



FARMACODYNAMIEK

BRAINFEED

BASALE CONCEPTEN

- Farmacokinetiek
 - Wat doet het lichaam met het geneesmiddel?
- Farmacodynamiek
 - Wat doet het geneesmiddel met het lichaam?
 - Werkingsmechanisme

BASALE CONCEPTEN

- Bespreking farmacodynamiek aan de hand van:
 - Soorten werkingsmechanismen
 - Dosis-responsrelaties
 - Vignetten
 - Met focus op de klinische consequenties van het werkingsmechanisme

EEN GREEP UIT DE OPTIES

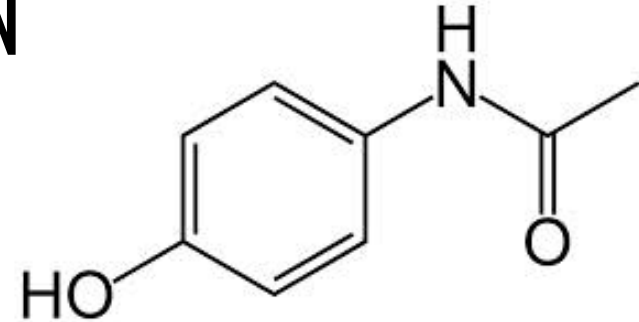
- Receptorbezetting: agonisme en antagonisme
 - Bijv. opiaten, betablokkers
- Ionkanaalblokkade
 - Bijv. lokaal anesthetica, anti-epileptica
- Enzymremming
 - Bijv. NSAIDs

EEN GREEP UIT DE OPTIES

- Eiwitbinding
 - Monoklonale antilichamen (mAb's, -mab)
 - Bijv. TNF-alfa antagonisten
 - CD-antigenblokkade, bijv. rituximab
- Beïnvloeding gentranscriptie en eiwitproductie
 - Bijv. corticosteroiden

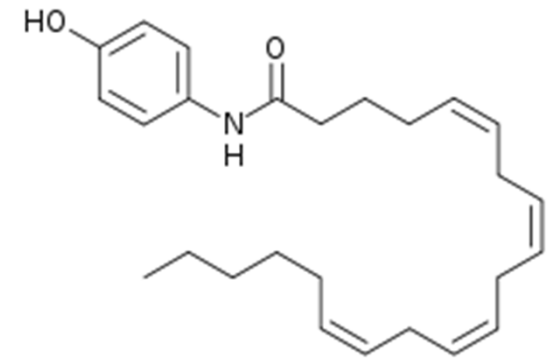
VOORDAT WE DE DIEPTE IN GAAN

- Bescheidenheid: paracetamol
- Werkingsmechanisme?
- Geen NSAID?!
- Beiden antipyretisch
- Beiden analgetisch
- Maar paracetamol niet anti-inflammatoir

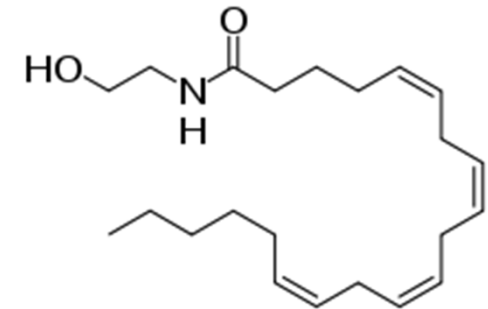


PARACETAMOL

- Hypothese: waarom niet inflammatoir?
 - Peroxideconcentratie bij inflammatie hoog
 - Paracetamol wordt geoxideerd
 - Geoxideerd paracetamol is onwerkzaam
- Hypothese: analgetisch werkingsmechanisme
 - Metabolisme paracetamol tot AM404
 - Minder neuronale opname anandamide
 - Endogeen cannabinoïd
 - Remming activatie vanilloïd nociceptor



AM404



Anandamide

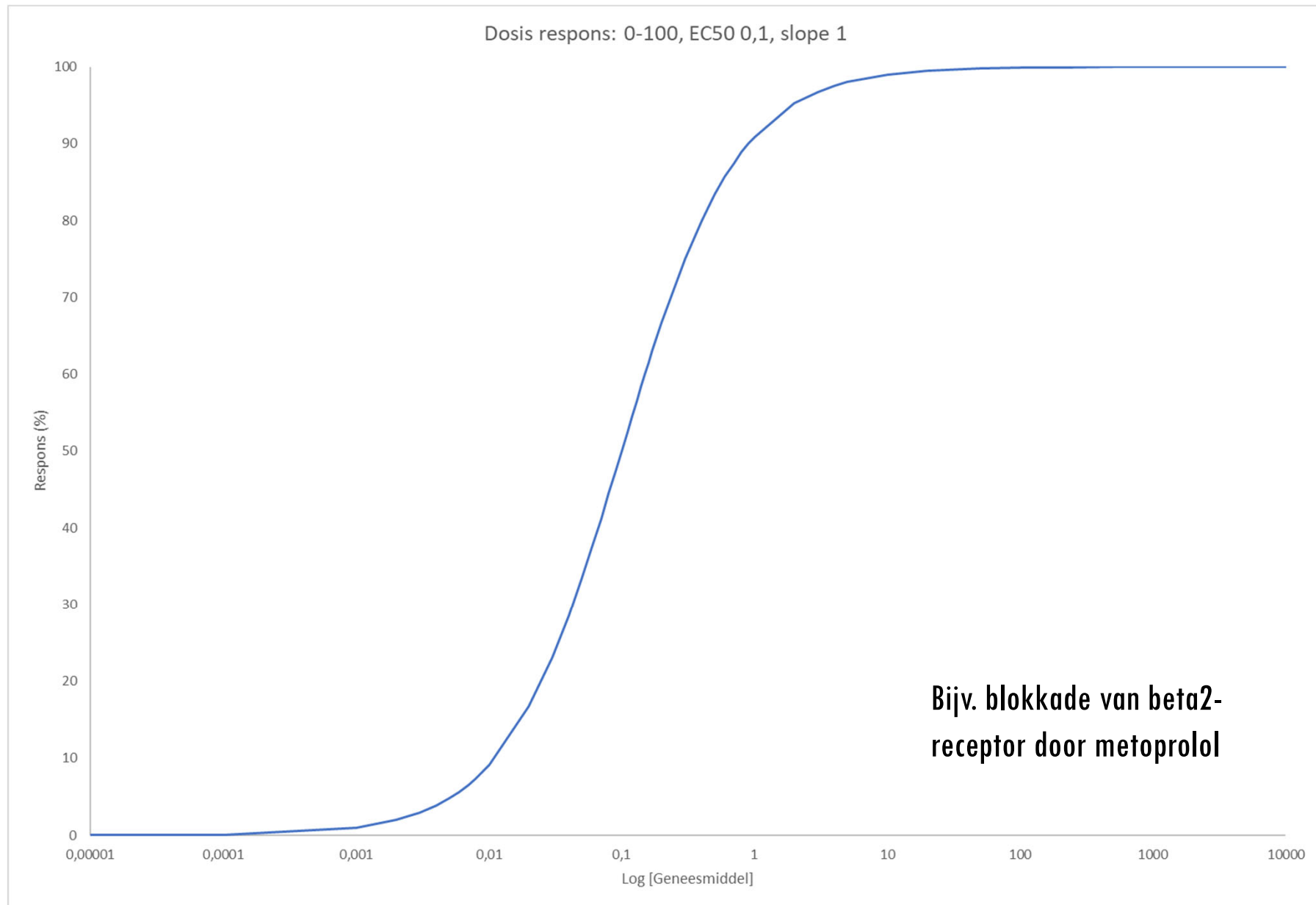
PARACETAMOL EN WERKINGSMECHANISME

- Meest voorgeschreven geneesmiddel
- ‘Effectief’ en ‘veilig’
- Werkingsmechanisme onzeker

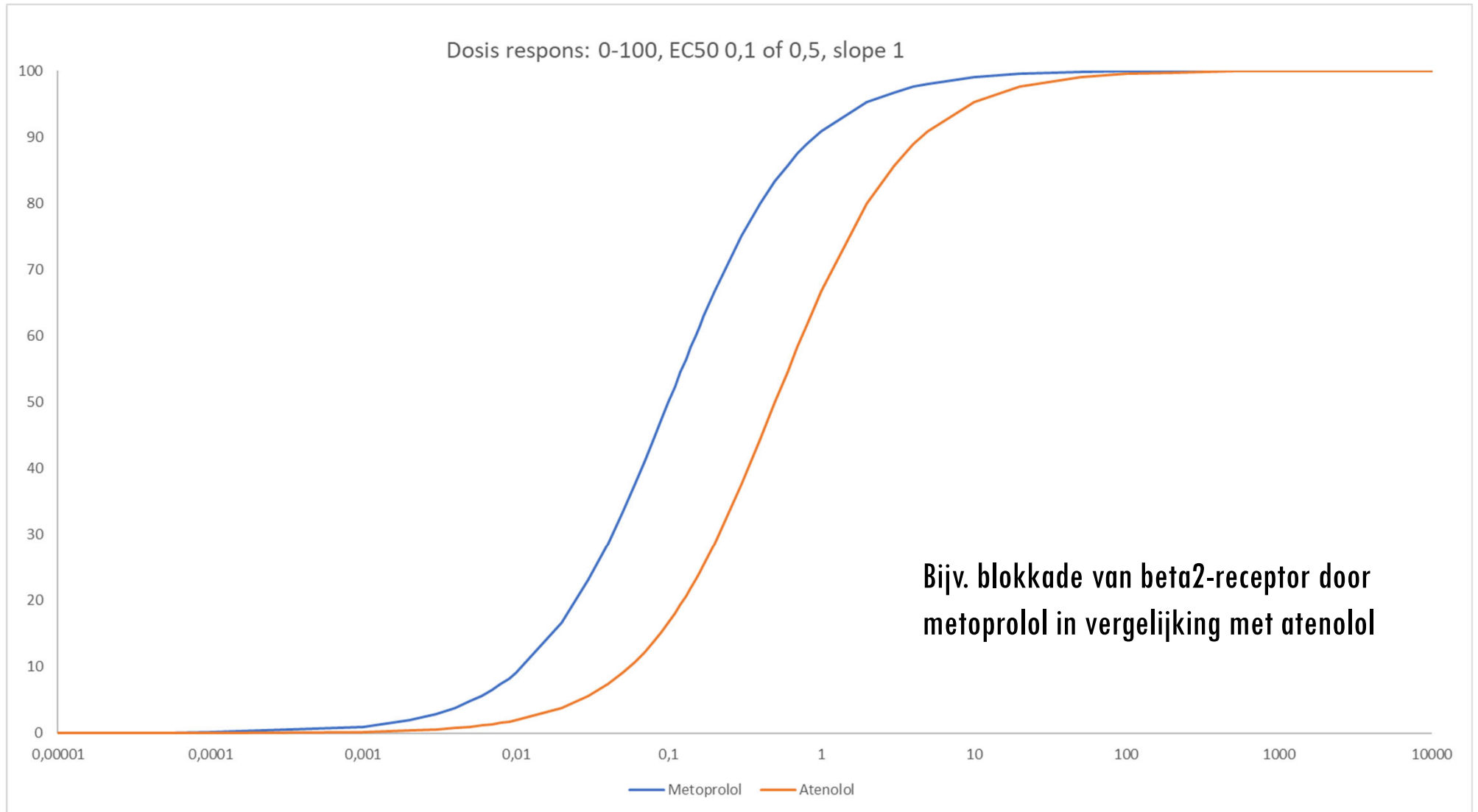
DOSIS-RESPONS RELATIES

- Zelden lineair
- Volgt een sigmoïdale relatie als dosis versus respons wordt geplot
- Hill-equation:
$$\text{Respons} = E_{\min} + \frac{(E_{\max} - E_{\min})}{[1 + (EC_{50}/C)^{\text{slope}}]}$$
- Laten we daar eens in detail naar kijken

