

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Abajo de FJ. Arch gen Psychiatry 2008;65:795-803	NSAID + SSRI/venlafaxine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI of venlafaxine of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI/venlafaxine + NSAID. Adjusted odds ratio (AOR) SSRI 1.6; AOR venlafaxine 2.9; AOR TCA 1.3 AOR NSAID 2.8 AOR NSAID + SSRI/venlafaxine 4.8. Case control studie onder 1321 cases (gastro-intestinale bloeding) en 10000 controles.	2C
Wessinger S. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:937-44	NSAID + SSRI/venlafaxine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI/venlafaxine of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI/venlafaxine + NSAID. OR SSRI (incl. venlafaxine) 1.5; OR NSAID 2.0; OR acetylsalicylzuur 1.8; OR SSRI (incl.venlafaxine) + NSAID 12.2; OR SSRI (incl. venlafaxine) + acetylsalicylzuur 2.1. In groep SSRI is venlafaxine ook meegenomen, echter niet apart geanalyseerd in combi met NSAID. Retrospectieve case control studie onder 579 cases (opgenomen in ziekenhuis met gastro-intestinale bloeding) en 1000 controles. → auteurs: beperkingen studie zijn kleine onderzoekspopulatie, dosis geneesmiddel niet meegenomen in analyse, alleen geregistreerd gebruik van NSAIDs meegenomen (geen info over zelfzorg gebruik).	2C
Dalton SO. Arch Intern Med 2003;163:59-64	NSAID + SSRI/ clomipramine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. Observed/expected (O/E) ratio SSRI (incl. clomipramine) 3.6 O/E SSRI (incl. clomipramine) + NSAID 12.2 O/E SSRI (incl. clomipramine) + lage dosis acetylsalicylzuur (dosis niet gespecificeerd) 5.2 Incidentie laag: 17 gevallen van gastro-intestinale bloeding onder 4107 gebruikers van SSRI + NSAID. In groep SSRI is clomipramine ook meegenomen, echter niet apart geanalyseerd in combinatie met NSAID. Retrospectieve population based cohort studie onder 26005 gebruikers van antidepressiva. → auteurs: beperkingen studie zijn gebrek aan klinische details, diagnose gastro-intestinale bloeding is mogelijk niet altijd accuraat gesteld.	2C

<p>Helin-Salmivaara A. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:403-8</p>	<p>NSAID + SSRI</p>	<p>toename risico op gastro-intestinale problemen (ziekenhuisopname met perforatie, bloeding, ulcus) bij gebruik SSRI of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. AOR SSRI 1.30, AOR NSAID 2.83 AOR NSAID + SSRI 4.19. NSAIDs onderverdeeld: AOR niet-selectief NSAID + SSRI 4.66 AOR semi-selectief NSAID + SSRI 4.117 AOR, COX-2 selectief + SSRI: 2.56. Population based case control studie onder 9191 cases (patiënten opgenomen in ziekenhuis met perforatie, bloeding of ulcera) en 41780 gematchte controles. Gecorrigeerd voor diverse confounders zoals gebruik maagbeschermers, diverse co-morbiditeiten. Dosis geneesmiddel niet meegenomen in analyse.</p>	<p>2C</p>
<p>Tata LJ. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:175-81</p>	<p>NSAID + SSRI/TCA</p>	<p>toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, TCA of NSAID; geringe verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. OR SSRI 2.63 NSAID 2.19 TCA 1.96 SSRI + NSAID 2.93 TCA + NSAID 2.70. Incidentie rate ratio (IRR) voor optreden gastro-intestinale bloeding gedurende gebruik: SSRI 1.71 NSAID 2.71 SSRI + NSAID 3.25 TCA + NSAID 2.88. Case controle studie onder 11261 cases met eerste gastro-intestinale bloeding en 53156 gematchte controles. → auteurs: the risk of gastro-intestinal bleeding is not substantially increased when NSAIDs and SSRIs are prescribed together, compared with their use alone. → GIC: data studie niet gecorrigeerd voor gebruik zuurremmers.</p>	<p>2C</p>
<p>Abajo de FJ ea. BMJ 1999;319:1106-9</p>	<p>NSAID + SSRI</p>	<p>toename kans op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. Gecorrigeerd RR SSRI: 2.6 (+/- gelijkwaardig aan risico lage dosis ibuprofen), gecorrigeerd RR SSRI + NSAID: 15.6. Population based case control studie onder 1651 cases (gastro-intestinale bloeding) en 10000 controles. → GIC: zie ook BMJ 1999;319:1081-2 (editorial) + 2000;320:1405-6 (reacties + antwoord).</p>	<p>2C</p>

