

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Catella-Lawson F. N Engl J Med 2001;345:1809-17.	asz 81 mg enteric-coated + ibuprofen	<u>Ibuprofen 400 mg 1x per dag</u> (6 dagen): - ibuprofen om 08 uur, acetylsalicylzuur om 10 uur: plaatjesremmende werking 2% (vrijwel weer normaal), 24 uur na laatste gift ibuprofen - acetylsalicylzuur om 08 uur; ibuprofen op 10 uur: plaatjesremmende werking 98% (vrijwel maximaal), 24 uur na laatste gift acetylsalicylzuur op dag 6 <u>Ibuprofen 400 mg 3x per dag</u> (6 dagen): - acetylsalicylzuur om 08 uur; ibuprofen op 10, 15 en 20 uur: plaatjesremmende werking 67%, 24 uur na laatste gift acetylsalicylzuur op dag 6 → auteurs: antagonisme van irreversibel effect asz. Studie ook gedaan met diclofenac, zie tabel Overig Stockley: plaatjesremmende werking acetylsalicylzuur werd niet beïnvloed door paracetamol, diclofenac of rofecoxib. E-mail auteur: het betrof 3 groepen (1-malige dosis ibuprofen, paracetamol, rofecoxib) met elk 6 vrijwilligers en 2 groepen (meer maal daags ibuprofen, diclofenac) met elk 5 vrijwilligers.	3A - 3A
Hovestad-Witterland AHL. Pharm Weekbl 2003;138:104-7.	asz asz + ibuprofen asz + nabumeton asz + meloxicam	TXB2-remming 1 uur na asz - 24 uur na asz - alleen asz: 98.3% 96.4% - asz 5 uur na ibuprofen: 96.2% 20.6% - asz 5 uur na nabumeton: 92.1% 79.6% - asz 5 uur na meloxicam: 94.2% 91.8%	3A
Rao GH. Arteriosclerosis 1983;3:383-8.	asz + ibuprofen	- ALLEEN ibuprofen 5 mg/kg: plaatjesremmende werking na 24 uur weer normaal - ALLEEN acetylsalicylzuur 650 mg: plaatjesremmende werking na 24 uur nog maximaal - acetylsalicylzuur 90 minuten NA ibuprofen: plaatjesremmende werking na 24 uur weer normaal, dus ibuprofen beschermt de plaatjes tegen de irreversibele acetylering door acetylsalicylzuur	3A

Overig	Stof	Effect
Farkouh ME. Ann Rheum Dis 2007;66:764-70 (TARGET-studie)	asz + ibuprofen, lumiracoxib	post hoc analyse TARGET-studie bij patiënten met een hoog risico op een hartinfarct. Hierin trad ruim achtmaal zo vaak een hartinfarct op bij patiënten die naast acetylsalicylzuur ibuprofen gebruikten als bij patiënten die daarnaast lumiracoxib gebruikten (2,14% versus 0,25%, P = 0,031).
Patel TN. Arch Intern Med 2004;164:852-6.	asz + ibuprofen	retrospectieve follow-up studie. - groep acetylsalicylzuur + ibuprofen (3859 patiënten, 52139 patiëntmaanden): 138 infarcten. - controlegroep alleen acetylsalicylzuur (10239 patiënten, 156417 patiëntmaanden): 684 infarcten. Relatief risico 0.61. Conclusie: geen verhoogd risico op myocardinfarct bij patiënten die ibuprofen gebruikten in combinatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met patiënten op alleen acetylsalicylzuur.
MacDonald TM. Lancet 2003;361:573-4 + 542-4.	asz + ibuprofen	retrospectief 7107 patiënten: combinatie ibuprofen + asz (<325 mg/dag) gaf wel een significant hoger risico op een hartinfarct dan asz alleen.
Fleuren HWWA. Pharm Weekbl 2005;140:373-4.	asz + meloxicam, rofecoxib	open, gerandomiseerde cross-over-studie met 12 vrijwilligers: asz 30 resp. 80 mg 1dd 10 dagen; gelijktijdig asz 80 mg + meloxicam 15 mg 10 dagen of gelijktijdig asz 80 mg + rofecoxib 25 mg 10 dagen. Auteurs: interactie met meloxicam is wel statistisch significant, maar niet klinisch relevant.

Catella-Lawson F. N Engl J Med 2001;345:1809-17.	asz + diclofenac	asz 81 mg ec om 08 uur; diclofenac op 10 en 18 uur: plaatjesremmende werking 92%, 24 uur na laatste gift acetylsalicylzuur op dag 6 Auteurs: irreversibel effect asz niet beïnvloed door diclofenac.
--	------------------	---

Opmerkingen

Hansten: "these findings raise the possibility that ibuprofen might reduce the therapeutic antiplatelet effect of aspirin. "

WFG 28-1-2014: discussie over het alternatief voor ibuprofen, welk NSAID is geschikt? Een eenduidig advies voor een alternatief voor ibuprofen is niet te geven, dit hangt af van de cardiovasculaire en gastro-intestinale risicofactoren van de patiënt.

- Van diclofenac en de coxibs is aangetoond dat ze de interactie niet geven. Deze lijken dus geschikt als alternatief voor ibuprofen. Probleem is echter dat coxibs en diclofenac volgens de PRAC gecontraïndiceerd zijn bij 'arteriële trombose'. Hierbij zijn de nodige kanttekeningen te plaatsten, die volgen verderop.
- Naproxen zou je ook moeten vermijden, geeft de interactie met ASA in mindere mate dan ibuprofen.
- Meloxicam geeft de interactie een beetje, zou misschien ook wel kunnen, maar bij twijfel niet noemen.
- Van de overige NSAID's is niet bekend of ze de interactie geven, dus niet adviseren als alternatief.

