

* excl. ibuprofen en coxibs

Effect op maag

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Weil J. BMJ 1995;310:827-30.		case control studie, odds ratio's risico maagbloeding: alleen asz 75 mg/dag 2.3 alleen NSAID 4.9 asz + NSAID 7.7	2C
Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000;95:2218-24.		cohort van 27694 gebruikers asz (100-150 mg), studieduur 90 dagen; 'standardized incidence ratio' op upper GI-bloeding: asz alleen 2.6 asz + NSAID 5.6 asz + cumarine of corticosteroïd 4.7 Uit het cohort geëxcludeerd: eerdere upper GI- bloeding, predisponerende aandoening (oa alcoholisme, slokdarmvarices, levercirrose, kanker). 'Enteric coating' van asz maakte niet uit. → WFG: dosis asz in deze studie is hoger dan in Nederland gebruikelijk; van het cohort was het merendeel ouder dan 60 jaar; ouderen lopen een hoger risico.	3C
Lanas A. Gut 2006;55:1731-8. zie opmerkingen in tabel Overig.		case control studie met 2777 cases en 5532 controles relatief risico gi-bloeding: asz ≤ 300 mg/dag alleen 3.9 NSAID alleen 5.3 asz + NSAID 12.7	2C
Abajo de FJ. BMC Clinical Pharmacology 2001;1:1. www.biomedcentral.com/147 2-6904/1/1. zie opmerkingen in tabel Overig.		case control studie uit General Practice Research Database (GPRD): 287 van 2105 cases gebruikten asz (13.6%), en 837 van 11500 controles (7.3%). Relatief risico gi-bloeding: asz 75-300 mg/dag alleen 1.9* asz enteric coated 2.3 NSAID low dose alleen 2.6 NSAID high dose alleen 4.3 asz + NSAID low dose 2.2 asz + NSAID high dose 13.3 * Voor asz range 75-300 mg geen duidelijke relatie tussen dosis - effect	2C
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)."	

Overig	Stof	Effect
Lanas A. Gut 2006;55:1731-8.		<p>cases = zkh-opname gi-bloeding; controles = zkh-opname/polibezoek niet gerelateerd aan NSAID.</p> <p>Gem. leeftijd cases+controles 61 jaar. Het relatieve risico van de combinatie is meer dan de som van de afzonderlijke delen, dit duidt op synergie. De 'synergie-index' asz+NSAID 1.6 en asz+coxib 5.2.</p> <p>→ GIC: hoe is de synergie-index berekend? WFG-lid: zelfs onze epidemioloog kwam niet verder dat de synergie-index bedoeld was om interactie-termen aantoonbaar te maken.</p> <p>Ander WFG-lid: is een statistische vaststelling van een interactie. In de praktijk wordt de SI vnl gebruikt om vast te stellen of het effect van A+B dus groter is dan het totale effect van A en B afzonderlijk. Als $SI > 1$ is er sprake van een interactie, die statistisch significant is als het betrouwbaarheidsinterval dat bij SI hoort niet onder de 1 komt (of boven de 1 bij een antagonistische interactie). $SI = (1-RR1)/(1-RR2.RR3)$.</p> <p>A en B samen geven een relatief risico RR1 (vergeleken met gebruik van noch A noch B), A alleen een relatief risico RR2 en B alleen een relatief risico RR3. Berekening met de getallen in de rechterkolom van tabel 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> - asz + NSAID's: $(1-12.7)/(1-5.3 \times 3.9) = 0.59$. Dit klopt niet met waarde 1.6 (fout in het artikel?). Als je teller en noemer omdraait komt je wel op 1.6, maar dat is dus onjuist! - asa + coxibs: $(1-14.5)/(1-1 \times 3.6) = 5.2$. Dit klopt wel met waarde uit artikel.
Abajo de FJ. BMC Clinical Pharmacology 2001;1:1.		<p>voor specificatie van NSAID 'low dose' en 'high dose' wordt verwezen naar ref. 10 (Epidemiology 200112:570-6) uit dit artikel.</p> <p>Afkappunten vlg. tabel 2 uit deze ref. 10: aceclofenac 100; acemetacin 120; apazone 600; diclofenac 75; etodolac 400; fenbufen 900; fenoprofen 1,200; flurbiprofen 150; ibuprofen 1,200; indomethacin 75; ketoprofen 100; mefenamic 1,000; meloxicam 7.5; nabumetone 1,000; naproxen 500; piroxicam 10; sulindac 200; tenoxicam 10; and tiaprofenic acid 450.</p>
Hernández-Díaz S. BMC Medicine 2006;4:22. www.biomedcentral.com/174 1-7015-4-22.		<p>cohortstudie, gebruik makend van gegevens uit de General Practice Research Database (GPRD, uit UK) en Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria (BIRFAP, uit Spanje). Studie naar toename gastroïntestinaal risico door lage dosis asz bij gebruikers met verschillende gi-risicoprofielen (geen - upper GI pain - uncomplicated ulcer - complicated ulcer). Overall verhoogt asz het risico met 5 extra cases per 1000 asz-gebruikers/jaar, maar dit varieert met het onderliggende gi-risico en kan in bepaalde gevallen >10 extra cases zijn.</p> <p>→ GIC: geen getallen gegeven voor al dan niet combinatie met NSAID's; geen 'interactie' gegevens.</p>
CSM 2002-3		<p>advies van CSM (committee on safety of medicines): NSAID's vermijden bij patiënten die langdurig low dose asz moeten gebruiken. Als combinatie nodig is, dan maagprotectie met een protonpompremmer.</p>