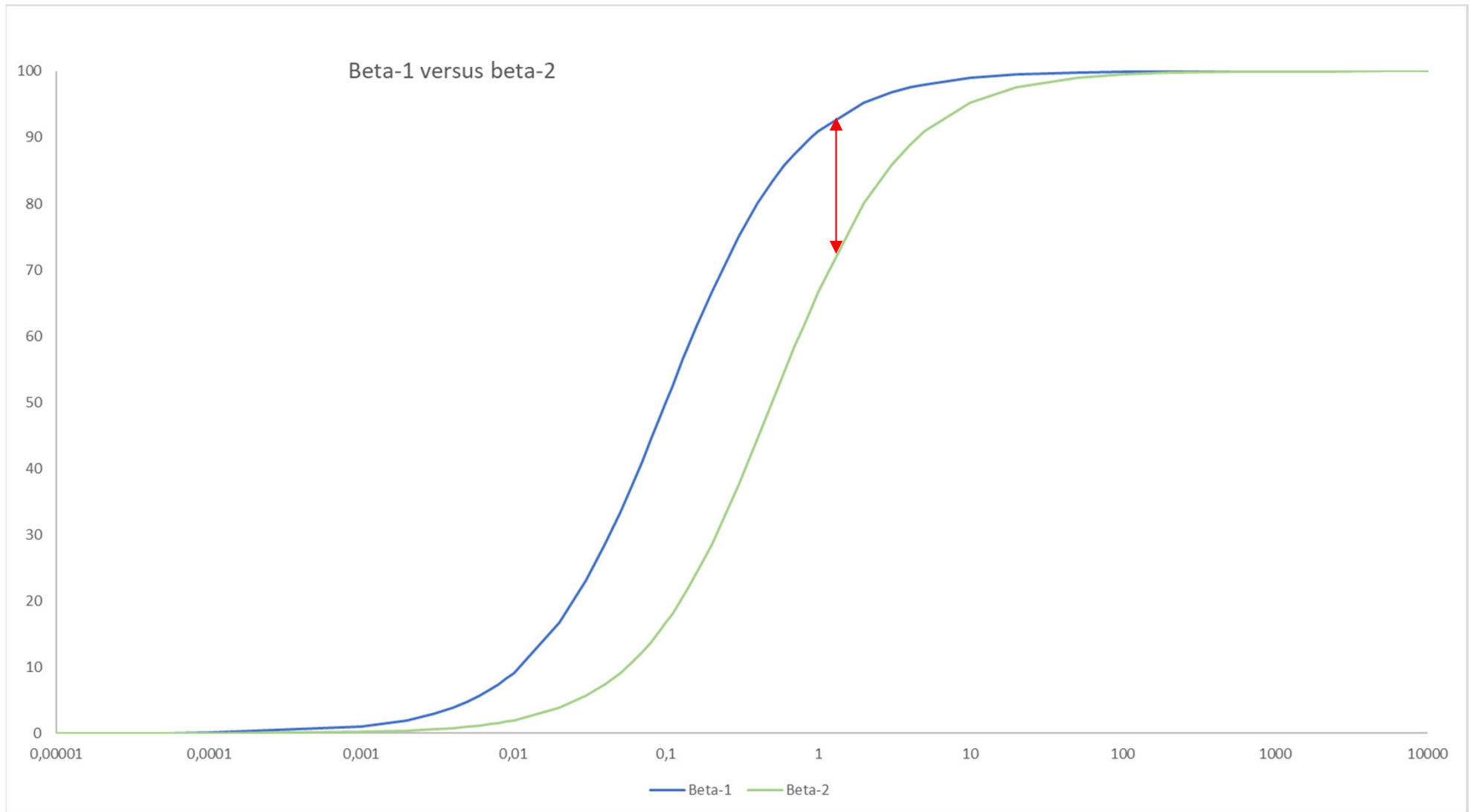
DOSIS-RESPONS RELATIES: CONCEPTUEEL



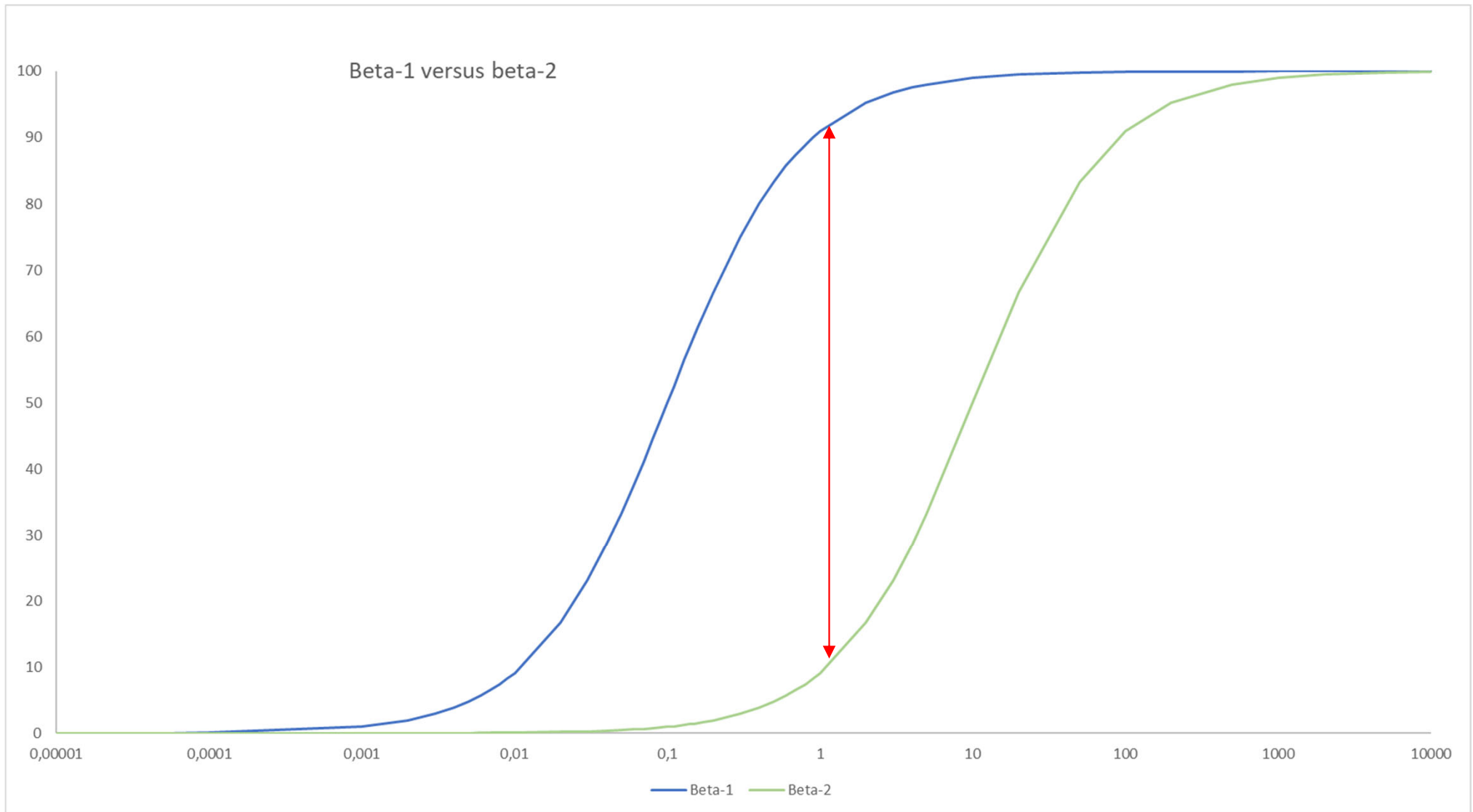
DOSIS-RESPONS RELATIES: POTENTIE



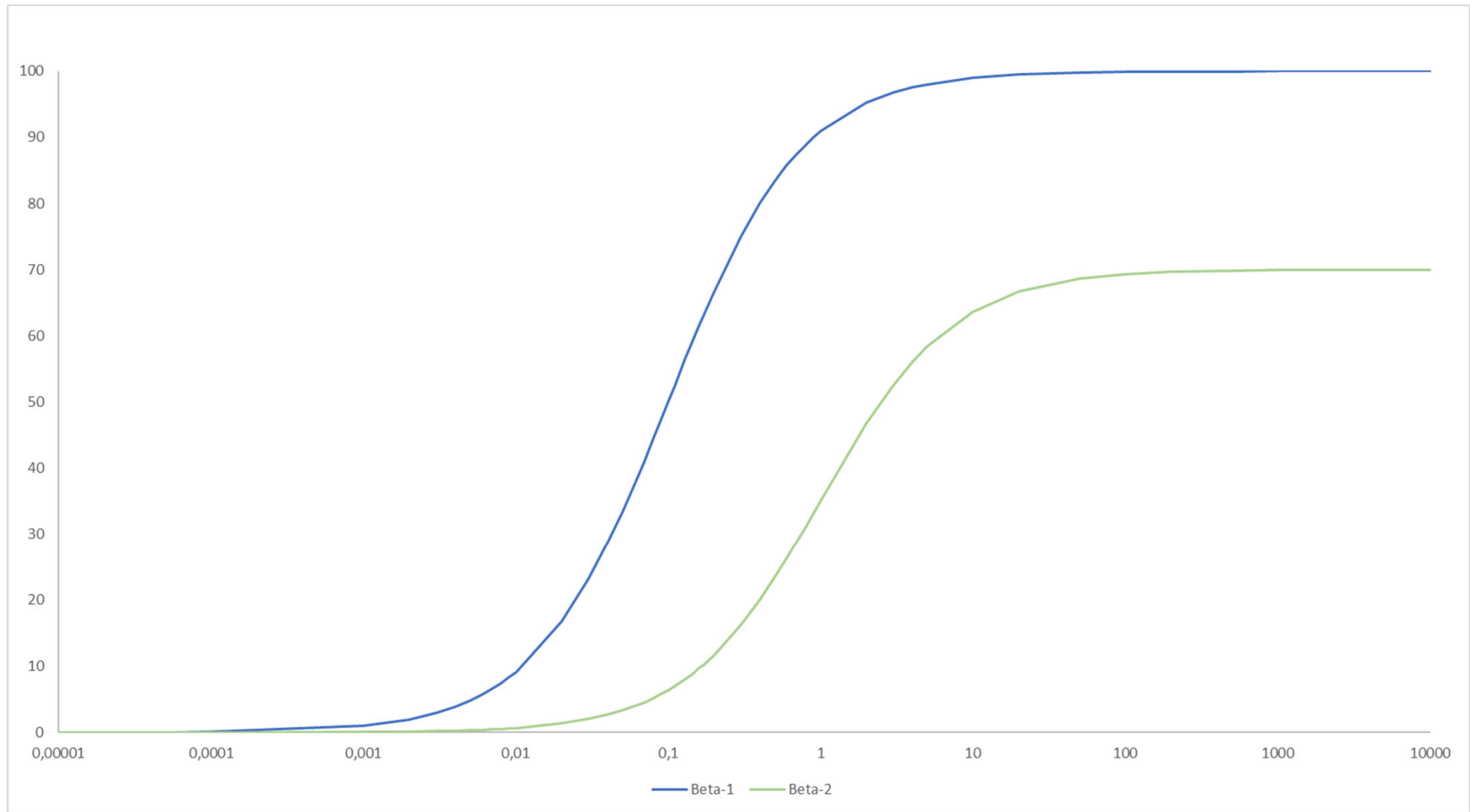
DOSIS-RESPONS RELATIES: SELECTIVITEIT



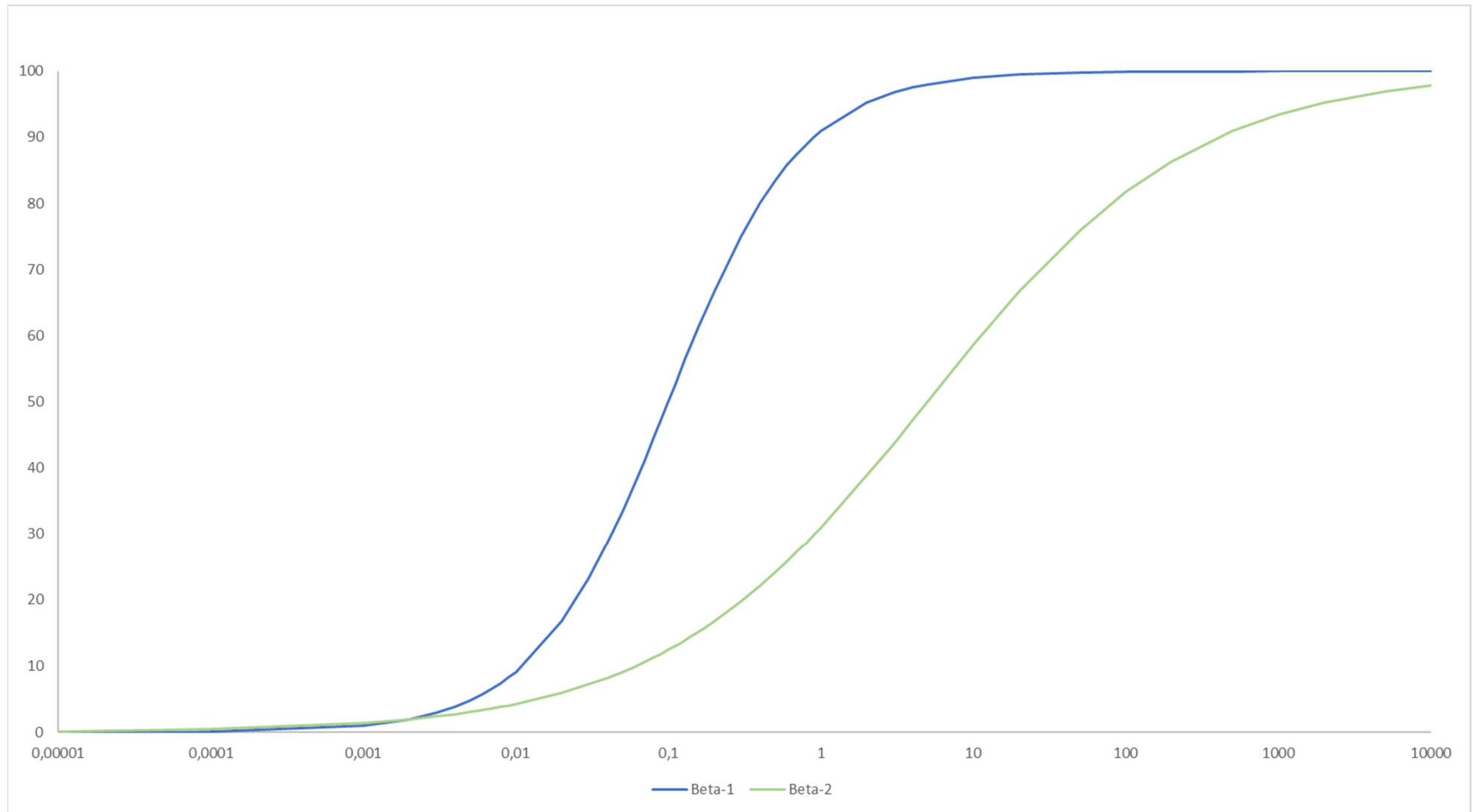
DOSIS-RESPONS RELATIES: SELECTIVITEIT



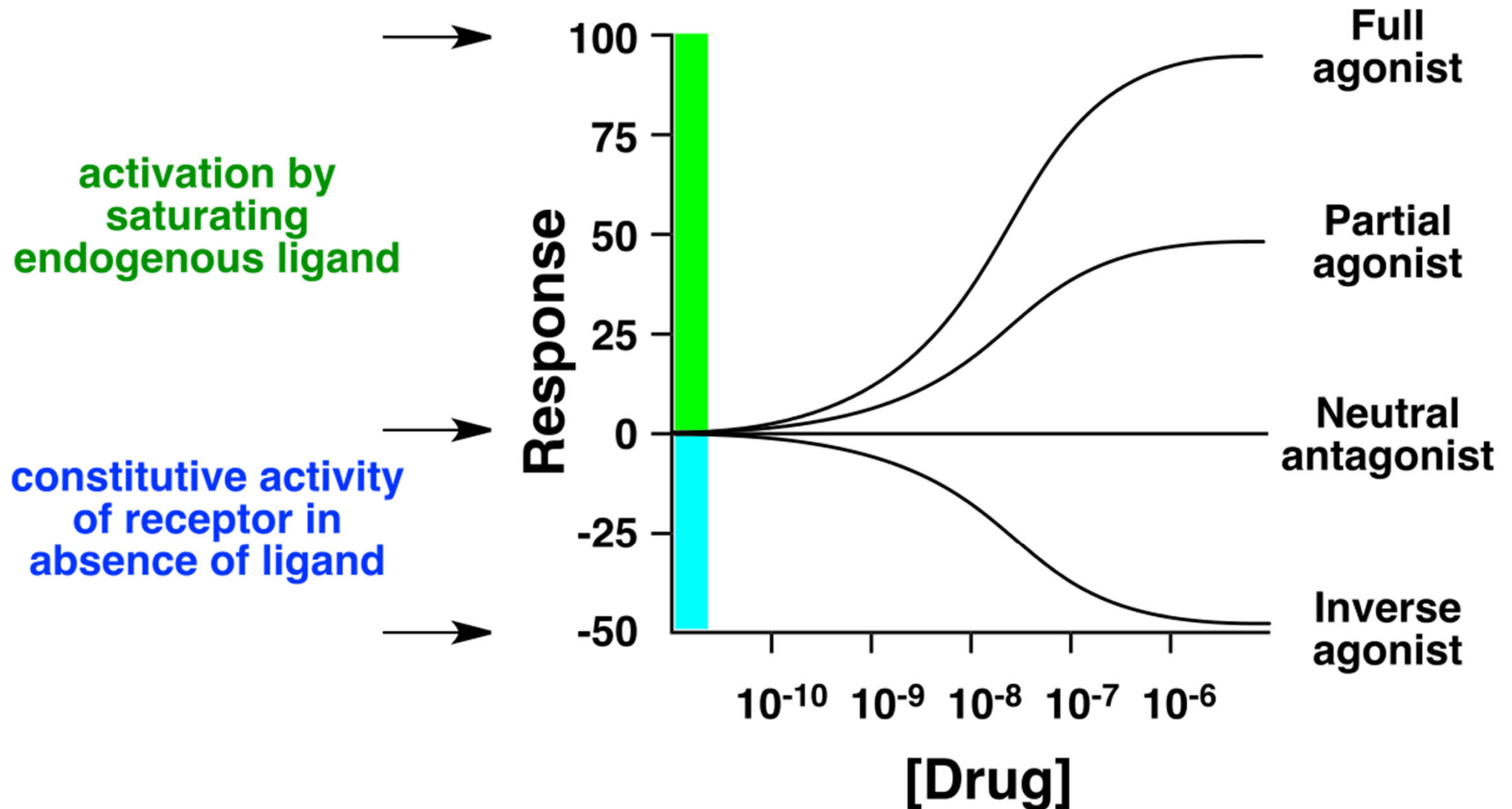
DOSIS-RESPONS RELATIES: POTENTIE 2.0



DOSIS-RESPONS RELATIE: SLOPE



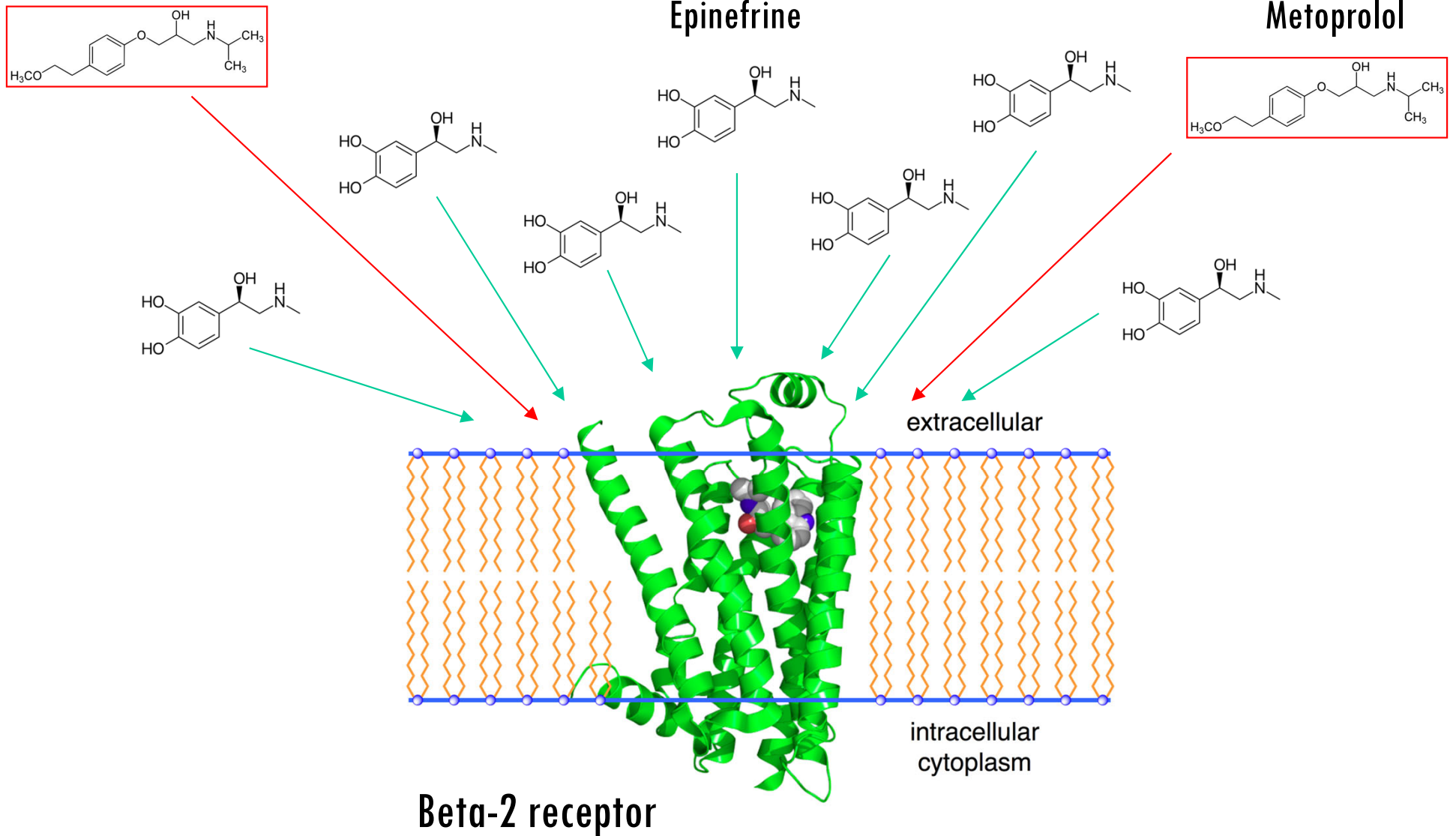
DOSIS-RESPONS RELATIE: AGONISTEN EN ANTAGONISTEN



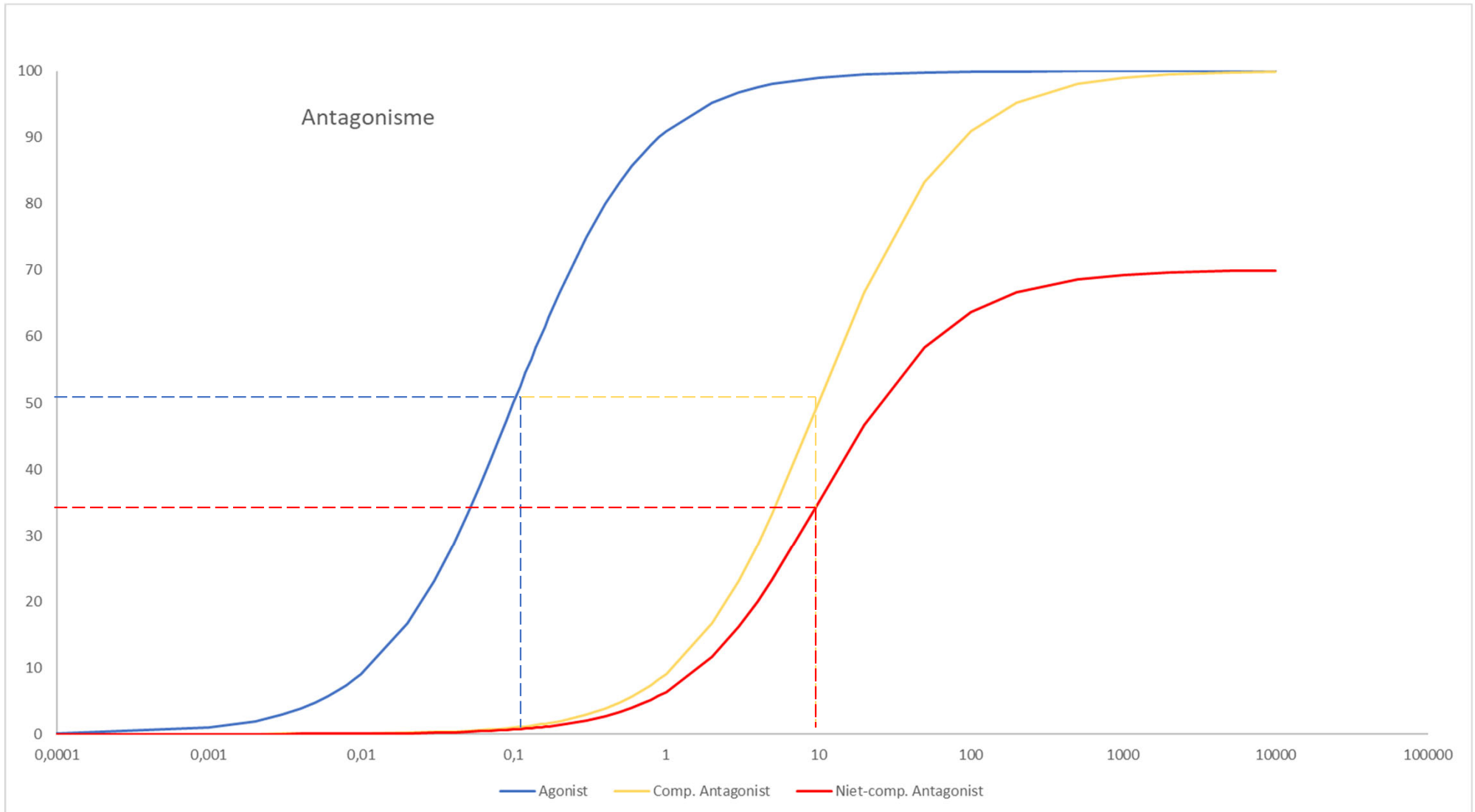
TERUG NAAR DE WERKINGSMECHANISMEN

- Receptorbezetting: agonisme en antagonisme
 - Bijv. opiaten, betablokkers
- Ionkanaalblokkade
 - Bijv. lokaal anesthetica, anti-epileptica
- Enzymremming
 - Bijv. NSAIDs

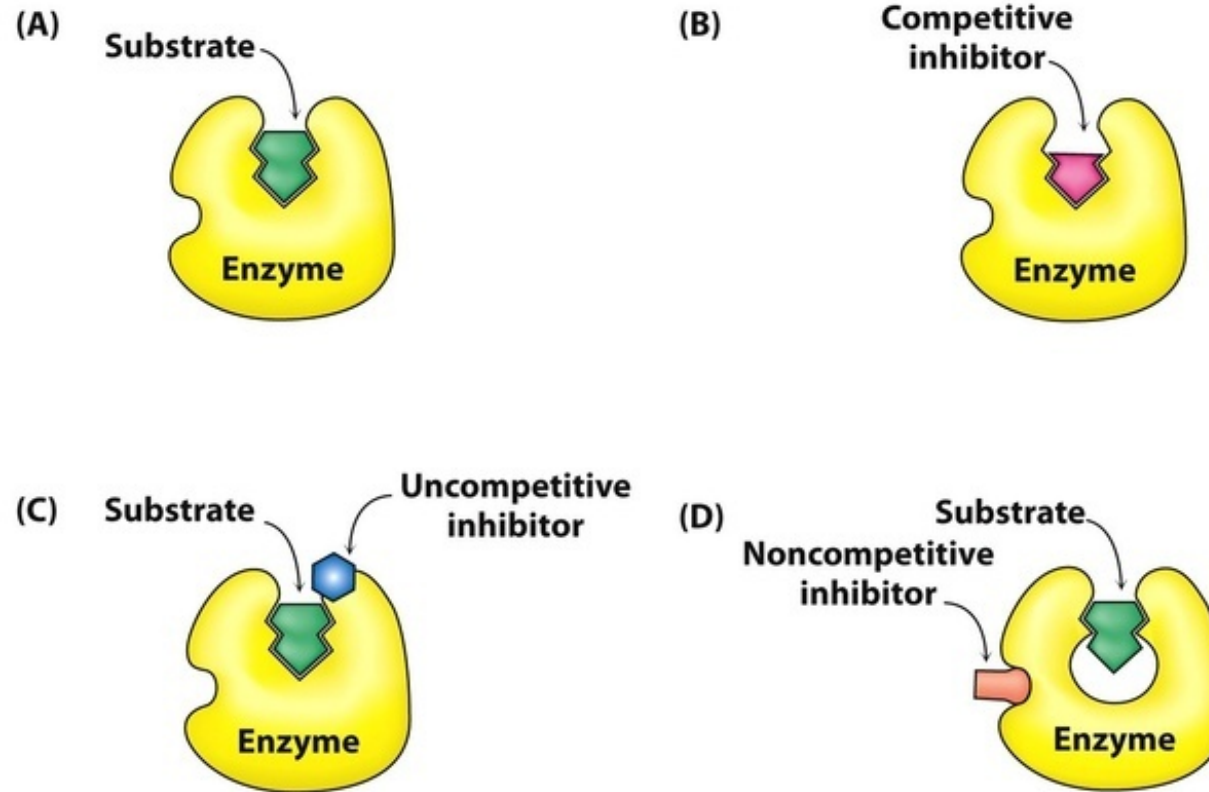
RECEPTORBINDING: AGONISME EN ANTAGONISME