Overig	Stof	Effect
Vidal X. Drug Safety 2008;31:159-68	NSAID + SSRI / TCA / trazodon	geen toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, tevens geen toegenomen risico bij combinatie SSRI + NSAID/acetylsalicylzuur. Gecorrigeerde OR op gastro-intestinale bloeding SSRI's (incl clomipramine en trazodon) 1.23; niet SSRI's (amitripyline, dosulepine, imipramine, doxepine) 0.83, overige TCA's 0.79. OR op gastro-intestinale bloeding van SSRI met hoge affiniteit (clomipramine, fluoxetine, paroxetine en sertraline) + NSAID: 8.32 OR NSAID alleen 7.82 Population based case control studie onder 2783 cases (met maagbloeding opgenomen in ziekenhuis) en 7058 controles. → auteurs: sterke punten studie zijn gedetailleerde informatie bekend over medische historie en geneesmiddelgebruik patiënten, SSRIs in aanbevolen dosering genomen met minimaal gebruik 3 maanden.
Meijer WEE. Arch Intern Med 2004;164:2367-70	serotonerge antidepressiva	Correlatie tussen risico op ziekenhuisopname voor abnormale bloeding en mate van serotonine heropnameremming door gebruikte antidepressivum (AD). AOR AD met hoge affiniteit serotonine transporter (fluoxetine, sertraline, clomipramine en paroxetine) = 2.6 t.o.v. AD met lage affiniteit serotoninetransporter; AOR AD met middelmatige affiniteit (venlafaxine, amitriptyline, fluvoxamine, duloxetine, citalopram): 1.9. Case-controle studie onder 196 cases (gebruikers van AD met ziekenhuisopname voor abnormale bloeding) en 972 gematchte controles (gebruikers van AD, geen ziekenhuisopname.
Walraven van C. BMJ 2001;323:655-8	SSRI	retrospectieve cohort studie: bloeding is een bijwerking van SSRI's: toename risico 'upper' GI bloeding door antidepressiva met hoge mate van remming van serotonine-heropname.
Derry S. BMJ 2000;321:1183-7	acetylsalicylzuur	meta-analyse van 24 gerandomiseerde gecontroleerde studies met in totaal 66000 personen. Gastroïntestinale bloeding trad op bij 2.47% van personen die acetylsalicylzuur 50-1500 mg per dag gedurende ten minste 1 jaar gebruiken en bij 1.42% van de personen op placebo. Analyse van 8 studies (49927 personen) met asz 50-162.5 mg per dag: gastroïntestinale bloeding trad op bij 2.3% van de personen op asz en bij 1.45% van de personen op placebo. "Even at this lower doses, aspirin was associated with a significant increased rate of gastrointestinal haemorrhage compared with placebo, with a pooled odds ratio of 1.59 (1.40 to 1.81:P<0.0001)."

Opmerkingen

WFG 24-11-2015: advies mbt maagprotectie blijft gehandhaafd maar moet duidelijker geformuleerd.

WFG 28-1-2014: coxibs ook koppelen; risico op maagschade met coxibs is vergelijkbaar met dat van laaggedoseerde salicylaten. Coxibs zijn in de NHG-Standaard Maagklachten niet meegenomen, omdat er voor coxibs geen plaats is in de huisartspraktijk. Bij coxibs de risicofactoren aanhouden die volgens de NHG-Standaard Maagklachten gelden voor laaggedoseerde salicylaten.

Feit is dat vaak (niet altijd) voor de coxibs de bewijslast onvoldoende aanwezig is, terwijl die dan wel voor de NSAIDs beschikbaar zijn. De vraag is dan in welke mate je analogie mag toepassen. Feit is dat ook coxibs het risico op PerforatiesUlceratiesBloedings vergroten (factor 1.8). Zie ook: Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. + Griffin MR. High-dose non-steroidal anti-inflammatories: painful choices (Editorial). Lancet 2013;382:746-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61128-9.

Interactie is logischerwijs wel van toepassing op basis analogie. Immers coxibs vergoten de kans op PUBs en serotonergwerkende middelen ook (maar minder dan corticosteroiden). Het lastige is dat iemand die naast een serotonerg middel meerdere risicofactoren heeft op een gegeven moment wel gastroprotectie nodig heeft. Dat zou pleiten voor actie Ja.

WFG 13-12-11: venlafaxine en duloxetine koppelen, lijken qua mechanisme erg op de SSRI's en er is bewijs voor venlafaxine. Clomipramine en imipramine niet koppelen, er is alleen indirect bewijs voor clomipramine. WFG 7-12-2010: interactie geldt ook voor Arthrotec (diclofenac+misoprostol), omdat de hoeveelheid misoprostol onvoldoende maagbescherming biedt; dit moet minstens 600-800 µg/dag zijn. Volgens de Maartenskliniek speelt het volgende praktijkprobleem: ' Met het gebruik van Arthrotec wordt niet altijd een afdoende niveau van maagbescherming bereikt (CBO richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade) aangezien de hoeveelheid misoprostol afhankelijk is van het aantal tabletten Arthrotec dat geslikt wordt. Het advies is weliswaar om Arthrotec 2-3 maal daags te gebruiken, maar in de praktijk wordt het regelmatig 1 maal daags gebruikt als daarmee de pijn voldoende gestild wordt. Bij risicopatiënten (gedefinieerd in de CBO richtlijn) die 1 maal daags Arthrotec slikken wordt dan een onvoldoende niveau van maagbescherming bereikt. Daarom is het raadzaam om de interacties weer te koppelen, waardoor er op basis van deze meldingen een individuele beoordeling plaats kan vinden op het risico op maagschade en de mogelijkheden van preventie daarop.'
 → GIC: Arthrotec was tot deze datum uitgezonderd van de interactie, dit is ongedaan gemaakt.

Stockley: SSRIs may increase the risk of bleeding and the risk appears to be further increased by concurrent use of NSAIDs.

Hansten: consider using a non-NSAID analgesic. Antidepressants with less effect on serotonin may reduce the risk of GI bleeding when combined with NSAIDs. Patients receiving both a SSRI and NSAID should be alert for evidence of GI bleeding.

Risicogroep	overige risicogroepen voor GI-bloeding, zoals hogere leeftijd, ulcus in de voorgeschiedenis, hoge doses NSAID, chronisch gebruik NSAID, gebruik van SSRI's etc
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 januari 2014