Opmerkingen

Salicylaten antitrombotisch + ibuprofen: is aparte interactie.

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

WFG 28-1-2014: advies aangepast/genuanceerd conform de NHG-Standaard Maagklachten.

WFG 2009: er is meer relevante literatuur dan de ref's uit Stockley. Je gaat geen harde getallen voor een afkappunt op leeftijd vinden, blijft arbitrair. Bekend is dat ouderen risico lopen; HARM-onderzoek toont dat ouderen op alleen asz low dose al een bloeding kunnen krijgen.

Hansten: afname diclofenac, flurbiprofen, indometacine, ketoprofen, naproxen, sulindac bij combinatie met asz in analgetische doses. Geen actie nodig. Met piroxicam: geen effect op piroxicam. Geen interactie.
 → GIC: ref's niet uitgewerkt, gaat om analgetische doses asz.

Stockley: lage dosis asz (≤ 300 mg/dag) wordt geassocieerd met toename risico ziekenhuisopname wegens maagbloeding; dit risico neemt toe bij combinatie met een NSAID.

SPC Aspirine Protect (100 mg): versterking werking en bijwerkingen van alle NSAID's. Niet combineren.
 Voltaren, diclofenac: combinatie met andere NSAID's verhoogt risico bijwerkingen.
 SPC Naproxen EC Mylan: combinatie met andere NSAID's wordt ontraden ivm schadelijkheid en ontbreken bewijs therapeutisch voordeel.
 SPC Indocid: asz verhoogt risico op gastro-intestinale bijwerkingen en verlaagt indometacinespiegels. Niet gelijktijdig met ander NSAID wegens een toegenomen kans op toxiciteit zonder toename in effectiviteit.
 SPC Orudis: combinatie met asz verlaagt de biologische beschikbaarheid van ketoprofen aanzienlijk (ca. 40%).
 Therapeutisch effect combinatie is niet aangetoond, terwijl de bijwerkingen van beide middelen toenemen. Kan een sterkere werking geven van andere NSAID's (toenemend risico op ulcus en/of bloeding).

WFG 7-12-2010: interactie geldt ook voor Arthrotec (diclofenac+misoprostol), omdat de hoeveelheid misoprostol onvoldoende maagbescherming biedt; dit moet minstens 600-800 mg/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.

Effect op trombocytenuitstroom

Overig	Stof	Effect
Stockley	diclofenac meloxicam naproxen	geen invloed op trombocytenuitstroomremmende werking asz van diclofenac 75 mg 2dd, naproxen 500 mg 2dd of meloxicam 15 mg/dag

Opmerkingen

Stockley: mogelijk hebben diclofenac of naproxen de voorkeur boven ibuprofen (IA 3700).
 SPC's zeggen niets over effect op trombocytenuitstroom. Ascal Cardio/Neuro ook niet.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	ja	28 januari 2014