DOSIS-RESPONS RELATIES: (NIET-)COMPETITIEF ANTAGONISME

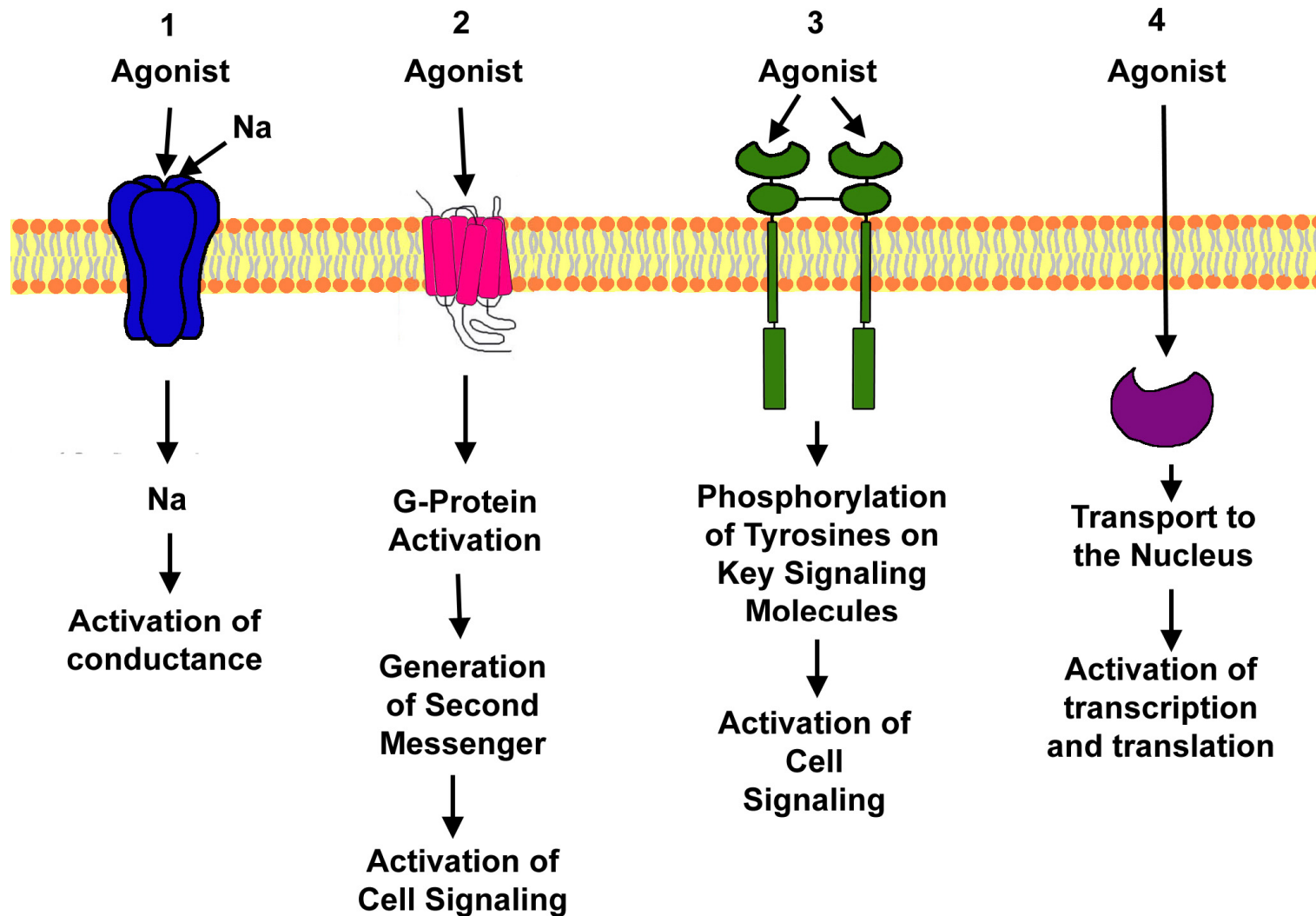


NIET-COMPETITIEF ANTAGONISME: VOORBEELD



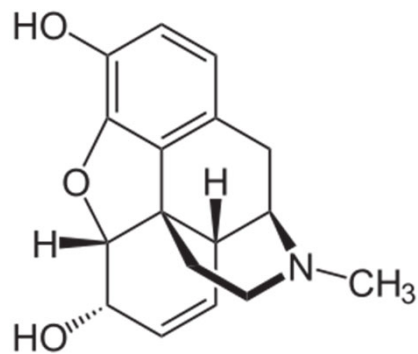
O_2 en CO_2 voor hemoglobine

RECEPTOR BINDING & 2ND MESSENGER SYSTEM

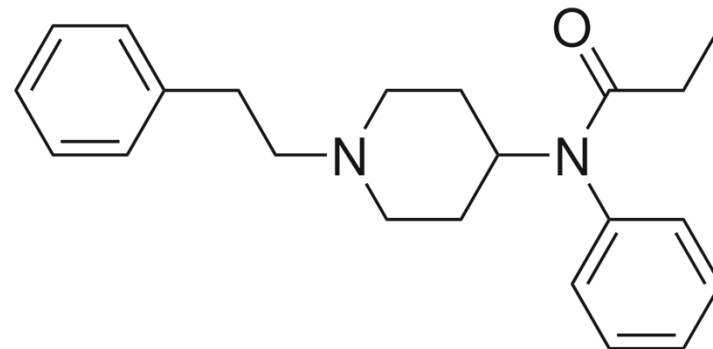


RECEPTORAGONISME EN -ANTAGONISME

- Een ander voorbeeld
- Opioiden
 - Opiaten: structureel gelijkend op morfine
 - Opioiden: grijpen aan op de opiatreceptoren, ook niet-morfine analoga



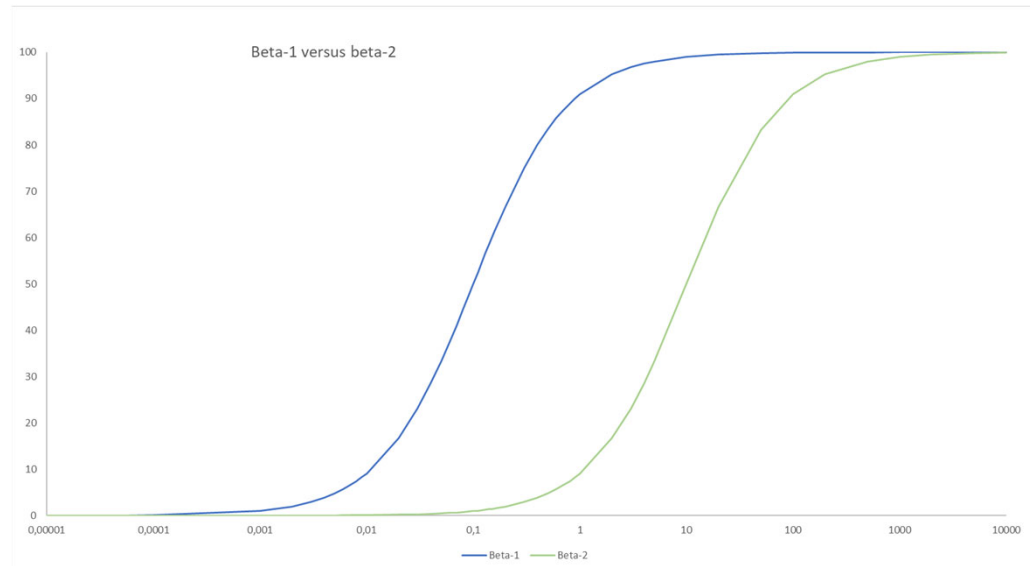
Morfine



Fentanyl

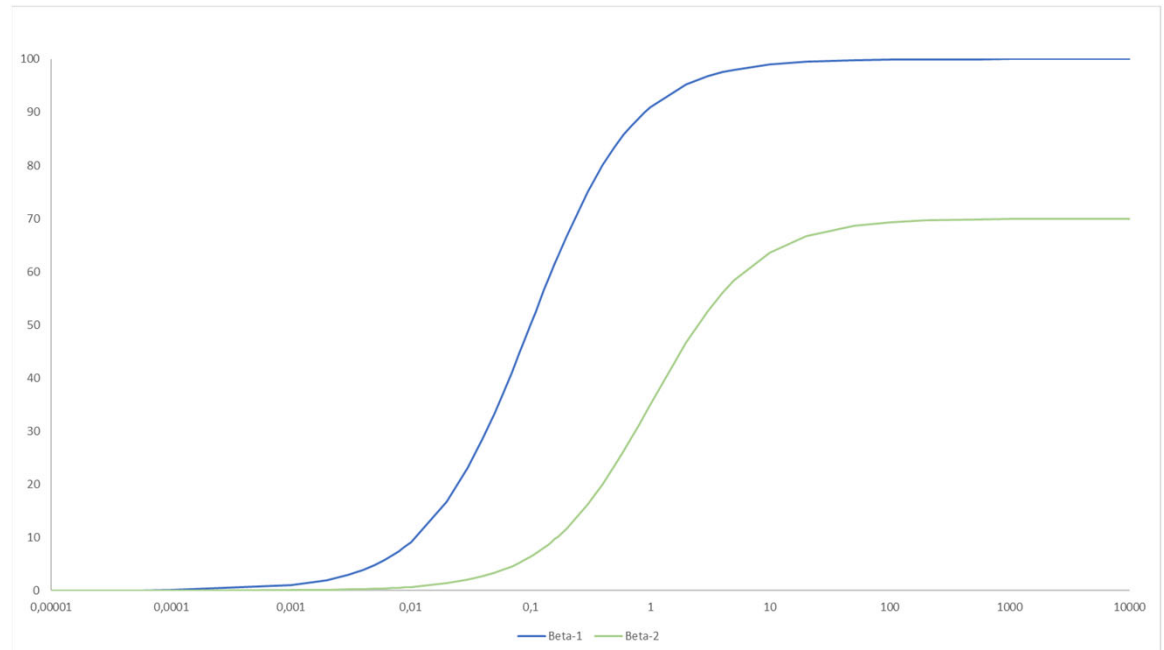
OPIOÏDE ANALGETICA

- Aangrijpingspunt opiaatreceptor
 - Mu-receptor → Analgesie, ademhalingsdepressie
 - Delta-receptor → Analgesie, ADR: afhankelijkheid, ademhalingsdepressie
 - Kappa-receptor → ADR: dysforie, sedatie, miose
- Potentie verschilt
- Partieel agonisten
 - Buprenorfine



OPIOÏDE ANALGETICA

- Partieel agonisten
 - Buprenorfine (Temgesic[®])
 - Plafond: geldt vooral voor ADR en minder voor maximale analgesie
 - Probleem: couperen buprenorfine
 - Grote mu-receptoraffiniteit
 - Moeilijk te antagoneren

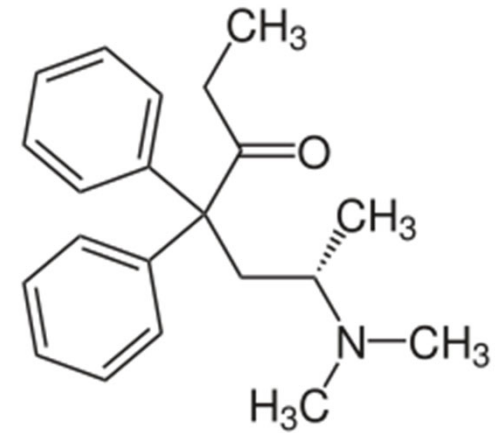


OPIOÏDE ANALGETICA

- Couperen opioïden
- Opiaatantagonisten
 - Naloxon, naltrexon
 - Korte halfwaardetijd: cave: terugkeer opiaateffect
 - Verlaging insulddrempel
 - Acute onthouding

OPIOÏDROTATIE

- Wat is opioïdrotatie?
- Methadon
 - Volle opiaatagonist
 - Variabele en onvoorspelbare orale absorptie
 - Lange en variabele halfwaardetijd
 - Cumulatierisico
 - Onvoorspelbaar effect
 - NMDA-receptorantagonist
 - Glutamaat-receptor
 - Wind-up fenomeen

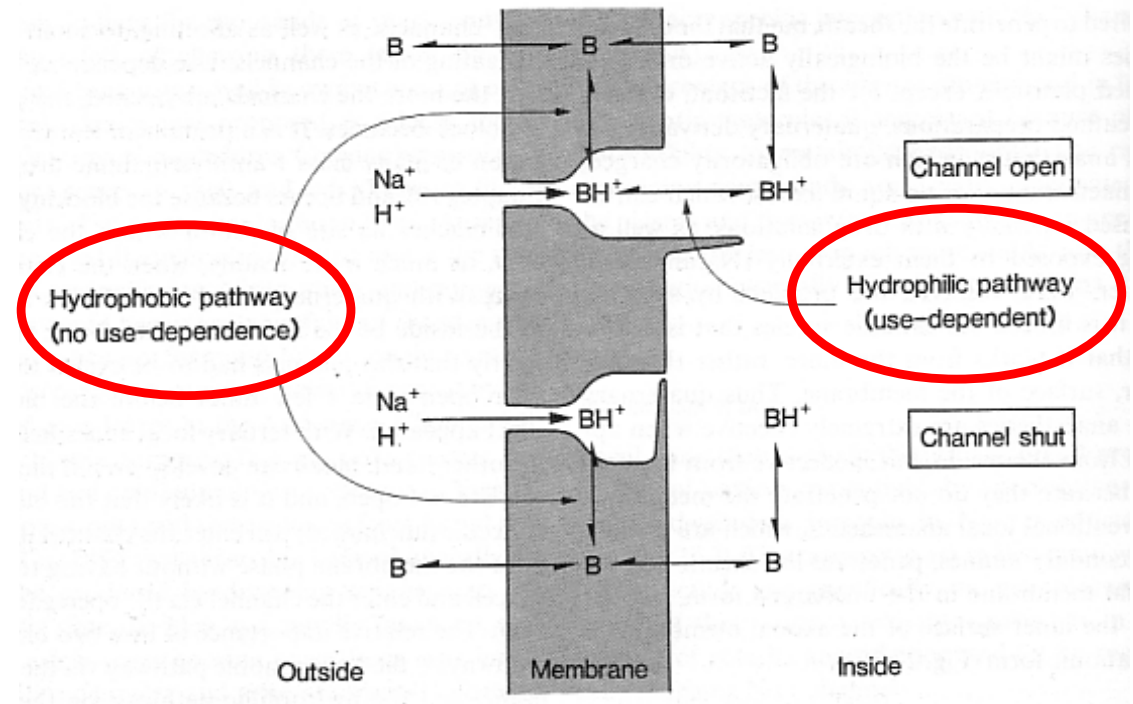
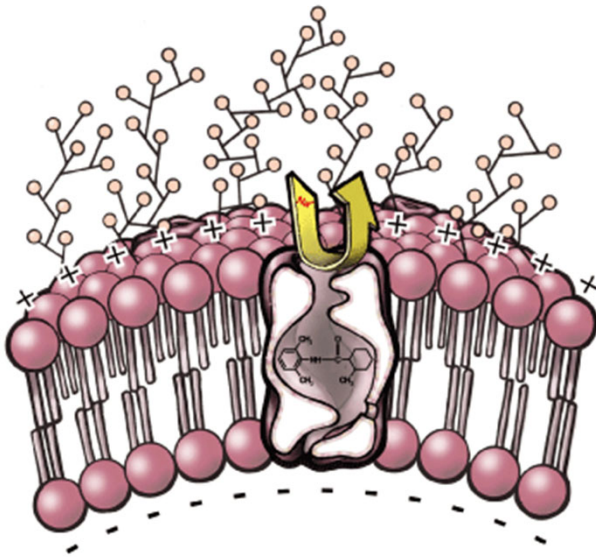


TERUG NAAR DE WERKINGSMECHANISMEN

- Receptorbezetting: agonisme en antagonisme
 - Bijv. opiaten, betablokkers
- Ionkanaalblokkade
 - Bijv. lokaal anesthetica, anti-epileptica
- Enzymremming
 - Bijv. NSAIDs

IONKANAALBLOKKADE

- Lokaal anaesthetica
- Natriumkanaalblokkade



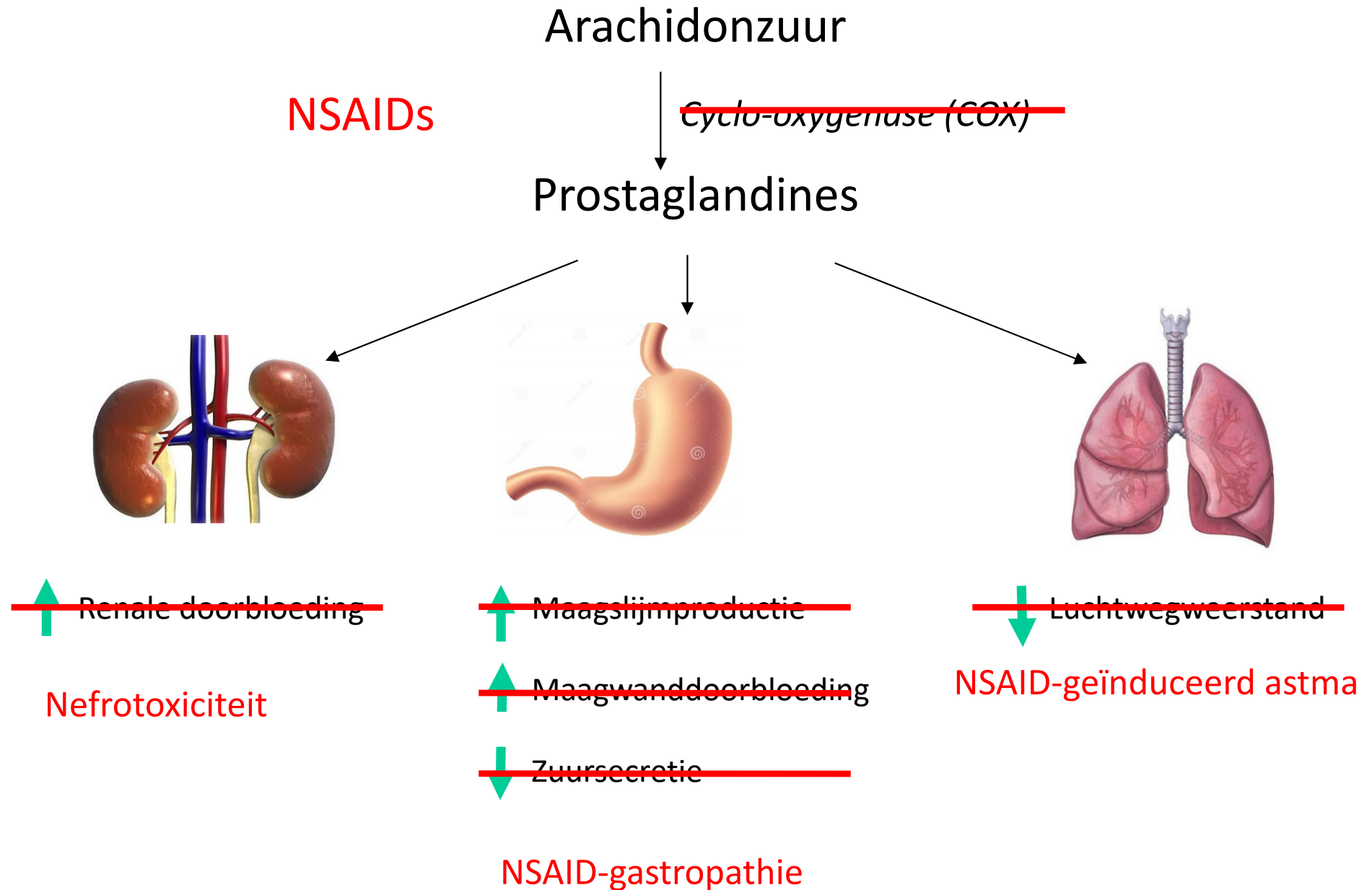
TERUG NAAR DE WERKINGSMECHANISMEN

- Receptorbezetting: agonisme en antagonisme
 - Bijv. opiaten, betablokkers
- Ionkanaalblokkade
 - Bijv. lokaal anesthetica, anti-epileptica
- Enzymremming
 - Bijv. NSAIDs

NSAIDS ONDERVERDELING

- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
- Indeling groep
 - Niet-selectieve NSAIDs (ibuprofen, naproxen, diclofenac, enz.)
 - Preferentiële NSAIDs (nabumeton, meloxicam)
 - COX-2-specifieke NSAIDs (etoricoxib, celecoxib, enz.)
- Indeling op Cyclo-oxygenase (COX) selectiviteit? Waarom?

MOA NSAIDS



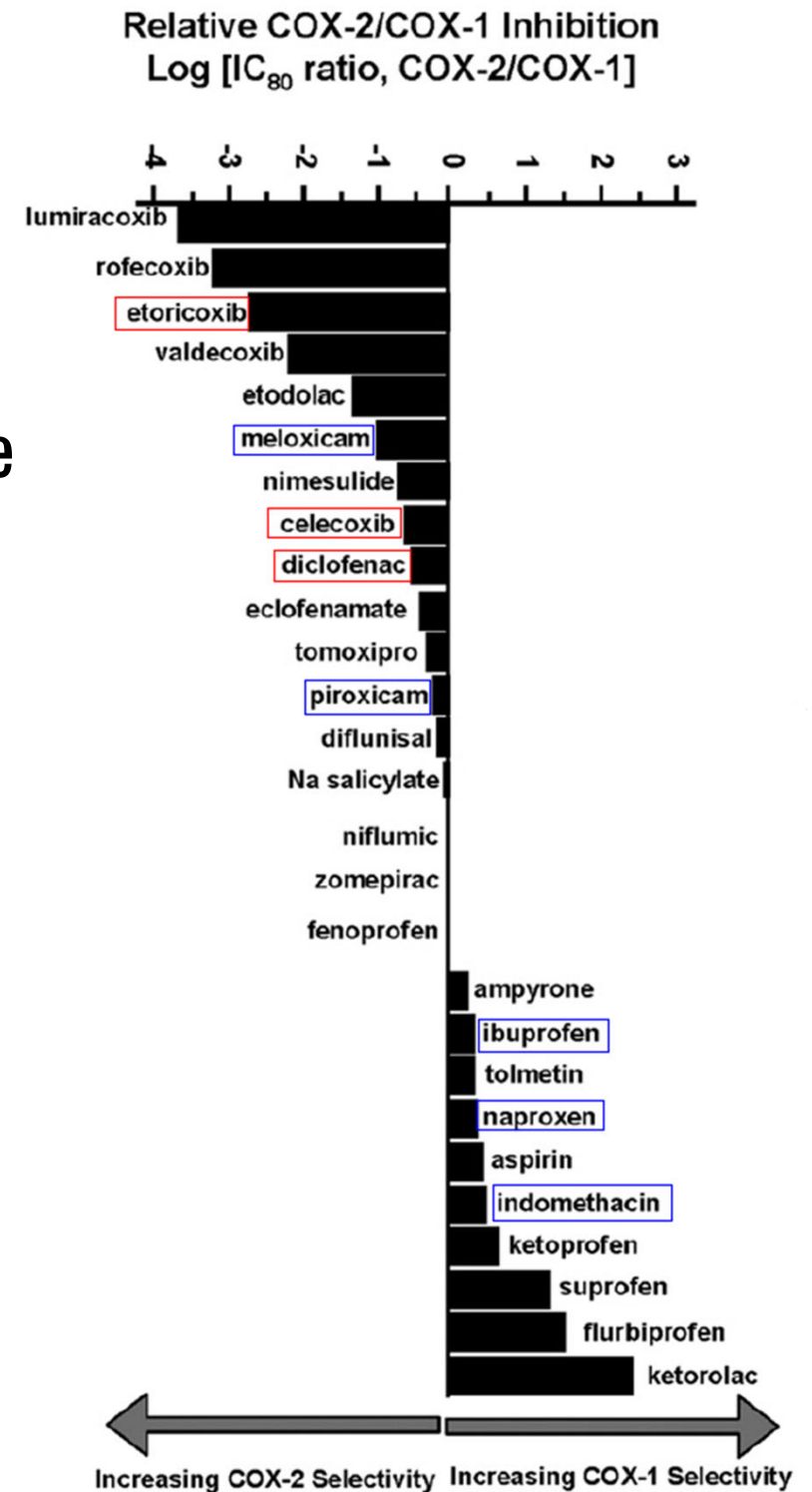
CYCLO-OXYGENASE POLYMORFISME

- Cyclo-oxygenase 1 (COX-1)
 - Altijd aanwezig/constitutief
 - Nier, maagdarmkanaal, plaatjes, vaatendotheel
 - Huishoudfuncties
 - Homeostase
- Cyclo-oxygenase-2 (COX-2)
 - Induceerbaar door inflammatoire prikkel
 - Zorgt voor inflammatoire respons