PRAC rapport inzake diclofenac

De PRAC* (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) heeft diclofenac beoordeeld. Effecten van diclofenac op het hart en de circulatie zijn vergelijkbaar met die van COX-2-remmers. Er is mogelijk een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen bij hoge doses (150 mg per dag) en langdurig gebruik. Het gebruik van diclofenac is gecontraïndiceerd bij patiënten met ischemische hartziekten, perifere arteriële ziekten en cerebrovasculaire ziekten. De aanbevelingen zijn onder andere gebaseerd op de meta-analyse 'CNT' **. Kanttekeningen bij PRAC rapport: WFG-lid: na bestudering van de documentatie op basis waarvan de PRAC dit stuk heeft geschreven:

1. De aanbeveling is geheel gebaseerd op de cardiovasculaire risico's van NSAID's
2. De CI 'cardiovasculaire ziekte' is gebaseerd op patiënten die geen ASA gebruiken
3. Niet gekeken naar patiënten met indicatie voor ASA, waar het bij alle patiënten met een hoog cardiovasculair risico nu juist om gaat
4. Vier leden van de PRAC hebben een afwijkend standpunt ingenomen, namelijk dat de veel strengere restrictie voor diclofenac niet gerechtvaardigd is omdat ibuprofen even cardiotoxisch en meer gastro-toxisch is dan diclofenac. Argumenten: cardiovasculair risico met coxibs, diclofenac en ibuprofen is even hoog / gi-rijsico met ibuprofen en naproxen is 2x zo hoog als met een coxib en diclofenac / ibuprofen verhoogt cardiovasculaire risico bij patiënten met een indicatie voor ASA
5. Geen rekening gehouden met patiënten met veel groter gastro-intestinaal dan cardiovasculair risico.

* EMA/544760/2013. Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations) 25 September 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500155693.pdf (pag. 31 Divergent statement)

** 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.

WFG 16-10-07: advies gewijzigd naar "vervang ibuprofen". In theorie is de interactie te vermijden bij éénmaal daags ibuprofen (door acetylsalicylzuur 2 uur vóór ibuprofen in te nemen), maar voor 1dd ibuprofen is geen indicatie. In het oude advies werd onderscheid gemaakt naar incidenteel/kortdurend vs langdurig gebruik van ibuprofen, waarbij de grens arbitrair was gesteld op 1 week. Dit advies is verlaten, omdat het niet gaat om de duur van het ibuprofengebruik, maar om de doseerfrequentie per dag.

Deze interactie is mei 2002 opgenomen als Ja/Ja. In juni 2004 opnieuw beoordeeld, werd Ja/Nee. April 2005: toch weer een Ja/Ja. Een overzicht:

- WFG 2005: conclusie dat de studie van Catella-Lawson aantoont dat er altijd een interactie is tussen ibuprofen en asz moet worden genuanceerd. De studie laat zien dat er een interactie optreedt tussen asz en ibuprofen onder de condities van het onderzoek maar geeft geen informatie over afwijkende omstandigheden. Behalve Patel is er ook een onderzoek van McDonald, waarin de combinatie van ibuprofen met asz een significant hoger risico gaf op een hartinfarct dan asz alleen. Beide studies zijn echter niet prospectief dubbelblind van opzet, maar betroffen epidemiologische studies. Daarmee zijn wel hypothesen te genereren maar niet te bewijzen of ontkrachten. In de studie van Patel gebruikte bovendien 95% van de patiënten 325 mg asz per dag. Hieruit mag dan ook niet geconcludeerd worden dat er geen interactie is met asz 80 mg per dag.

Niet onderzocht is wat het effect is bij gelijktijdige inname, bij gebruik van gewone asz tabletten in plaats van maagsapresistente tabletten of bij andere doses asz of ibuprofen.

Aangetoond is dat bij éénmalige toediening een interactie optreedt tussen 80 mg asz en 400 mg ibuprofen als asz 2 uur na ibuprofen wordt ingenomen, maar niet bij de omgekeerde volgorde. Bij chronisch meermaal daags gebruik van ibuprofen kan men deze interactie niet vermijden door asz 2 uur voor ibuprofen in te nemen, aangezien de interactie ook optreedt bij een interval van 12 uur tussen de laatste dosis ibuprofen en asz.

- WFG juni 2004: herbeoordeling naar Ja/Nee naar aanleiding van nieuwe gegevens uit retrospectieve follow-up studie van Patel 2004, waarin met de combinatie van ibuprofen en asz geen verhoogd risico op hartinfarct werd gevonden ten opzichte van de controlegroep met asz alléén. In de combinatiegroep was het aantal hartinfarcten zelfs significant lager dan met asz alléén (40%). Op grond daarvan concludeerde de WFG op dat moment dat geen actie meer hoeft te worden ondernomen als deze middelen samen worden voorgeschreven.

- WFG 2002: code 3A; na veel discussie Ja/Ja. Hoewel niet is aangetoond dat het cardioprotectief effect van asz weg is toch maar actie ondernemen. Het positieve effect van asz is in grote epidemiologische studies aangetoond, maar het klinisch effect van deze interactie is niet in goed (groot) onderzoek aangetoond, het valt echter niet uit te sluiten dat er toch effect is.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	ja	28 januari 2014