Salicylaten antitrombotisch + Coxibs

B

Effect op maag

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Silverstein FE. JAMA 2000;284:1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.	celecoxib * diclofenac of ibuprofen asz ≤ 325 mg/dag	annualized incidence rate upper GI-complicaties resp. alle symptomatische ulcera: celecoxib alleen 0.44% resp. 1.40% celecoxib + asz 2.01% resp. 4.70% NSAID* alleen 1.27% resp. 2.91% NSAID + asz 2.12% resp. 6.00%	3C
Lanas A. Gut 2006;55:1731-8.	coxib asz ≤ 300 mg/dag	case control studie met 2777 cases en 5532 controles relatief risico gi-bloeding: asz ≤ 300 mg/dag alleen 3.9 coxib alleen 1.0 asz + coxib 14.5 cases = zkh-opname gi-bloeding; controles = zkh- opname/polibezoek niet gerelateerd aan NSAID. Gem. leeftijd cases+controles 61 jaar. Het relatieve risico van de combinatie is meer dan de som van de afzonderlijke delen, dit duidt op synergie. De 'synergie-index' asz+NSAID 1.6 en asz+coxib 5.2. → GIC: zie opmerkingen bij 911A.	2C
Schnitzer TJ. Lancet 2004;364:665-74.	lumiracoxib naproxen ibuprofen	studie, met lumiracoxib 400 mg/dag, ibuprofen 800 mg 3dd of naproxen 500 mg 2dd, asz 75-100 mg/dag. Incidentie gi-events: - Non-asz-populatie: lumiracoxib 14 van 6950 pat. = 0.2% NSAID 64 van 6968 pat. = 0.92% → viervoudige reductie incidentie gi-events. - Asz-populatie: lumiracoxib 15 van 2167 pat. = 0.69% NSAID 19 van 2159 pat. = 0.88% → reductie niet significant. Bij patiënten die geen asz gebruiken is de cumulatieve 1-jaar incidentie van ulcuscomplicaties 1.09% door NSAID's en 0.25% voor lumiracoxib. Deze reductie is ook te zien in de overall populatie, maar niet in de groep die tevens asz gebruikt. Er was geen verschil in incidentie cardiac events en myocardinfarct tussen lumiracoxib en NSAID's.	2-3C

Opmerkingen

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 Perforaties/Ulceraties/Bloedingen 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.

Je ziet meer PUBs bij de combinatie ASA+ celecoxib in vergelijking tot celecoxib-monotherapie. Om die reden adviseren we deze patiënten (Maartenskliniek) een protonpompremmer.

WFG 27-1-2009: er is meer relevante literatuur dan de ref's uit Stockley. Je gaat geen harde getallen voor een afkappunt op leeftijd vinden, blijft arbitrair. Bekend is dat ouderen risico lopen; HARM-onderzoek toont dat ouderen op alleen asz low dose al een bloeding kunnen krijgen.

Een coxib versterkt het effect van acetylsalicylzuur op de maag, net zoals andere NSAID's.

Stockley: lage dosis asz (≤ 300 mg/dag) wordt geassocieerd met toename risico ziekenhuisopname wegens maagbloeding; dit risico neemt toe bij combinatie met een coxib.

Effect op trombocytenuitwerking

Opmerkingen

Stockley: een coxib kan niet worden geadviseerd gezien het risico op cardiovasculaire effecten. Stockley noemt aantal referenties waarbij coxib geen invloed op trombocytenuitwerkingsremmende werking asz had.

SPC Celebrex, Arcoxia, Dynastat: gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2-remmers geen substituuft voor asz ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet gestopt te worden.

SPC Celebrex: kan in combinatie met een lage dosering asz worden gebruikt. Zoals geldt voor andere NSAIDs, is in de ingediende studies een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis asz in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen. Een significant verschil in gastro-intestinale veiligheid tussen selectieve COX-2 remmers + asz en NSAIDs + asz is niet aangetoond in klinische langetermijnstudies.

SPC Arcoxia: toename risico gastro-intestinale bijwerkingen (ulceratie of andere complicaties) neemt verder toe bij gelijktijdig gebruik met asz (zelfs bij lage doses). In langdurig klinisch onderzoek is tussen coxibs+asz versus NSAIDs+asz geen significant verschil in gastro-intestinale veiligheid aangetoond.

In een studie met vrijwilligers had etorixocib 120 mg 1dd bij steady state geen effect op de plaatjesremmende activiteit van asz (81 mg 1dd). Etorixocib kan gelijktijdig worden toegediend met asz in lage doses. Maar de combinatie kan wel tot een verhoogde frequentie van GI-ulceratie of andere complicaties leiden.

Combinatie met asz in doses hoger dan die voor cardiovasculaire profylaxe of andere NSAID's wordt niet aanbevolen.

SPC Dynastat: er is een verdere verhoging van het risico op gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties wanneer parecoxib tegelijk met asz (zelfs in lage doses) wordt ingenomen.

Bij patiënten behandeld met parecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen.

Dynastat had geen effect op de acetylsalicylzuur-gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie of de bloedingstijd. Klinische studies tonen aan dat Dynastat kan worden gecombineerd met lage doses asz (≤ 325 mg). Zoals geldt voor andere NSAIDs, is in de ingediende studies een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis asz in vergelijking met het gebruik van parecoxib alleen.

Risicogroep	als A
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		