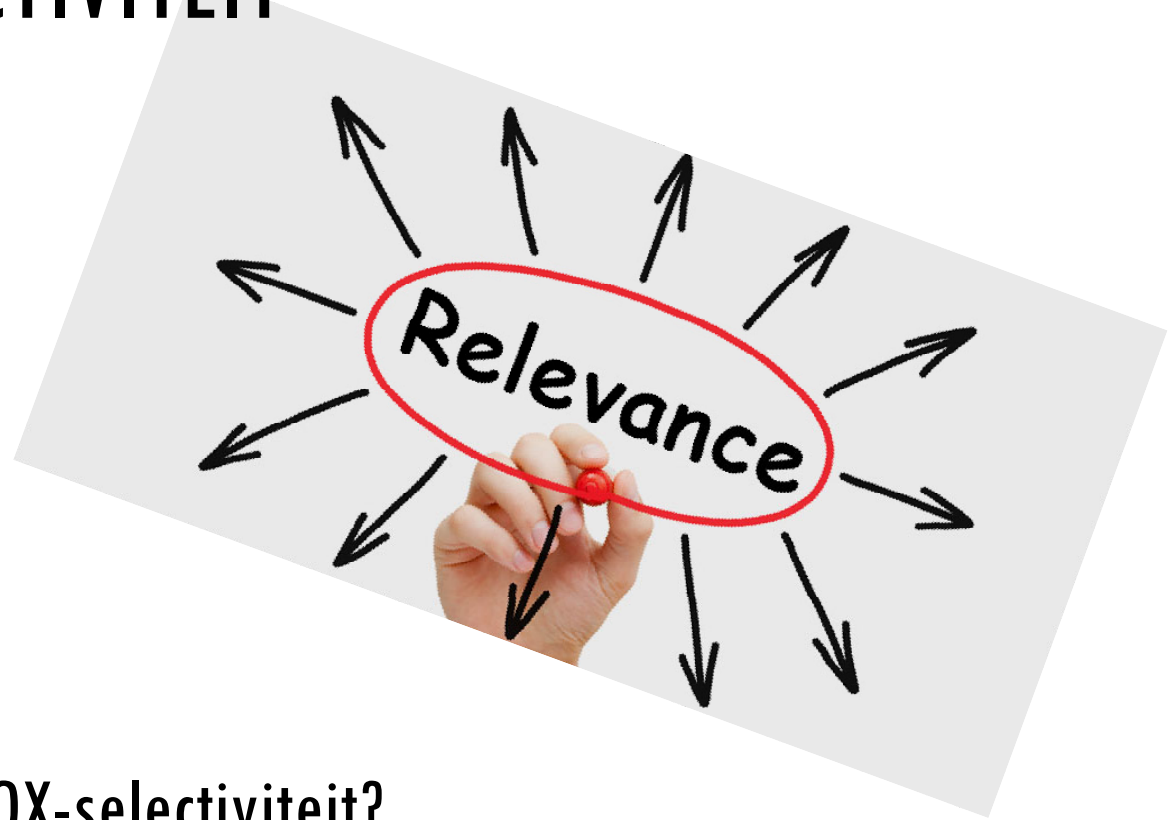


NSAIDS: COX-2 SELECTIVITEIT

- Selectiviteit i.r.t. klinische relevantie
 - COX-2:COX-1 ratio
 - Lab-gegeven
- Klinisch
 - Farmacokinetische variabelen
 - Inflammatoire toestand
 - Ziekteprocessen



NSAIDS EN COX-SELECTIVITEIT

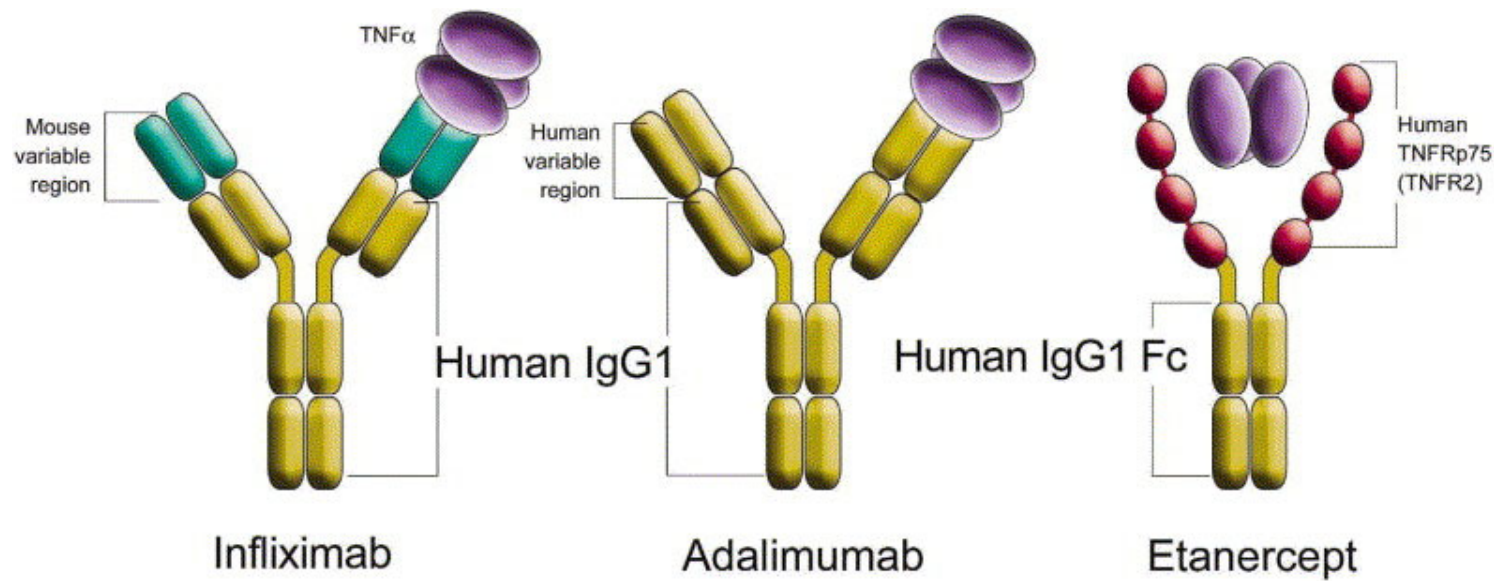


- Klinische relevantie van COX-selectiviteit?
- Werken we later uitgebreid uit in een vignet

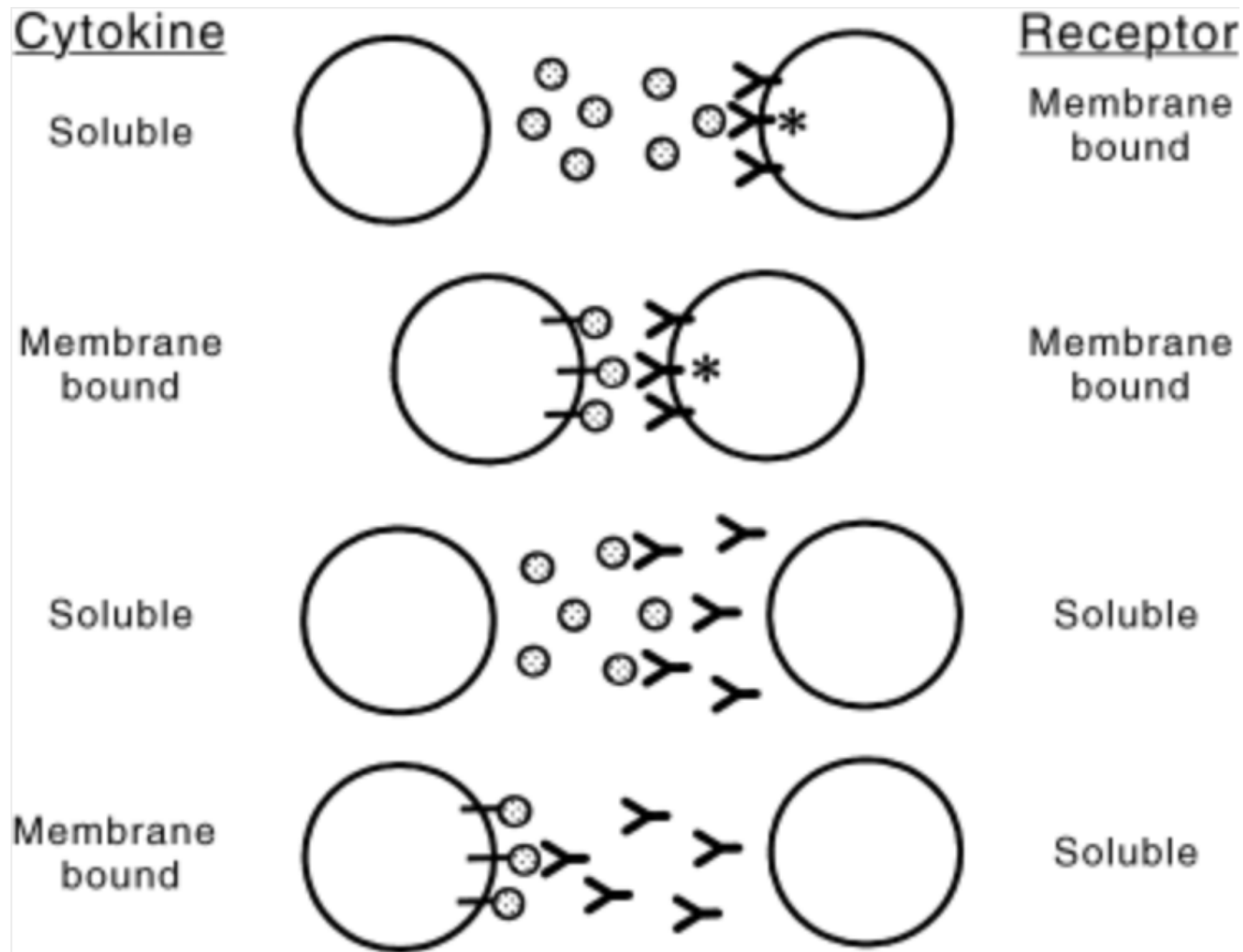
TERUG NAAR DE WERKINGSMECHANISMEN

- **Eiwitbinding**
 - Monoklonale antilichamen (mAb's, -mab)
 - Bijv. TNF-alfa antagonisten
 - CD-antigenblokkade, bijv. rituximab
- **Beïnvloeding gentranscriptie en eiwitproductie**
 - Bijv. corticosteroiden

MONOKLONALE TNF-ALFA-ANTILICHAMEN



SOLUBLE RECEPTORS



MONOKLONALE ANTILICHAMEN

- Muis (murine)
- Chimeer
- Gehumaniseerd
 - Lagere affiniteit!
- Humaan

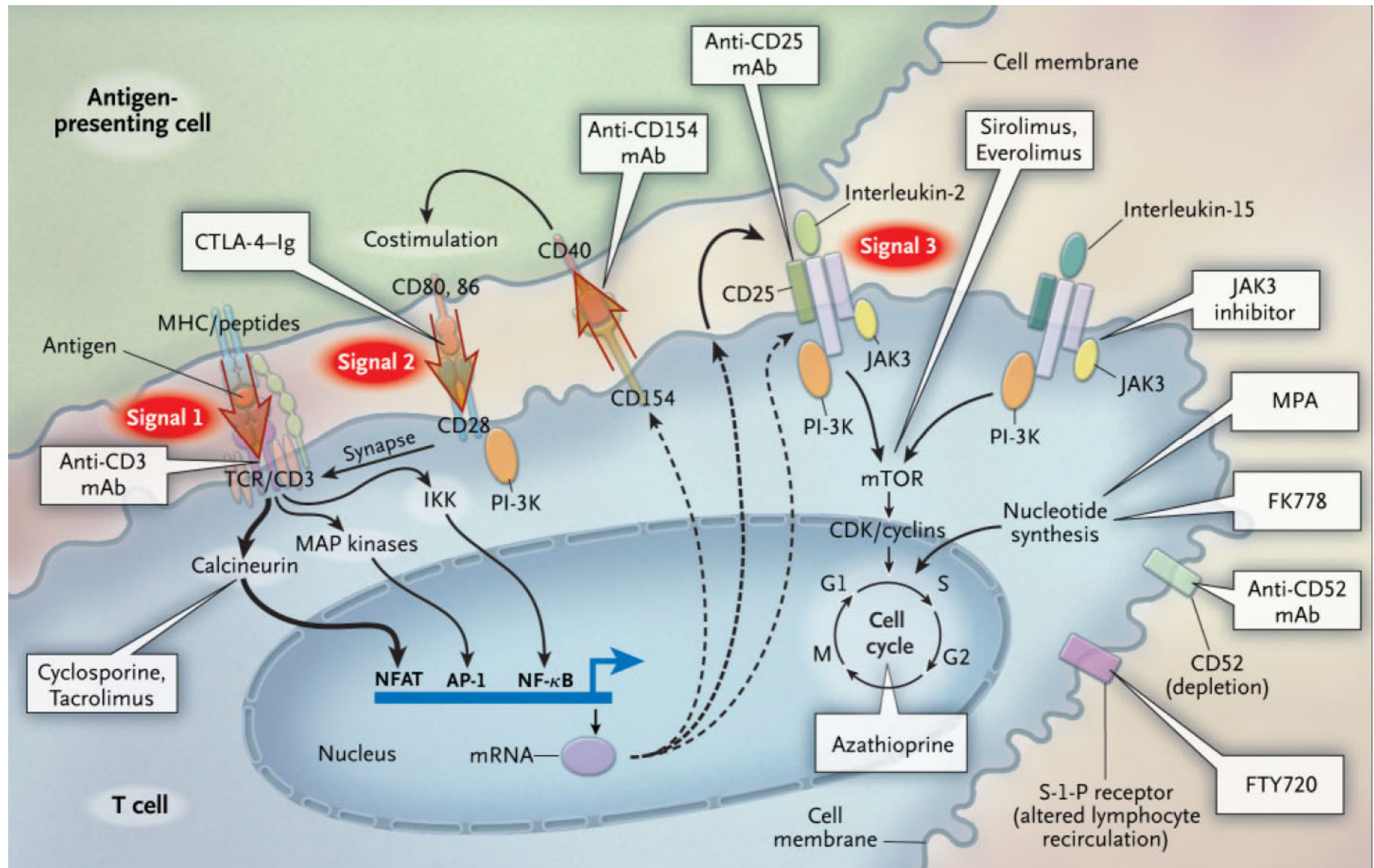


Naamgeving monoklonalen

tussenvoegsel	herkomst van het antilichaam	voorbeelden
-o-	muis	ibritumomab, sulesomab
-xi-	chimeer	cetuximab, infliximab
-zu-	gehumaniseerd	bevacizumab, trastuzumab
-u-	humaan	adalimumab

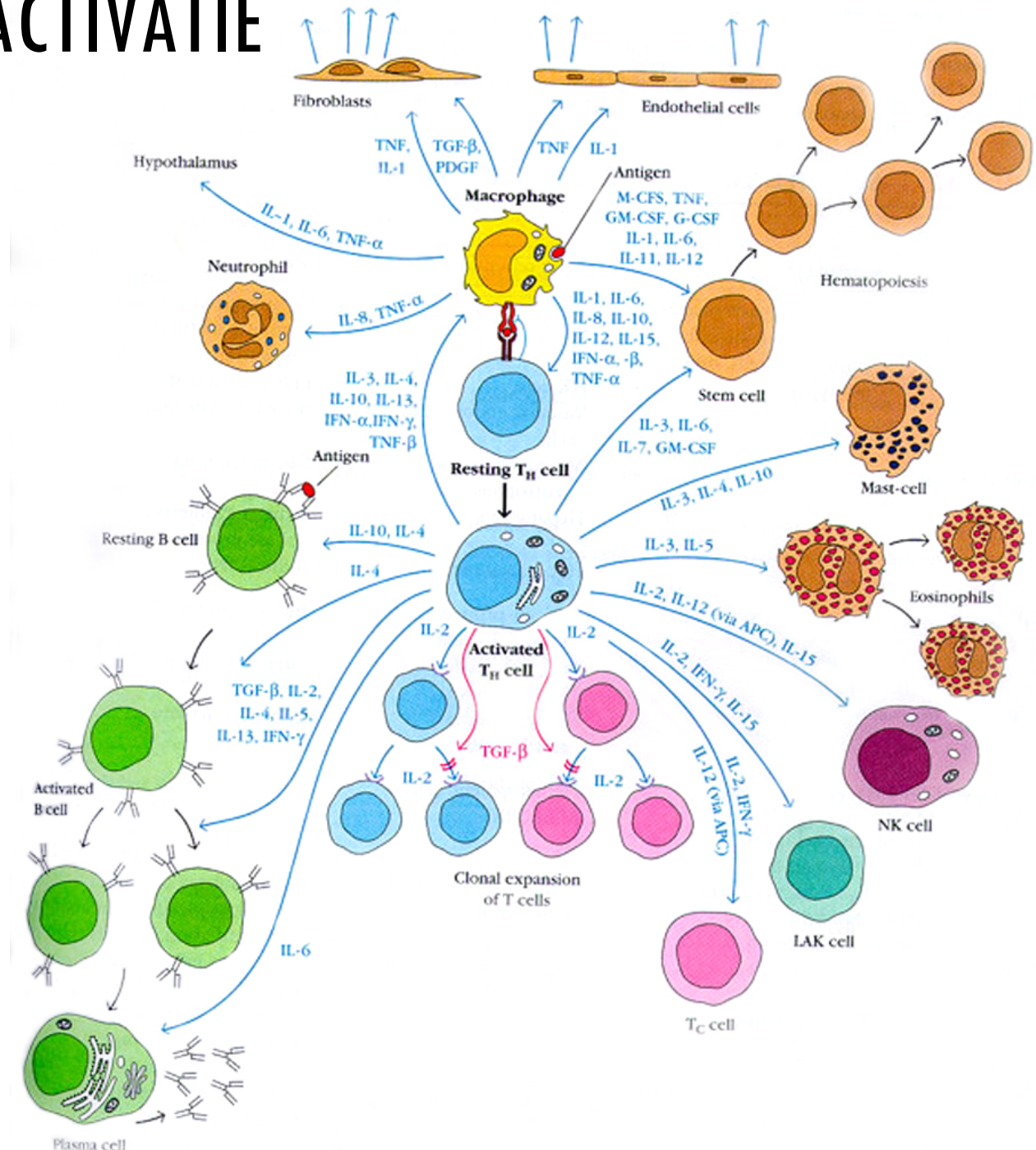
tussenvoegsel*	ziekte/therapeutisch gebied	voorbeelden
-anib-	angiogeneseremmer	ranibizumab
-ci-	cardiovasculair	abciximab, bevacizumab
-le(s)-	inflammatoire lesies	sulesomab
-li-	immunomodulator	infliximab, omalizumab
-tu-	tumor	cetuximab, trastuzumab
-vi-	viraal	palivizumab

