSAIDs/coxibs *dagelijks* over een *langere periode* in de *hoogste dosering* worden gebruikt. Meer gegevens over het werkelijke risico van de verschillende NSAIDs en coxibs zullen over enige tijd bekend worden omdat er een aantal grote studies lopen waarbij met name wordt gelet op de risico's op hart- en vaatproblemen.

Lage dosis "aspirine"

Bij de behandeling van hartvaatziekten (hartinfarct, herseninfarct, TIA) is het zinvol om de aggregatie van bloedplaatjes (een cox-1 effect) te remmen met een lage dosis "aspirine", ook wel "kinderaspirine" genoemd. De achtergrond van het feit dat "kinderaspirine" wel beschermt tegen hart- en vaatproblemen en de NSAIDs/coxibs niet, zit in de verhouding waarin deze middelen in een bepaalde dosis cox-1 en cox-2 remmen. Remming van cox-1 geeft minder tromboxaan A₂ en remming van cox-2 minder PGI₂. Dit is essentieel omdat, zoals eerder werd uiteengezet, tromboxaan A₂ en PGI₂ een tegengesteld effect op de aggregatie van bloedplaatjes en de diameter van bloedvaatjes hebben.

NSAIDs remmen zowel tromboxaan A₂ als PGI₂, de laatste waarschijnlijk sterker dan de eerste met als netto-effect toename van de aggregatie van bloedplaatjes en vaatvernauwing. Dit is de oorzaak van het verhoogde risico op infarcten en TIA's.

"Kinderaspirine" remt alleen tromboxaan A₂ en geeft dus bescherming tegen trombose door de vaatverwijding en de remming van de aggregatie van bloedplaatjes. Een hogere dosis aspirine zoals wordt gebruikt tegen pijn en ontsteking (bv. 500 mg aspirine of 600 mg carbasalaatcalcium) geeft geen bescherming tegen hart- en vaatproblemen omdat door deze hogere dosis ook PGI₂ wordt geremd met vergelijkbare gevolgen als hierboven voor de NSAIDs werd beschreven.

Coxibs remmen tromboxaan A₂ niet maar alleen PGI₂. Dit geeft dezelfde risico's op trombo-embolische complicaties als door NSAIDs door toename van de aggregatie van bloedplaatjes en vaatvernauwing.

NSAIDs, coxibs en de combinatie met lage dosis "aspirine"

Het lijkt een logische stap om te proberen om het ongunstige effect van de NSAIDs en coxibs tegen te gaan door tegelijk een lage dosis "aspirine" er bij te nemen. De laagst gebruikte dosis carbasalaatcalcium

voor dit doel is 38 mg per dag en deze dosis geeft niet of nauwelijks verhoging van het risico op maagdarmlaedingen. Bij een hogere dosis neemt dit risico echter dosisafhankelijk toe.

Het probleem is echter dat de meeste NSAIDs (waarschijnlijk met uitzondering van diclofenac) de werking van aspirine blokkeren.¹³ Dit komt omdat aspirine en NSAIDs hun effecten op een verschillende plaats in het cox-1 enzym geven. Verder is het van belang dat aspirine de productie van tromboxaan A₂ in bloedplaatjes *blijvend* onmogelijk maakt gedurende het leven van een bloedplaatje (7 dagen) terwijl NSAIDs dat *minder* en ook slechts *tijdelijk* doen. Een NSAID in het cox-1 enzym blokkeert de toegang van aspirine tot de plaats van zijn werking. Coxibs hebben dit blokkerende effect niet omdat ze sowieso niet passen in het enzym cox-1, de reden dat ze cox-1 niet remmen.

Coxibs kunnen daarom zonnodig worden gecombineerd met een lage dosis "aspirine" in tegenstelling tot de meeste NSAIDs die een lage dosis aspirine onwerkzaam maken.

Andere voordelen van coxibs

Sommige mensen krijgen "astma" aanvallen of galbulten door het gebruik van aspirine of andere NSAIDs. Zij kunnen daardoor deze middelen niet gebruiken. Coxibs daarentegen kunnen vrijwel altijd zonder deze problemen worden gebruikt in het geval van "astma" en vaak ook bij galbulten door NSAIDs. Dit ondanks dat de bijsluiterteksten hier toch tegen waarschuwen.

Een ander aan het licht gekomen gunstig effect van coxibs is de verkleining van de kans op darmkanker met ongeveer de helft.

Hoeveel kost het?

Coxibs zijn duurder dan de NSAIDs maar de verschillen vallen weg als de extra kosten worden meegeteld voor geneesmiddelen om de maag te beschermen en de ziekenhuiskosten bij bloedingen.¹² Maar veel belangrijker is dat de kans op ernstige of dodelijke bijwerkingen van coxibs kleiner zijn dan van de NSAIDs.

Conclusie

De conclusie is dat de ontstekingsremmende pijnstillers (NSAIDs en coxibs) minder veilig zijn voor hart- en bloedvaten dan voorheen werd aangenomen. NSAIDs en coxibs moeten dus bij voorkeur niet worden gebruikt door mensen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Mogelijk geldt dit ook voor vrouwen die de pil slikken.

Als pijnstilling nodig is, is paracetamol de veiligste oplossing. Als dit onvoldoende helpt of ontstekings-

remming ook nodig is, komen NSAIDs en coxibs in aanmerking. Zo mogelijk moet het gebruik worden beperkt, bv. door ze alleen te gebruiken als aanvulling op paracetamol, liefst niet elke dag en in de laagst haalbare dosis. Op deze manier wordt het risico teruggebracht tot een acceptabel niveau.

Op grond van de huidige informatie zijn de coxibs de veiligste keus omdat de kans op ernstige maagdarmproblemen meer dan de helft kleiner is dan bij de NSAIDs en de overige bijwerkingen en risico's vergelijkbaar zijn.

Het is ironisch en triest dat de coxibs alleen op recept zijn te verkrijgen, terwijl veel NSAIDs vrij te koop zijn en dagelijks worden aanbevolen in tv-reclames.

Literatuur

1. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, e.a. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7563-8.
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
4. Greenberg HE, Gottesdiener K, Huntington M, e.a. A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1509-15.
5. Laine L, Harper S, Simon T, e.a. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
6. Hawkey C, Laine L, Simon T, e.a. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
7. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, e.a. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1921-8.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, e.a. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
9. Laine L, Connors LG, Reicin A, e.a. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124: 288-92.
10. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, e.a. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-30.
11. Layton D, Heeley E, Hughes K, e.a. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology* 2003;42:622-31.
12. Russo P, Capone A, Attanasio E, e.a. Pharmacoutilization and costs of osteoarthritis: changes induced by the introduction of a cyclooxygenase-2 inhibitor into clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:879-87.
13. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, e.a. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345: 1809-17.