UITSTAP: ANTIGEENPRESENTATIE EN IMMUUNACTIVATIE

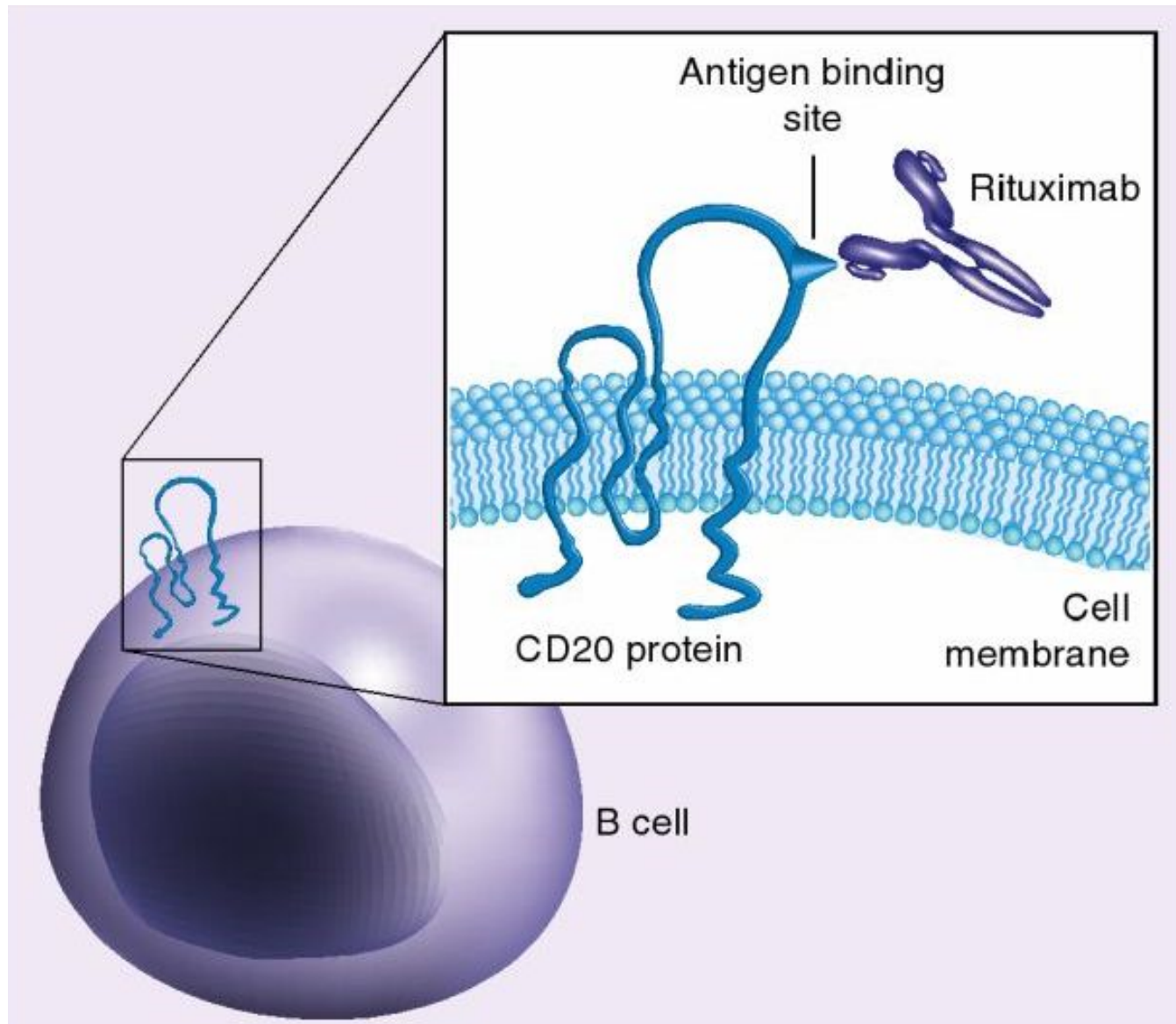


UITSTAP: IMMUUNACTIVATIE

Inflammatoire respons



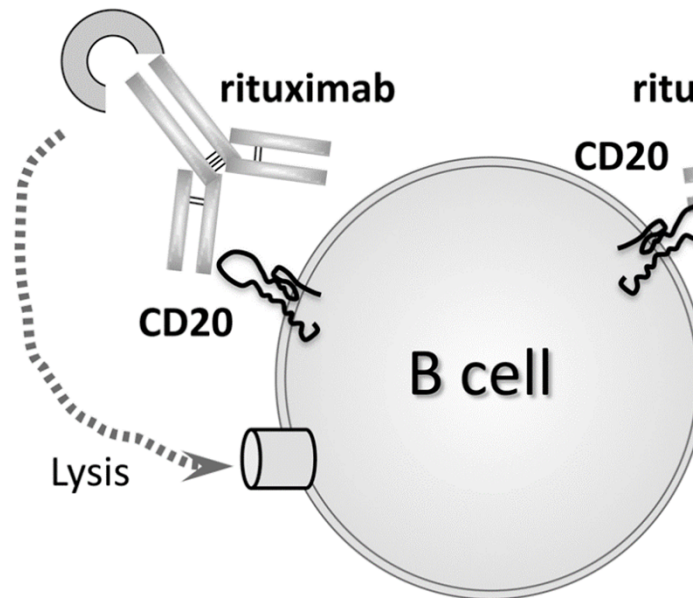
Rituximab



Rituximab

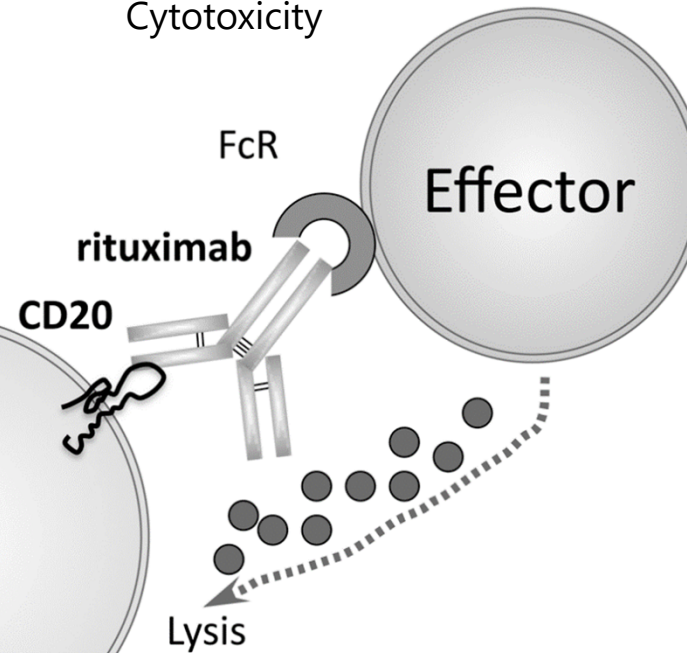
CDC

Complement Dependent Cytotoxicity



ADCC

Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity



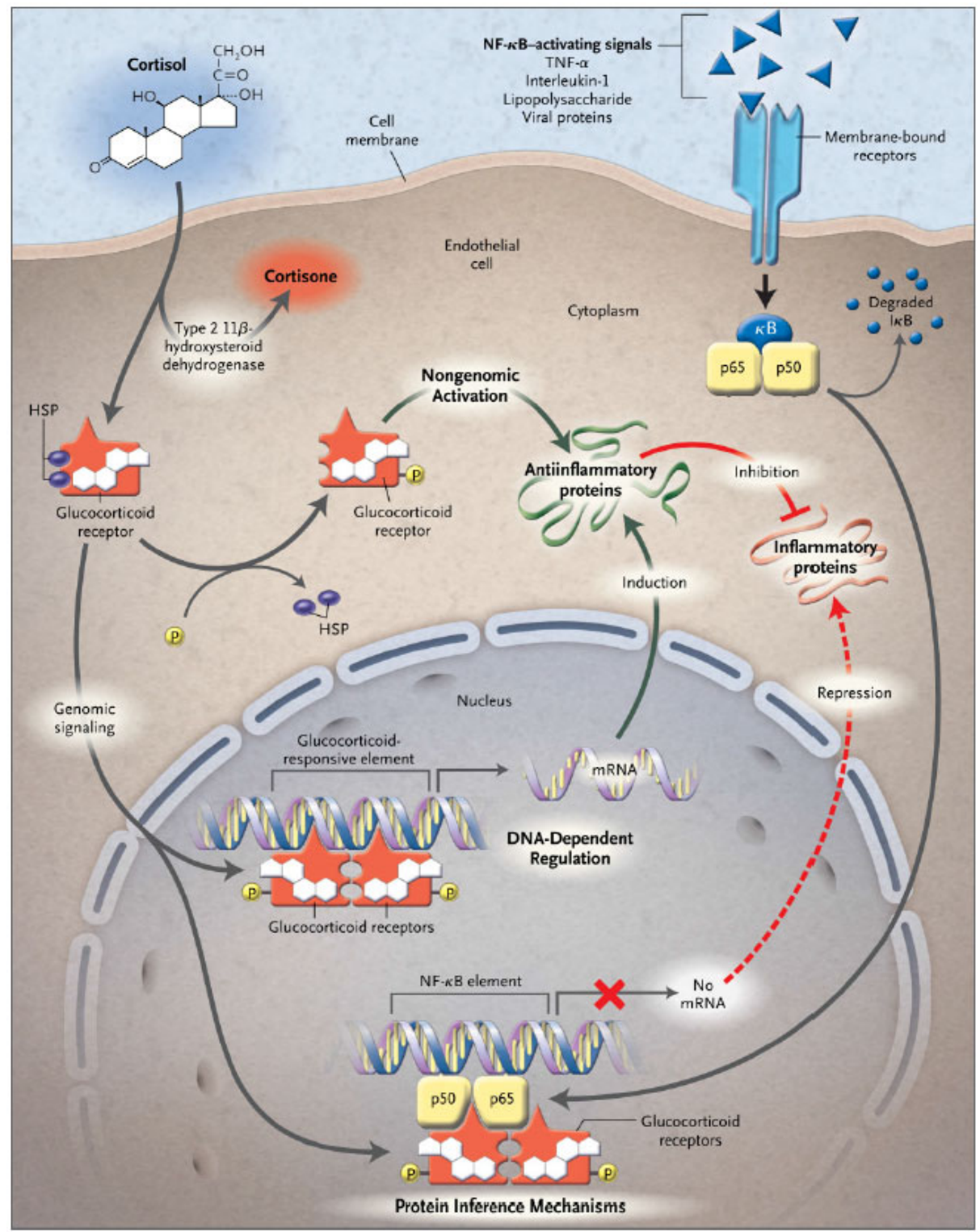
TERUG NAAR DE WERKINGSMECHANISMEN

- Eiwitbinding
 - Monoklonale antilichamen (mAb's, -mab)
 - Bijv. TNF-alfa antagonisten
 - CD-antigenblokkade, bijv. rituximab
- Beïnvloeding gentranscriptie en eiwitproductie
 - Bijv. corticosteroiden

VIGNET: VERDIEPING CORTICOSTEROÏDEN

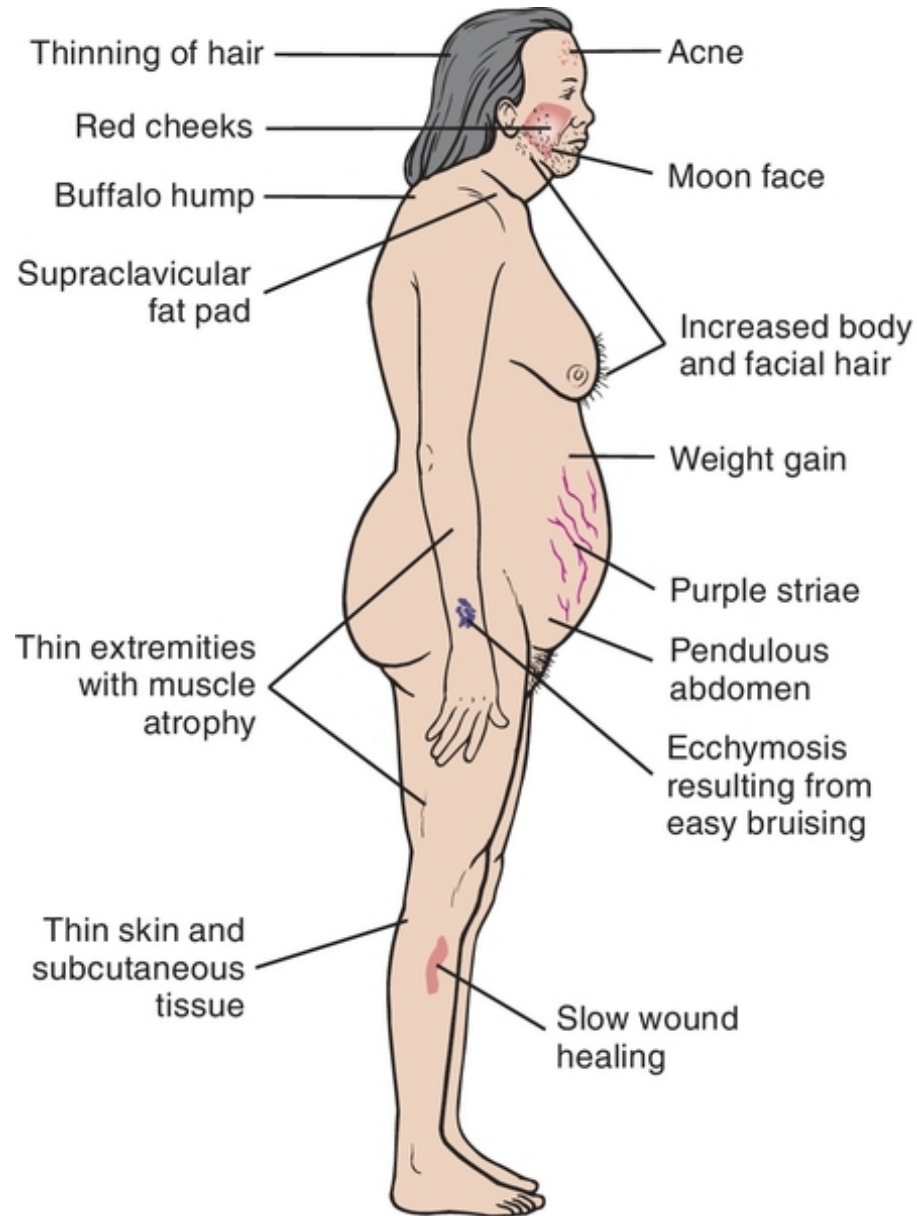
Werkingsmechanisme
Drug development

THE CONCEPT: GC MOA



Rhen, e.a. NEJM 2005;353:1711-23.

THE PROBLEM



- GC are efficacious
- GC show serious ADR
 - High doses
 - Long-term treatment

THE GOAL

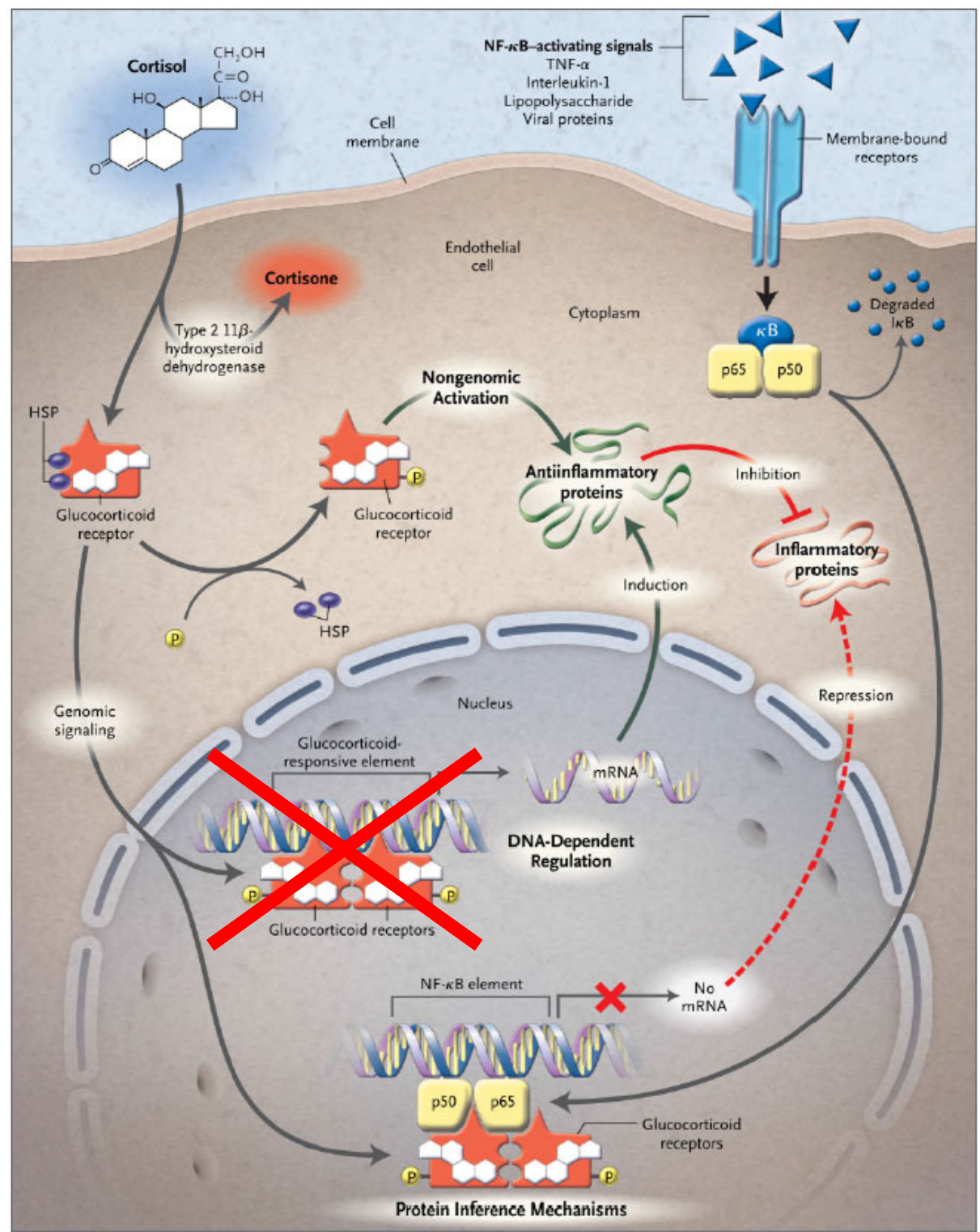
- Development of new drugs
- Optimal anti-inflammatory activity
- Better safety profile



THE CONCEPT:

SPECIFIEK REMMEN VAN AANMAAK ANTI-INFLAMMATOIRE EIWITTEN?

Rhen, e.a. NEJM 2005;353:1711-23.



VIGNET: VERDIEPING NSAIDS

Werkingsmechanisme
Drug development

EERDER: COX EN NSAIDS



- NSAIDs remmen het COX-enzym
- Het COX-enzym kent twee isovormen
 - COX-1: homeostase
 - COX-2: inflammatie
- Specifieke COX-2 remming
 - Mogelijk veiligheidsvoordeel

DE VIOXX PARADOX



Sometimes you can
improve two lives with
a single prescription.



Dorothy Hamill

VIOXX[®]
(rofecoxib)

**Ask your doctor
or other healthcare professional.**

Available only by prescription.
For more information on VIOXX
from Merck, call 1-888-VIOXX-11.
vioxx.com

For a patient with osteoarthritis, being able to once again
take a grandchild for a walk is a major victory.

Making this sort of small but significant improvement in
someone's life can be very rewarding. But getting there usually
calls for a combination of approaches. Still, minimising pain is
important, and that's where VIOXX can play a part.

VIOXX provides the same level of pain relief as the maximum
recommended dose of traditional NSAIDs, but with a lower
risk of serious gastrointestinal side effects.

1. Cannon CW et al. Arth &
Rheum. 2000;43:151-159.
VIOXX[®] (rofecoxib), like
other NSAIDs incl aspirin,
may increase the risk of
heart failure, infection,
bleeding, anaphylactoid
reactions, and other
adverse effects. Steroids,
anticoagulants, ACE
inhibitors, and other
drugs may interact with
VIOXX. Information before
use. Sharp & Dohme Inc.

There are also no concerns about sulfonamide reactions. And
a single dose of VIOXX offers all-day pain relief.

These attributes give VIOXX a good chance of helping patients
lead a relatively normal life.

And that's got to be a step in the right direction.



These attributes give VIOXX a good chance of helping patients
lead a relatively normal life.

And that's got to be a step in the right direction.

NSAIDS: STARTPUNT



- Effectiviteit
 - Vergelijkbaar tussen klassieke NSAIDs en coxib-klasse
- Verschillen in veiligheidsaspecten
- Focus
 - Maagdarmkanaal
 - Cardiovasculair

NSAIDS: GASTRO-INTESTINALE VEILIGHEID



NSAID: GASTRO-INTESTINALE VEILIGHEID

- Dyspepsie: relatief veel voorkomend
 - Zuurbranden
 - Oprispingen
 - ..
- Ernstige complicaties: relatief weinig voorkomen
 - PUB/POB: perforaties, ulcers, bloedingen, obstructies
- Geen onderlinge associatie

EVIDENCE GELIJKWAARDIGHEID: COXIB VS KLASSIEK + PPI

**Comparison of gastrointestinal adverse effects
between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective,
non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump
inhibitors: a systematic review and meta-analysis**

Saharat Jarupongprapa • Prapassorn Ussavasodhi •
Wanruchada Katchamart

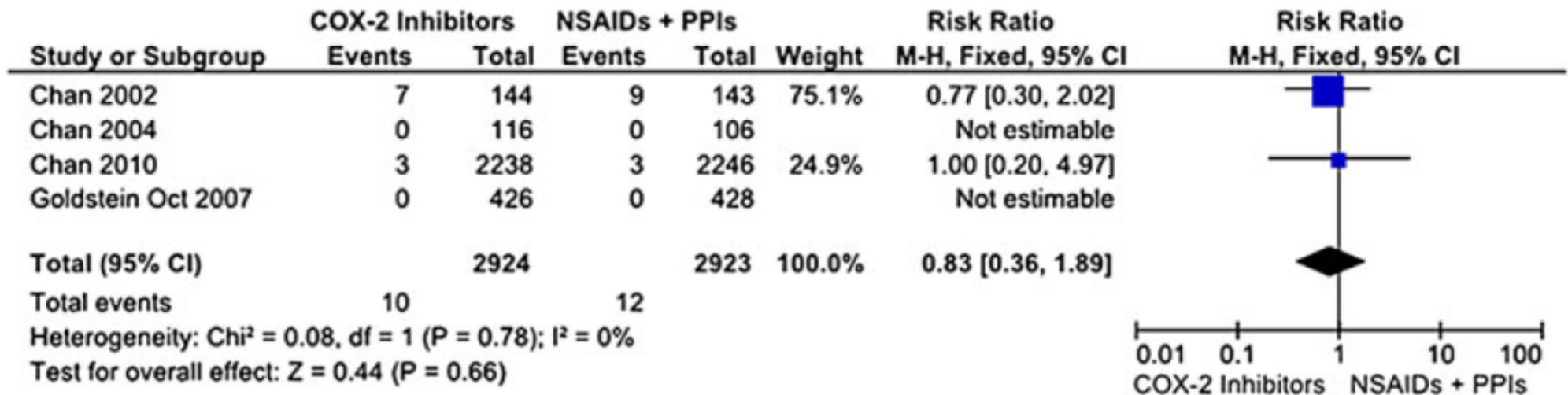
J Gastroenterol (2013) 48:830–838

9 onderzoeken bij ruim 7600 patiënten

EVIDENCE GELIJKWAARDIGHEID: COXIB VS KLASSIEK + PPI

Upper GI tract

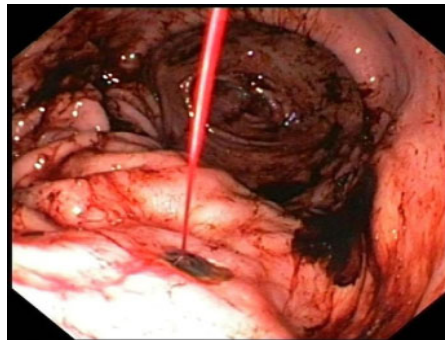
!



EN BIJ EEN GIT-BELASTE ANAMNESE?

% gastrointestinale complicaties	coxib	NSAID plus PPI	significant
NEJM 2002;347:2104-10 •290 patiënten/6 maanden	4,9%	6,4%	Nee
Gastroenterol 2004;127:1038-43 •287 patiënten/6 maanden	6,0%	8,5%	Nee
Am J Med 2005;118:1 •224 patiënten/6 maanden		6,3%	Nee

 **DANGER**



STOP MET NSAID

COXIB PLUS PPI?

% gastrointestinale complicaties	coxib	coxib plus PPI	significant
Am J Gastroenterol 2006;101:701-10 •gepoolde resultaten VENUS/PLUTO •400 patiënten coxib/6 maanden •PPI esomeprazol 20 mg/40 mg	16,5%	0,9/4,1%	p=0,002
Arthr Rheum 2007;57:748-55 •retrospectief cohort onderzoek •167.000 patiënten		HR 0,69	95% CI 0,52-0,93
Lancet 2007;369:1621-26 •441 patiënten/12 maanden •secundaire profylaxe	8,9%	0%	P=0,0004

COXIB PLUS PPI?

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINES

International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Alan N. Barkun, MD, MSc (Clinical Epidemiology); Marc Bardou, MD, PhD; Ernst J. Kuipers, MD; Joseph Sung, MD; Richard H. Hunt, MD; Myriam Martel, BSc; and Paul Sinclair, MSc, for the International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group*

Ann Intern Med. 2010;152:101-113.

In patients with previous ulcer bleeding who require an NSAID, the combination of a PPI and a COX-2 inhibitor is recommended to reduce the risk for recurrent bleeding from that of COX-2 inhibitors alone.

(Agree, 94% [Vote: a, 52%; b, 33%; c, 9%; d, 0%; e, 6%]. Grade: Moderate, 1b, “do it”)

NSAIDS: NIEUW INZICHT

Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial

Francis K L Chan, Angel Lanas, James Scheiman, Manuela F Berger, Ha Nguyen, Jay L Goldstein

- Nieuw inzicht?
- Invloed op schade na duodenum?
- Niet zuur-gerelateerd
- Hypothese: risico schade over gehele GIT is lager met celecoxib dan met diclofenac met omeprazol

CONDOR: PICO

- **Populatie:**
 - artrose of RA; 6 mndn verwacht NSAID gebruik
- **Interventie & Controle**
 - 1:1 verdeling
 - Celecoxib 200 mg 2dd
 - Diclofenac 75 mg 2dd plus omeprazol 20 mg 1dd
- **Outcome**
 - Samengesteld eindpunt na 6 maanden
 - GIT-bloedingen, obstructies, perforaties
 - GIT-gerelateerde anemie: Hb -2 (g/dl) of Ht -10%

CONDOR: PRIMAIR EINDPUNT

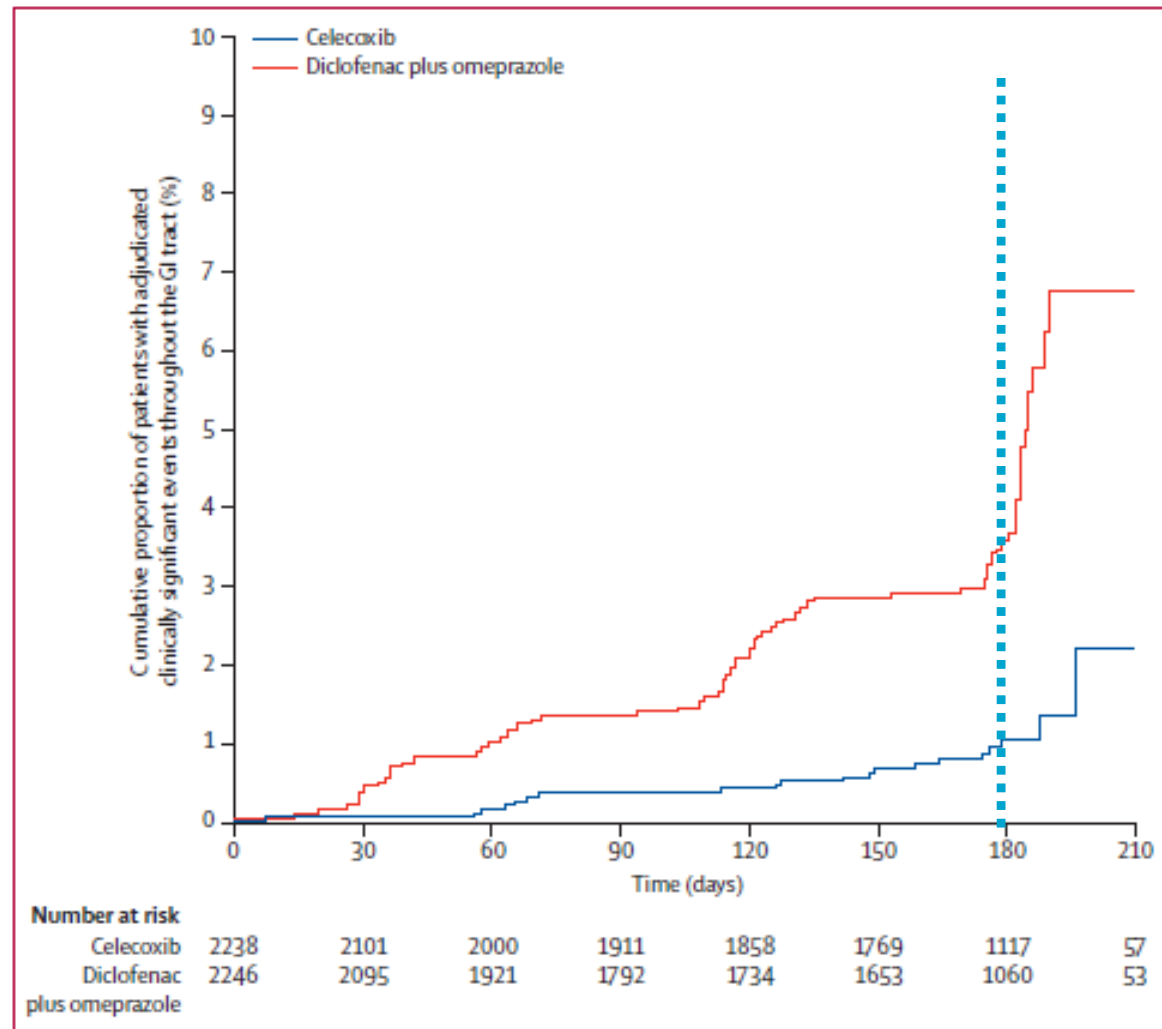


Figure 2: Cumulative proportion of patients with adjudicated clinically significant events throughout the gastrointestinal tract

Numbers at risk on day 180 are the number of patients who had not yet returned for the final visit (because a time window was allowed for this scheduled visit). Proportions of patients with the primary endpoint were estimated on the basis of the Cox-proportional model, as described by Zhang and Klein.²¹ GI=gastrointestinal.

NNH VAN CONDOR?

- Het risico op een gastro-intestinale bijwerking daalt met een factor 4 indien een COX-2 specifiek NSAID wordt voorgeschreven in plaats van een klassiek NSAID in combinatie met een protonpompremmer
- NNH?

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)

Number needed to treat = $100 / \text{absolute risk reduction}$

AR COX-arm: 0,9%

AR PPI-arm: 3,8%

$$\text{ARR} = 3,8 - 0,9 = 2,9\%$$

$$100/\text{ARR} = 100/2,9\% = \text{plm. 33 personen}$$

Er moeten 33 patiënten met COX worden behandeld in plaats van klassiek plus PPI om 1 GI-bijwerking te voorkomen.

NSAIDS: CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID



Diclofenac: new contraindications and warnings

From: [Medicines and Healthcare products](#)
Therapeutic area: [Dentistry, Pain management and palliative care](#)

New recommendations after a Europe-wide review of cardiovascular safety.

Contents

[Advice for healthcare professionals](#)

[Reminder of existing advice for all NSAIDs](#)

[Additional advice for pharmacists](#)

— [Non-prescription availability of diclofenac](#)

[Further information](#)

Article date

An increase in gastrointestinal bleeding has been recognised, and this has already been reflected in the Dutch Formulary for 2016.

Waarom verdwijnt diclofenac niet uit de schappen?

SAMENLEVING

Elmar Veerman – 20:01, 3 september 2016

deVerdieping
Trouw

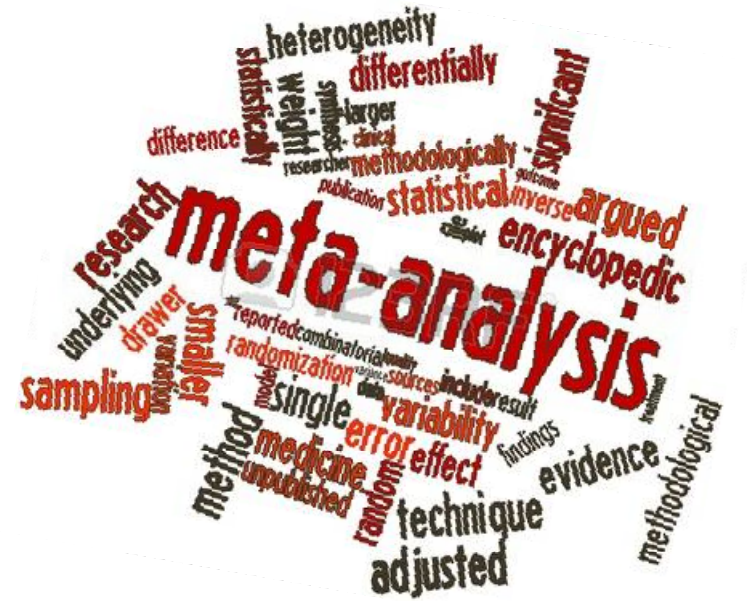


▲ "Waar wij paracetamol zouden gebruiken, gaan Engelsen veel eerder over naar naproxen. Met een grotere kans op maag-bloedingen." © Colourbox

Diclofenac is de meest voorgeschreven pil van Nederland. Maar aan de pijnstiller kleven dezelfde risico's als aan Vioxx, een middel dat daarom in 2004 al van de markt is gehaald. Waarom verdwijnt diclofenac niet uit de schappen?

HUIDIGE STAND VAN KENNIS

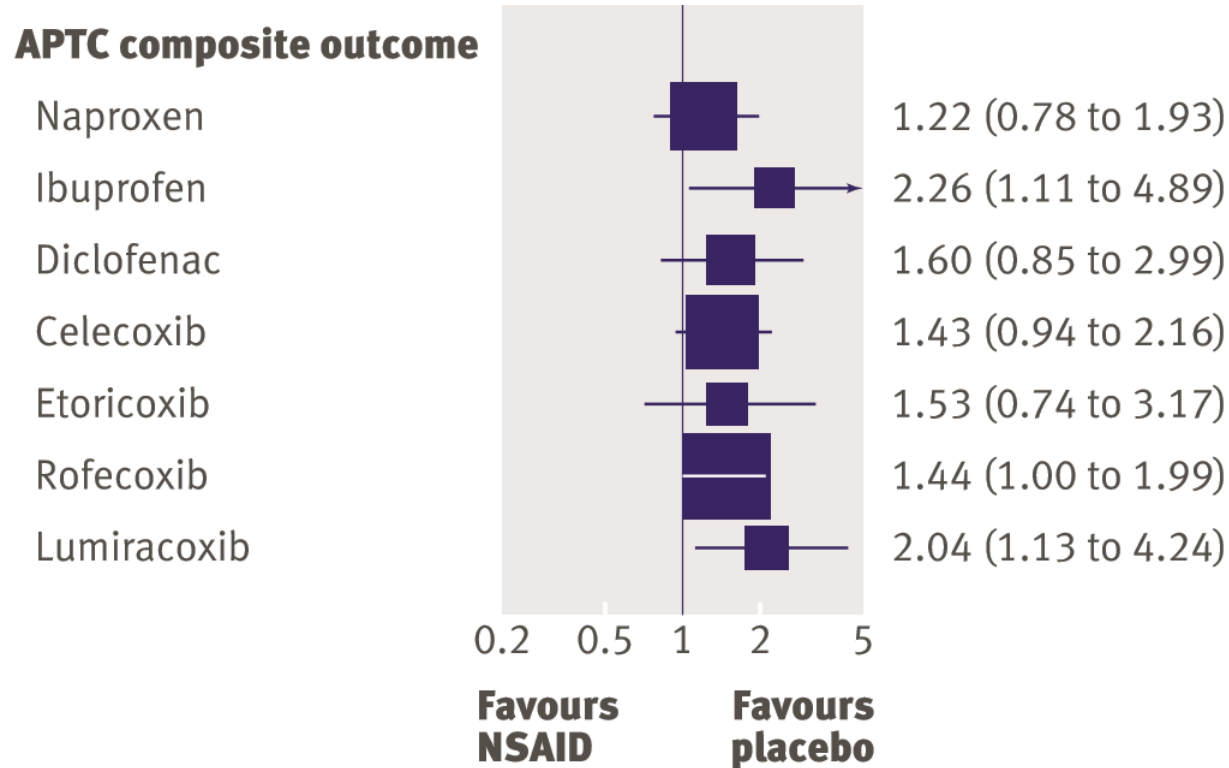
- Belangrijke meta-analyses
- Trelle et al. BMJ 2011;342:c7086
 - 31 onderzoeken bij ruim 116.000 patiënten
- CNT Collaboration. Lancet 2013;382:769-79
 - Ruim 750 onderzoeken met ca. 350.000 patiënten (ook GIT-toxiciteit)



TRELLE BMJ 2011

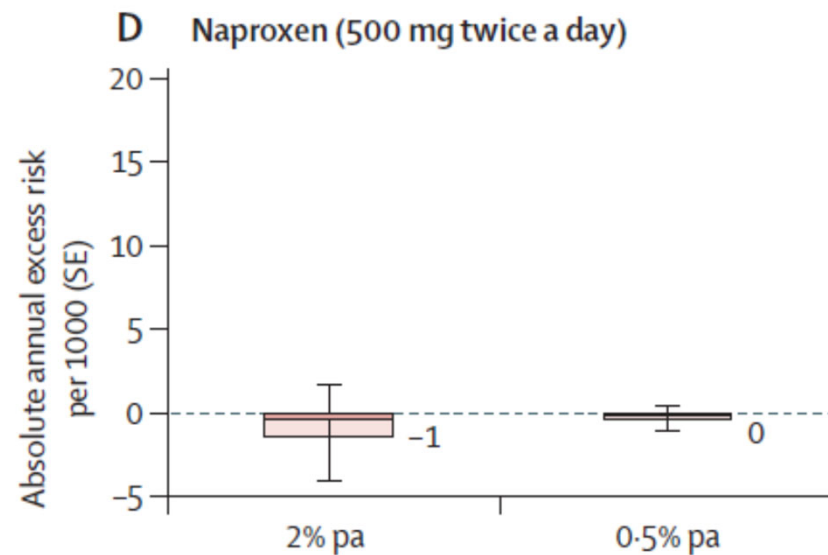
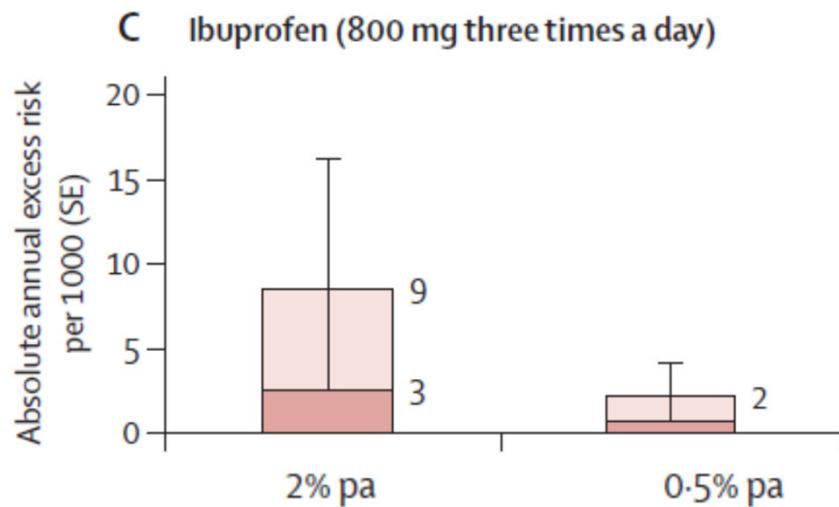
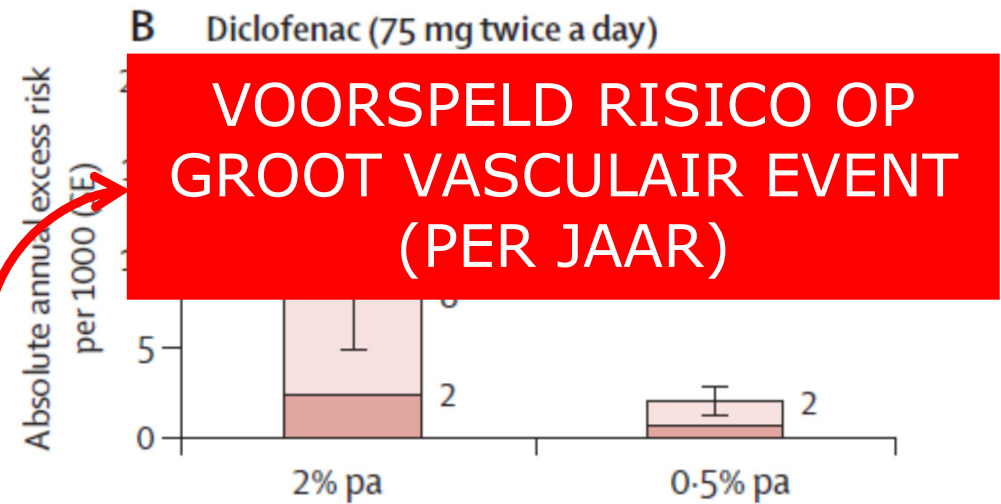
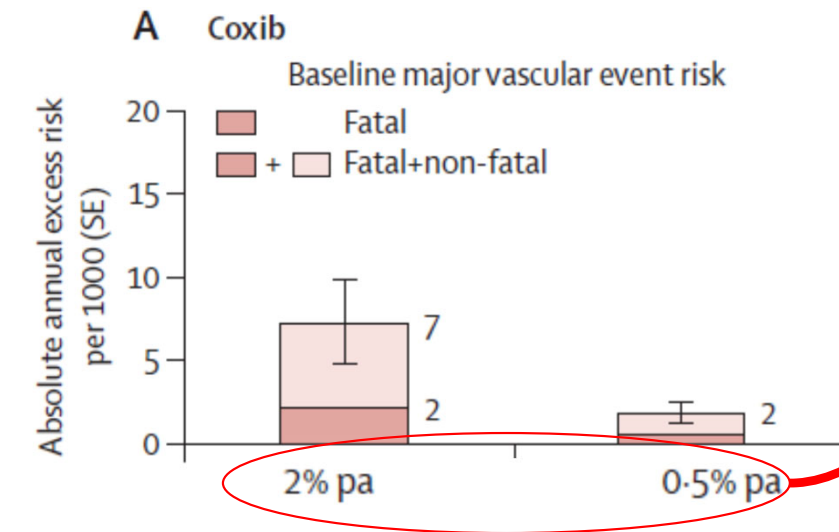
Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis

Sven Trelle, senior research fellow,^{1,2} Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1,4} Simon Wandel, research fellow,¹ Pius Hildebrand, clinical reviewer,³ Beatrice Tschannen, research fellow,¹ Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,⁴ Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,¹ Peter Jüni, head of division and professor of clinical epidemiology^{1,2}



All drugs seemed to be associated with increased risks of the composite of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or cardiovascular death compared with placebo (fig 2).

CNT COLLABORATION. LANCET 2013



CONCLUSIES: NSAID TOXICITEIT

- Coxibs niet sterker cardiotoxisch
- Naproxen relatief het veiligst

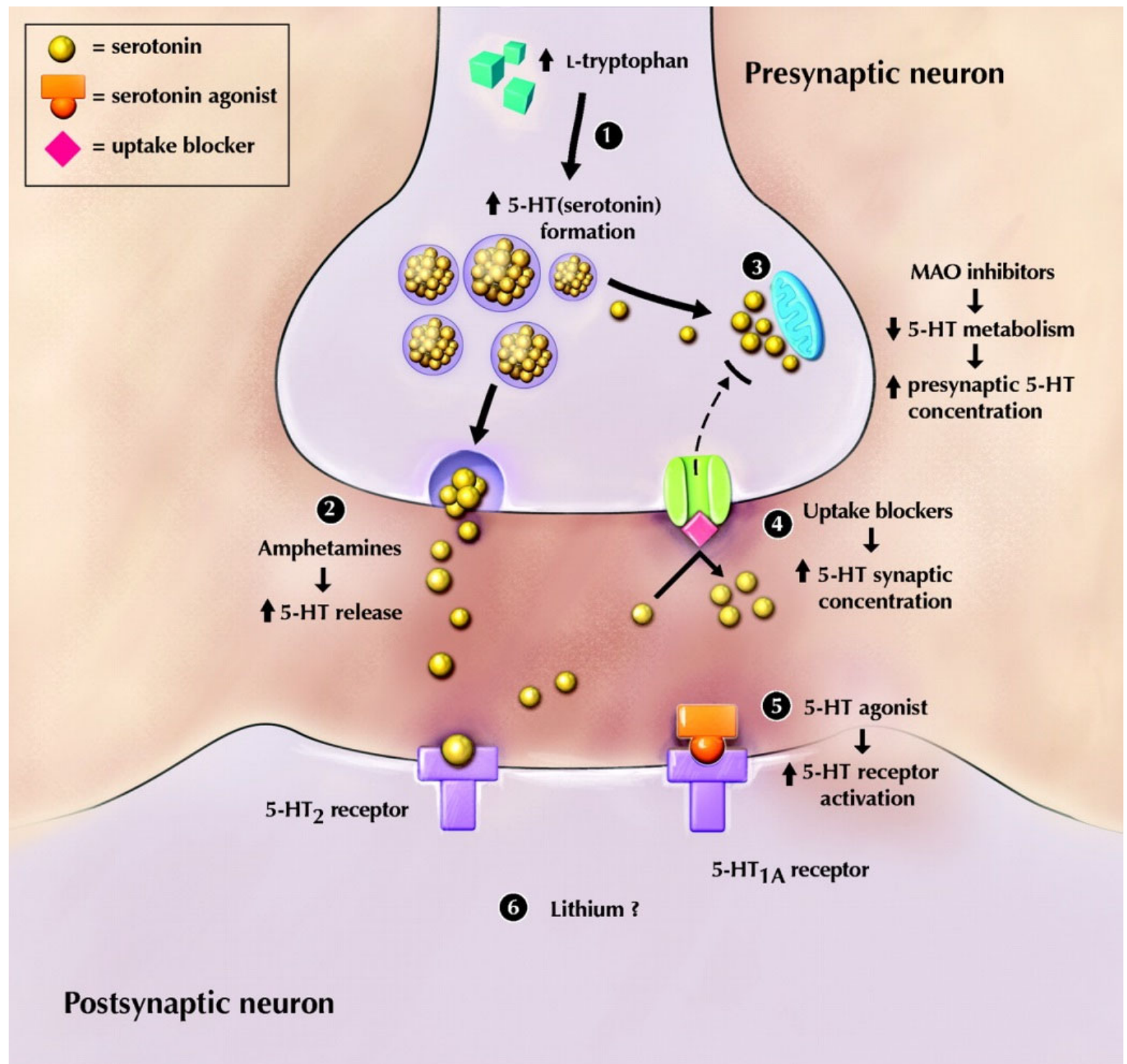
TAKE HOME MESSAGE NSAIDS

- Gastrointestinale toxiciteit
 - Coxib = niet-selectief NSAID plus PPI
 - !Mits geen acetylsalicylzuur in comedicaatie!
- Eerdere gastro-intestinale complicatie:
 - Vermijd NSAIDs
 - Indien absoluut nodig en geen CI: kies coxib plus PPI
- Cardiovasculaire toxiciteit = groepseffect
 - Vermijd NSAIDs bij cardiovasculaire comorbiditeit
 - Indien absoluut nodig: kies naproxen

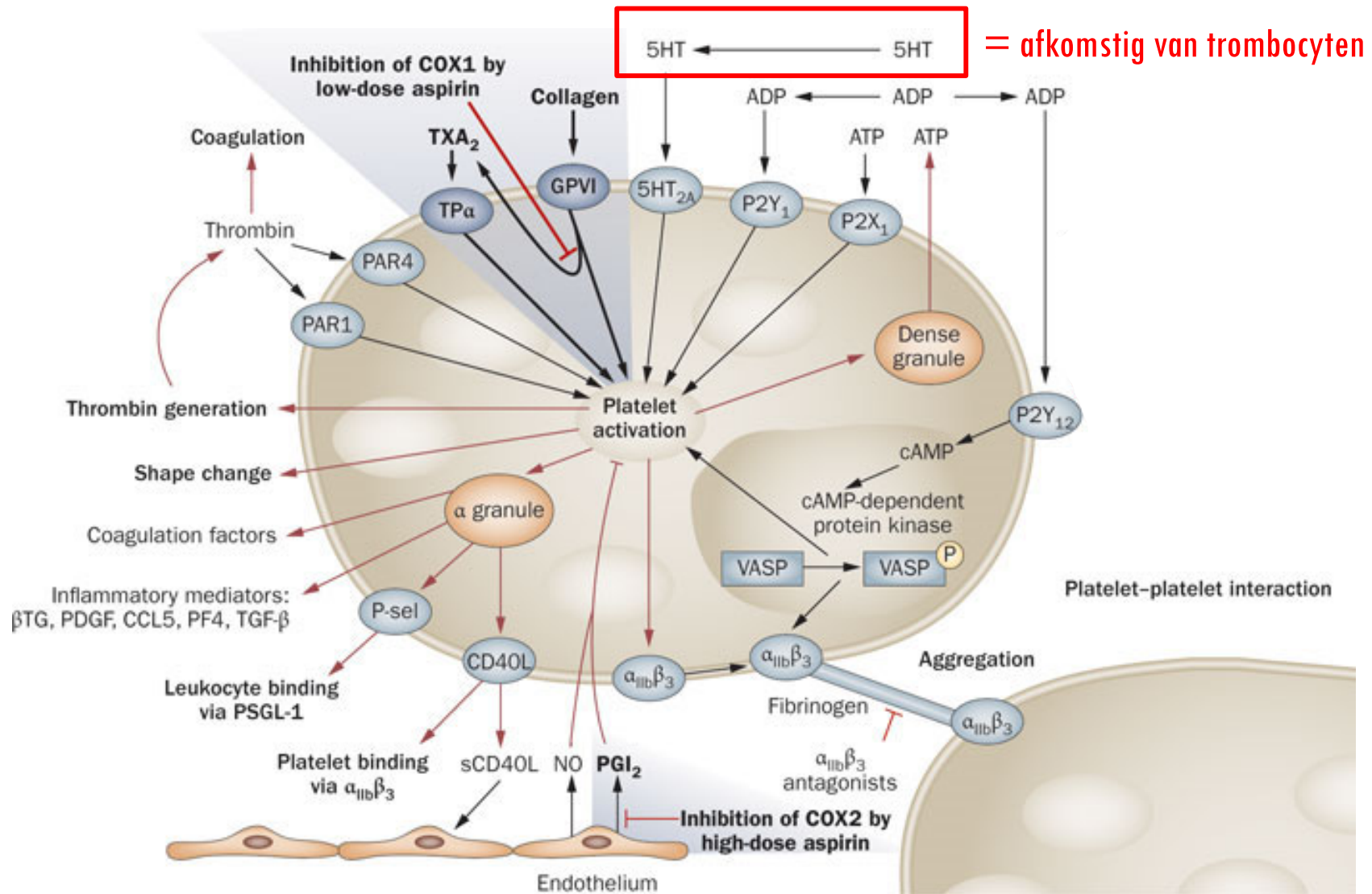
PD-INTERACTIE: NSAIDs EN SSRIs

- SSRIs
 - Veel, en steeds meer voorgeschreven
 - Antidepressiva
 - Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine,...
- NSAIDs
 - Over-the-counter vrij verkrijgbaar

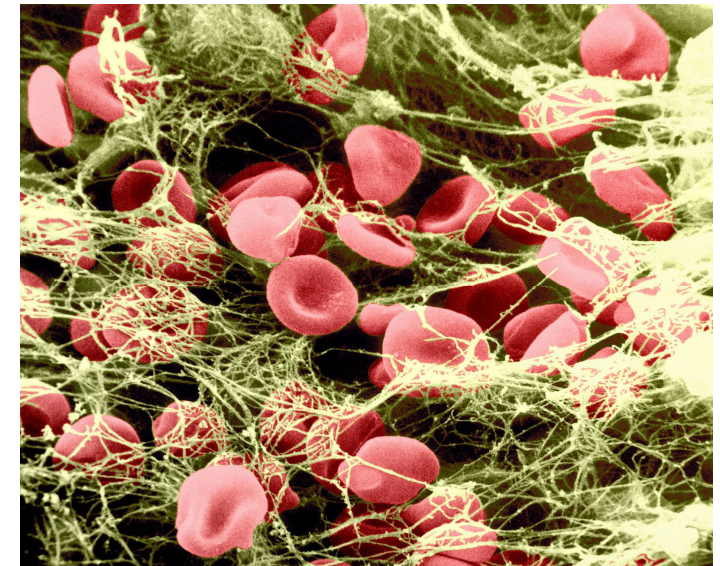
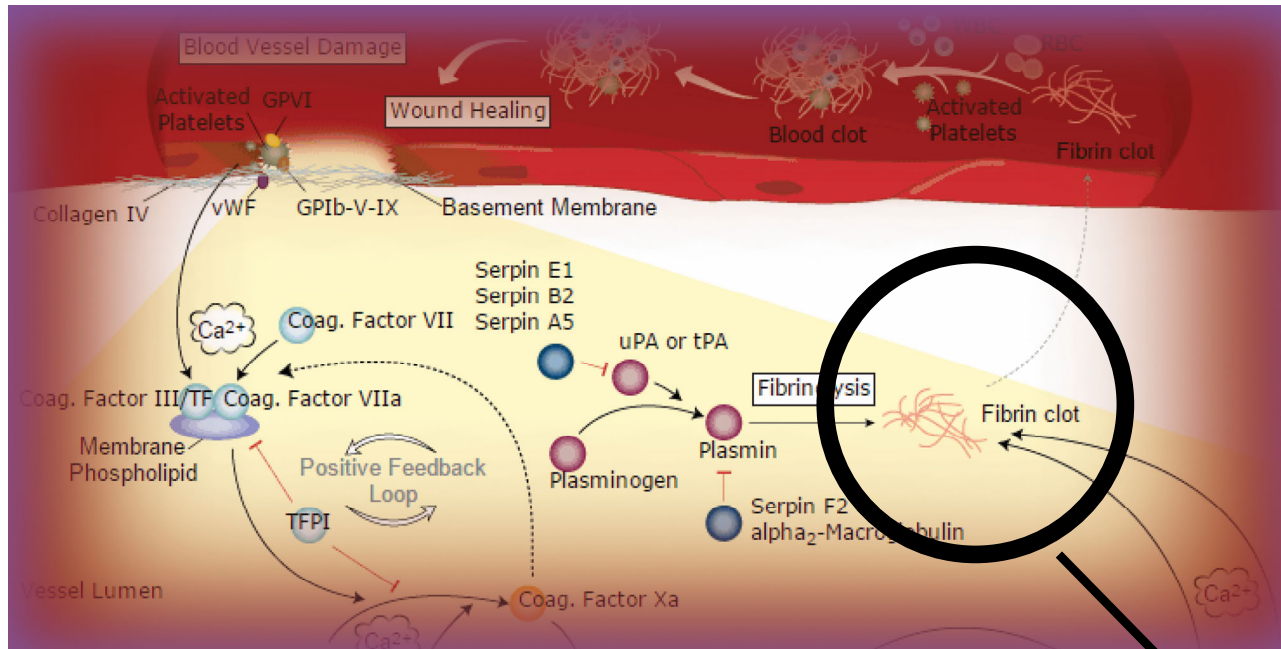
MOA SSRI



SSRI & TROMBOCYT



TROMBOCYT EN HEMOSTASE



SSRI & BLOEDINGEN



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs

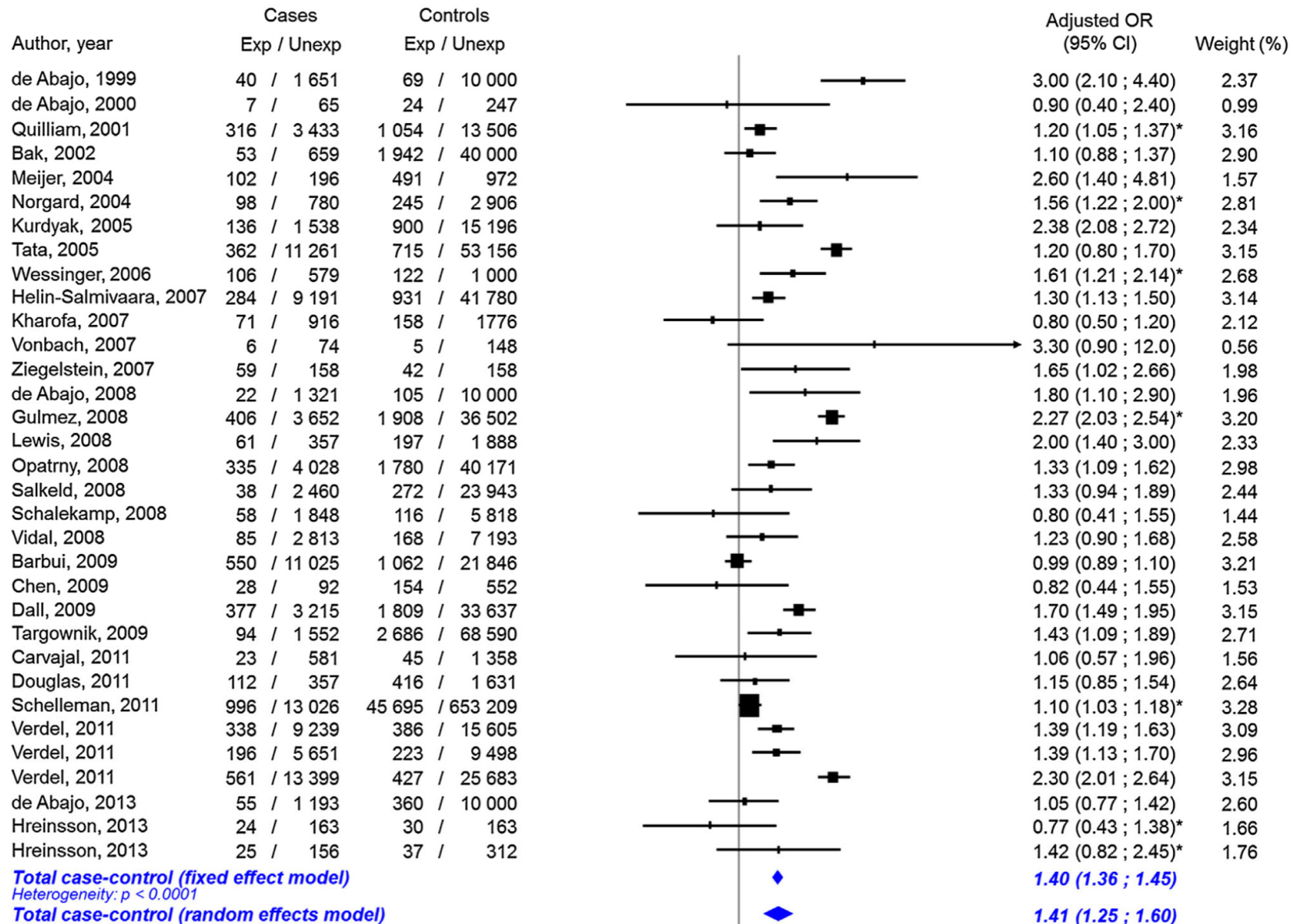


Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies

Silvy Laporte^{a,b}, Céline Chapelle^{a,b}, Pascal Caillet^b, Marie-Noëlle Beyens^c, Florelle Bellet^c, Xavier Delavenne^{a,d}, Patrick Mismetti^{a,e}, Laurent Bertoletti^{a,e,f,*}

Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies

Silvy Laporte^{a,b}, Céline Chapelle^{a,b}, Pascal Cailliet^b, Marie-Noëlle Beyens^c, Florelle Bellet^c, Xavier Delavenne^{a,d}, Patrick Mismetti^{a,e}, Laurent Bertoletti^{a,e,f,*}



Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
antidepressants: A meta-analysis of observational studies

Silvy Laporte^{a,b}, Céline Chapelle^{a,b}, Pascal Caillet^b, Marie-Noëlle Beyens^c, Florelle Bellet^c,
Xavier Delavenne^{a,d}, Patrick Mismetti^{a,e}, Laurent Bertoletti^{a,e,f,*}

Overall (fixed effect model)
Overall (random effects model)



1.34 (1.30 ; 1.38)
1.41 (1.27 ; 1.57)

Het risico op een bloeding door SSRI gebruik stijgt met 36% ten opzichte van een populatie zonder SSRI-gebruik.

- **Wat vind je van deze conclusie?**
- **Is die voldoende duidelijk?**

To conclude, our findings estimated an increase in bleeding risk under SSRI treatment at 36% (from 12% to 64%) based on the high level of observational studies, i.e. cohort studies, particularly for gastrointestinal bleeding. However, the absolute risk of abnormal bleeding appears low, with a crude incidence of one upper gastrointestinal bleeding event per 8000 SSRI prescriptions (the gastrointestinal tract being the most frequently observed bleeding site) [12].

SSRI & BLOEDINGEN

- Gewenste SRI-blokkade:
- Overgang van zenuwuiteinden
- Centraal Zenuwstelsel

} → effectiviteit

- Ongewenste SRI-blokkade
- Op alle andere plaatsen

} → bijwerkingen

- Relatief risico op ernstige bovenste maagdarmbloeding door SSRIs alleen in vergelijking met geen SSRI

1,36

SSRI & NSAID

- Eindpunt: bloedingen in het bovenste maagdarmkanaalbloeding
- Vergelijking: SSRI + NSAID versus geen van beiden
- Uitkomstmaat: relatief risico of odds ratio

Bron	Schatting	95CI
1	-	3,3-15,6 (range)
2	6,33	3,40 – 11,8
3	4,25	2,82 – 6,42

¹ Mort JR, et al. Pharmacotherapy 2006;26:1307-13.

² Loke YK, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:31-40.

³ Anglin R, et al. Am J Gastroenterol 2014;109:811-9.

IN PERSPECTIEF

Risicofactoren	Odds ratio/relatief risico
• Leeftijd:	4% risicostijging per levensjaar
• Belaste anamnese	1,6
• Hogere doses NSAID	1,5
• Systemische corticosteroiden	1,8
• Coumarinegebruik	3,8
• ASA-gebruik	1,9
• Geslacht	niet significant
• EtOH abus	niet significant
• SSRI:	1,4

EN DUS? VOORBEELD 1

- Mevrouw A, 22 jaar, blanco medische anamnese
- Hoe groot is het risico dat deze mevrouw het komende jaar naar het ziekenhuis komt met een bovenste maagdarmbloeding?

Ongeveer 0,01 - 0,1%

- Hoe groot wordt dat risico als een NSAID en een SSRI worden toegevoegd?

Ongeveer 0,05 - 0,5%

EN DUS? VOORBEELD 2

- Meneer B, 85 jaar, bekend met ulcus 3 jaar geleden gebruikt voor RA 1dd5 mg prednisolon en voor zijn atriumfibrilleren acenocoumarol
- Hoe groot is het risico dat deze meneer het komende jaar naar het ziekenhuis komt met een bovenste maagdarmbloeding?

Ongeveer 2%

- Hoe groot wordt dat risico als een NSAID en/of een SSRI wordt toegevoegd?

Ongeveer 10%

OP EEN RIJ

- Mevrouw A, 22 jaar: $0,1 \rightarrow 0,5\%$ $NNH = 100 / 0,4\% = 250$
- Meneer B, 85 jaar: $2 \rightarrow 10\%$ $NNH = 100 / 8\% = 13$
- Keuzes
 - Geen NSAID geven (zeker voor meneer B serieus overwegen)
 - Laagst mogelijke dosering NSAID
 - Keuze: coxib
 - Keuze: toevoegen protonpompremmer aan klassiek NSAID
 - Keuze: coxib + protonpompremmer (meneer B!)

KERNPUNTEN SSRI + NSAID

- NSAIDs en SSRIs verhogen, onafhankelijk van elkaar, het risico op bloedingen in het bovenste maagdarmkanaal met een factor 1,4 -2,0.
- In combinatie wordt dit risico verder verhoogd tot een relatief risico van 4-6.
- De absolute risicoverhoging is afhankelijk van het uitgangsrisico van de individuele patiënt.

BEDANKT VOOR DE AANDACHT ER ZIJN VAST VRAGEN



university of
groningen



EXTRA DIA'S

- Vignet RA

VIGNET: SAMENSPEL FARMACODYNAMISCHE MECHANISMEN BIJ BEHANDELING

REUMATOÏDE ARTRITIS

SAMENSPEL: REUMATOÏDE ARTRITIS



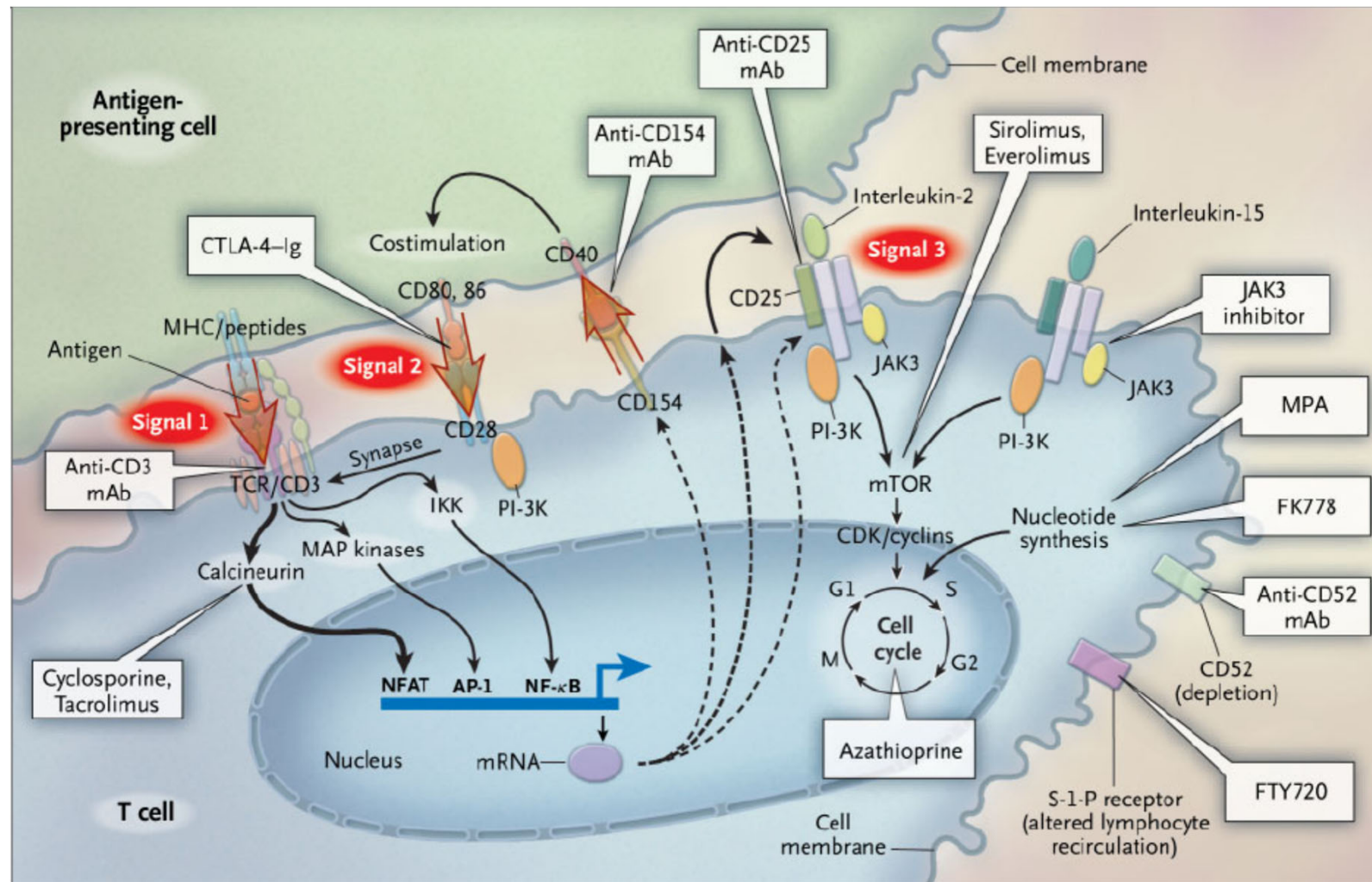
- Doel: overzicht gebruik van meerdere werkingsmechanismen bij de behandeling van een aandoening
- Auto-immuunaandoening: reumatoïde artritis

ETIOLOGIE RA

1. Antigeenherkenning
2. Antigeenpresentatie
3. Immuunactivatie
 - T-cellen & B-cellen
 - Cytokines (TNF, IL, INF)
4. Ontstekingsreacties
 - Vorming ontstekingseiwitten
5. Escalatie/moderatie immuunreactie
 - Prostaglandines
 - Cytokines (TNF, IL, INF)
6. Symptomen

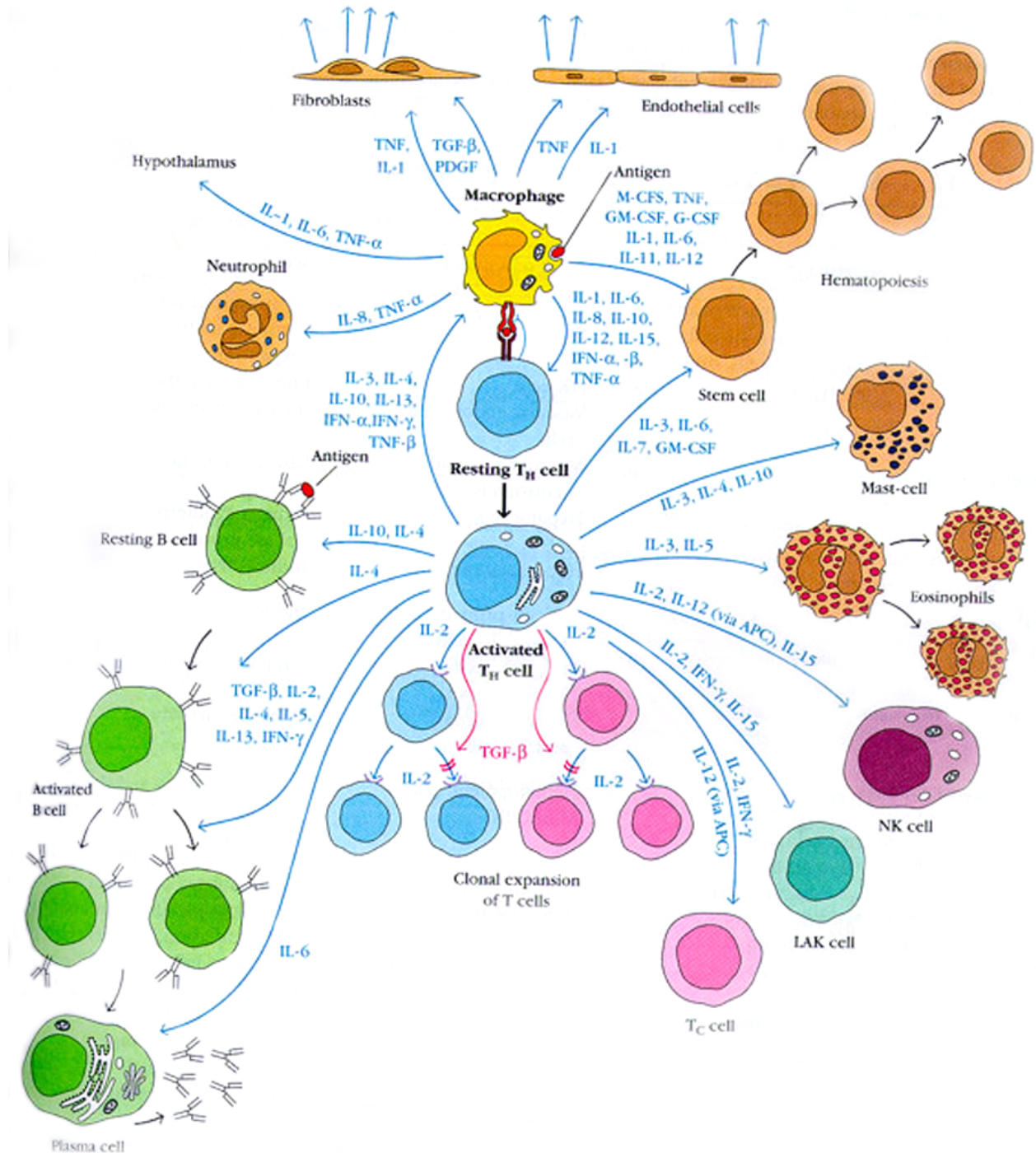
Aangrijpingspunten
voor medicatie

1-2. ANTIGEENPRESENTATIE



3. IMMUUN- ACTIVATIE

Inflammatoire respons



ETIOLOGIE RA

1. Antigeenherkenning

2. Antigeenpresentatie

3. Immuunactivatie

- T-cellen & B-cellen
- Cytokines (TNF, IL, INF)

4. Ontstekingsreacties

- Vorming ontstekingseiwitten

5. Moderatie immuunreactie

- Prostaglandines
- Cytokines (TNF, IL, INF)

6. Symptomen

→ Abatacept

→ Rituximab

→ TNF-alfa antagonisten
Tocilizumab

→ Corticosteroiden

→ NSAIDs

→ Tofacitinib

WERKINGSMECHANISMEN

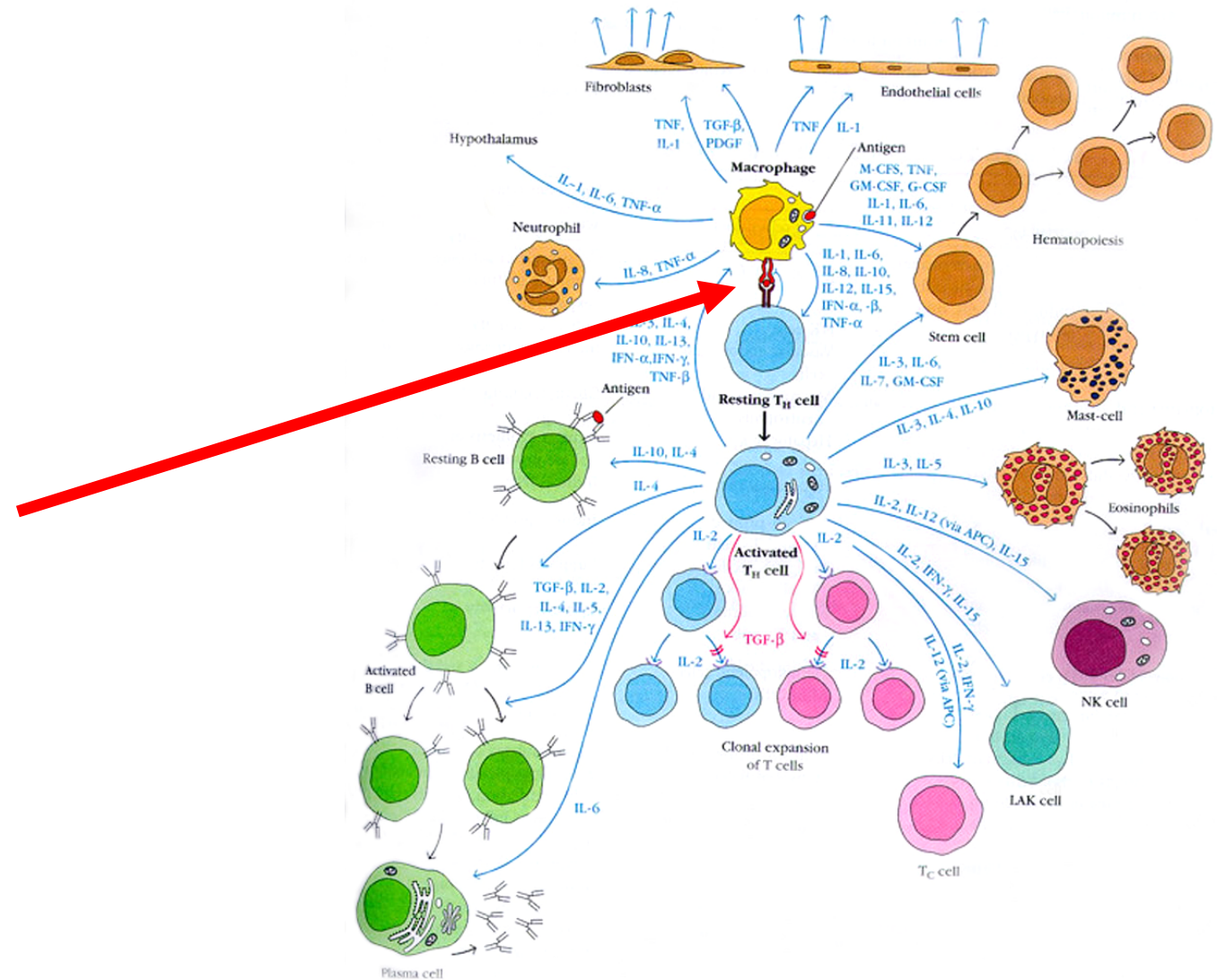
- Antilichaambinding
 - Cytokine-antagonisme: TNF-alfa
 - Receptorblokkade: tocilizumab (IL-6), anakinra (IL-1)
 - CD-antagonisme: rituximab, abatacept
- Enzymremming
 - MTX, leflunomide
 - NSAIDs
- Beïnvloeding intracellulaire eiwitvorming
 - Corticosteroiden
- Onbekend
 - Hydroxochloroquine, sulfasalazine, goud

ABATACEPT

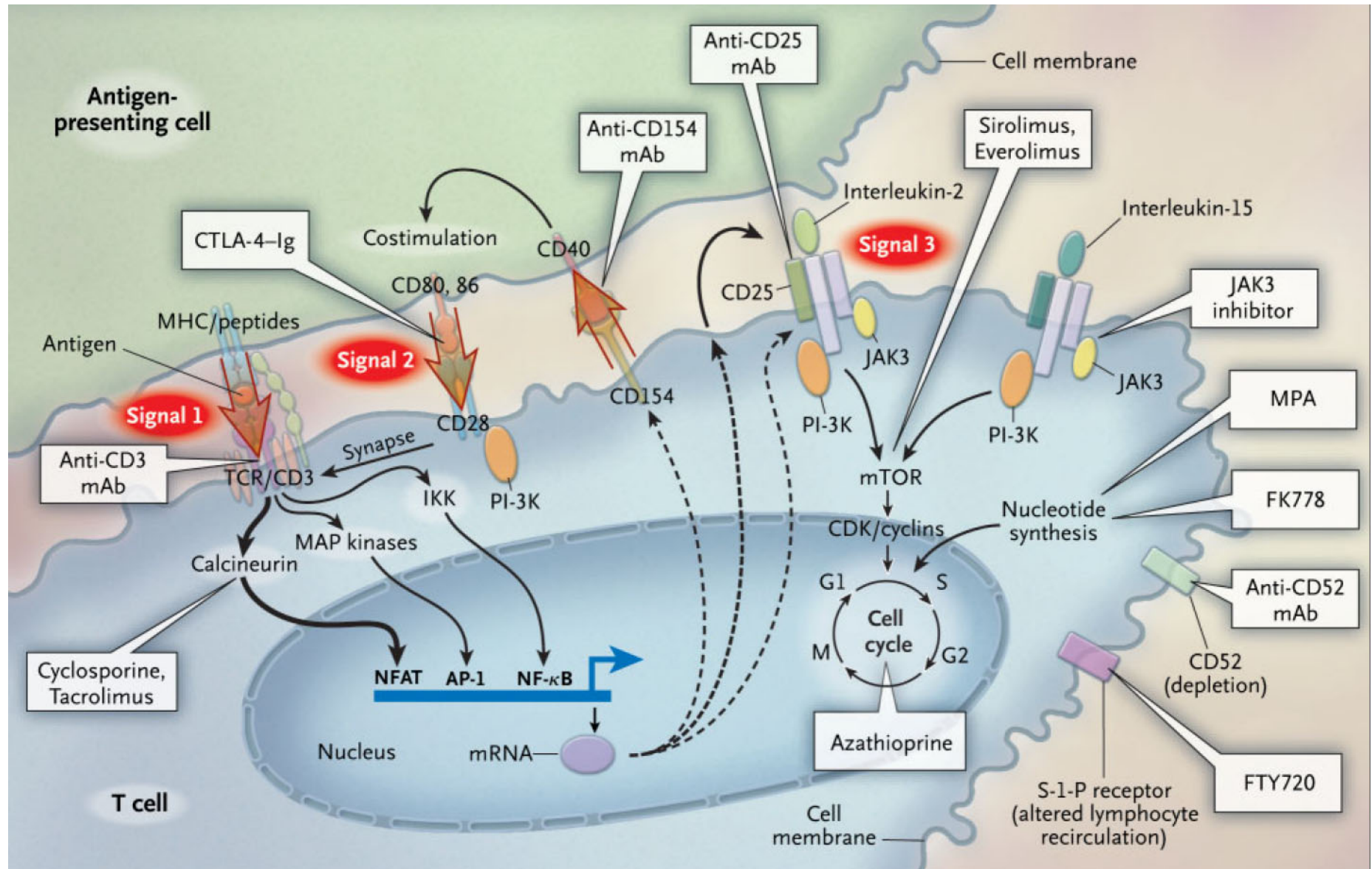
- Antigéénpresentatie

→ Abatacept

Inflammatoire respons

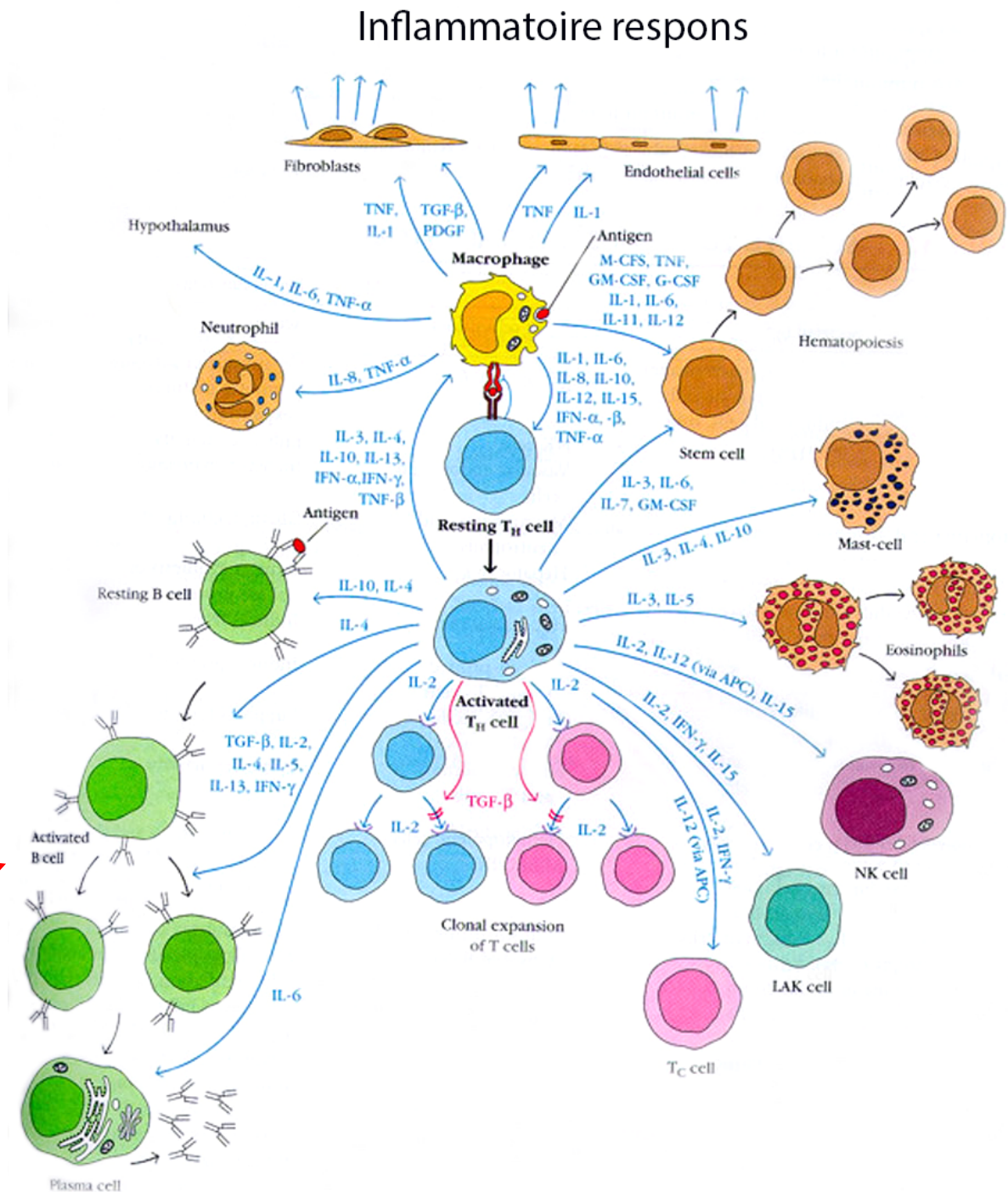
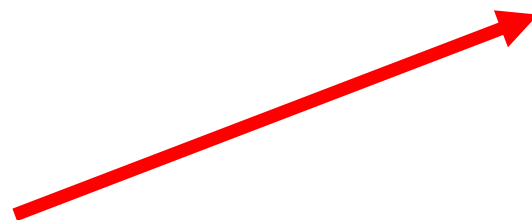


ABATACEPT

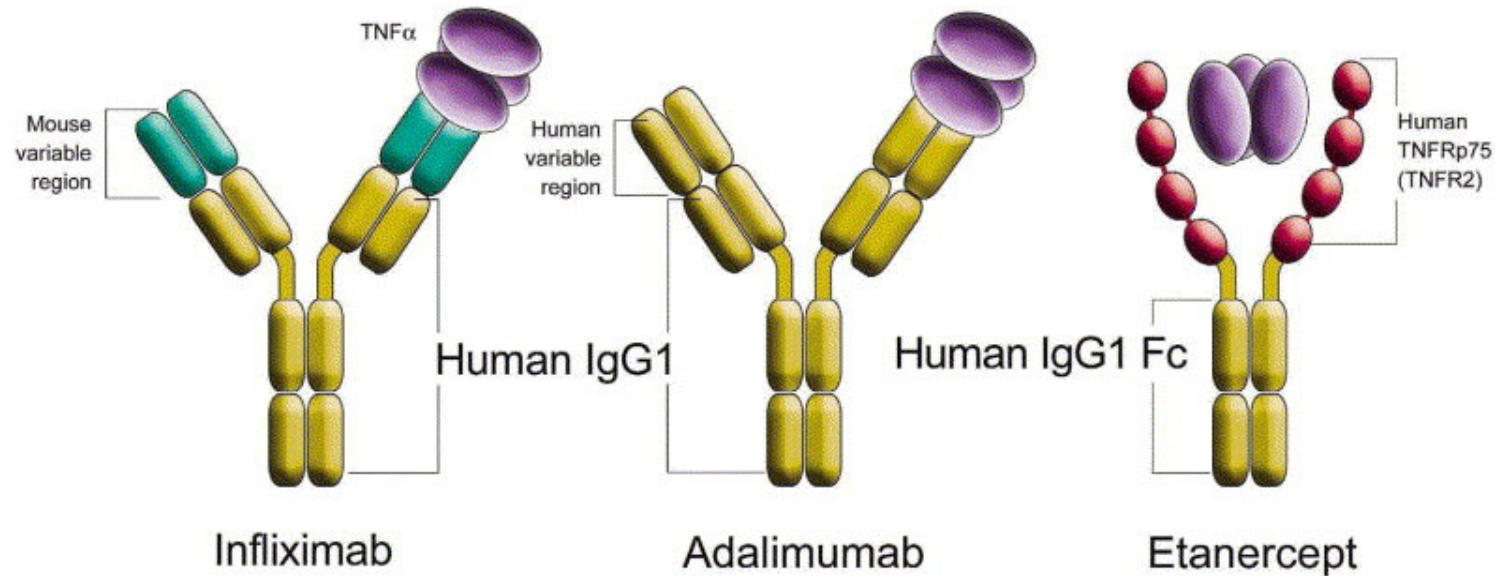


RITUXIMAB

- Immuunactivatie
 - T-cellen & B-cellen



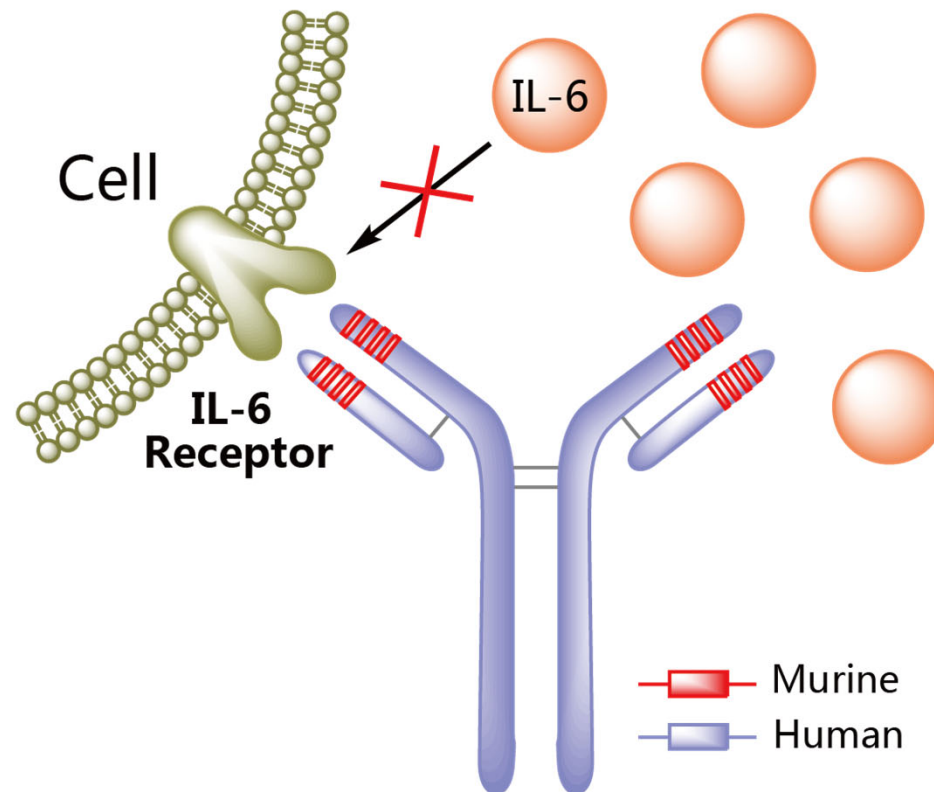
TNF-ALFA: MAB'S



Mechanismen

- Binding TNF-alfa (infliximab, adalimumab)
- Oplosbare receptor (etanercept)

TOCILIZUMAB: IL-6 RECEPTOR ANTAGONIST



TOFACITINIB/BARICITINIB: 2ND MESSENGER BLOKKADE

