

DOAC's* + NSAID's

MFB 1173

*Apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Eriksson Bl. Thromb Res 2012;130:147-51.	rivaroxaban + NSAID's rivaroxaban + ASA/TAR	gepoolde data uit 4 fase III studies uit 'RECORD programme'. Patiënten kregen rivaroxaban vanwege totale heup- of knie vervanging (totaal 6093), waarvan 4396 tevens een NSAID (72%) en 563 tevens ASA/TAR (9%). Rivaroxaban + NSAID vs rivaroxaban - any bleeding events: 2.67 vs 1.26 rate ratio for use vs non-use: 1.22 - major/non-major clinically relevant bleeding events: 1.15 vs 0.57 rate ratio for use vs non-use: 1.28 Rivaroxaban + ASA/TAR vs rivaroxaban - any bleeding events: 2.04 vs 1.76 rate ratio for use vs non-use: 1.32 - major/non-major clinically relevant bleeding events: 0.78 vs 0.78 rate ratio for use vs non-use: 1.11 Auteurs: because there were no restrictions on the choice of a specific drug or dose of NSAID and PFI's or ASA, the use and dosage is likely to reflect real-world co-medication use.	2C
Kubitza D. Br J Clin Pharmacol 2006;63:469-76.	rivaroxaban + naproxen	toename AUC rivaroxaban met ong. 10%; bloedingstijd (x-fold change from baseline) na 4 uur: - naproxen 1.46x - rivaroxaban 1.20x - naproxen+rivaroxaban 2.17x bij 1 van 11 personen 3.27x Regime: naproxen 500 mg op 2 achtereenvolgende dagen (naproxen run-in period), vervolgens naproxen 500 mg op dag 1 en naproxen 500 mg + rivaroxaban 15 mg op dag 2; 11 vrijwilligers in two-way crossover study met 14 dagen washout. Auteurs: there appeared to be no clinically relevant interaction between rivaroxaban and naproxen in healthy subjects, although some individuals may be more sensitive to the combination. → WFG: score A, kinetisch.	2A
SPC Eliquis	apixaban + naproxen	toename AUC apixaban 1.5x en Cmax 1.6x door naproxen 500 mg 1-malig (naproxen = pgp-remmer).	1A

Overig	Stof	Effect
Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. http://www.nvpc.nl/uploads/stand/NVPC121117DOC-MW-Orde_Leidraad+NOAC_pdf118.pdf Geraadpleegd mei 2013.	DOACs + NSAID's	Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen, p. 45: bij combinatie met NSAID's is voorzichtigheid geboden i.v.m. het verhoogde bloedingsrisico. Bij twijfel altijd contact opnemen met de (ziekenhuis)apotheker.
SPC Eliquis	apixaban + NSAID's	Acetylsalicylzuur 325 mg 1dd: farmacokinetische of farmacodynamische interacties waren niet evident. Geen verandering in effect van naproxen op door arachidonzuur geïnduceerde plaatjesaggregatie en er geen klinisch relevante verlenging van de bloedingstijd. Combinatie met plaatjesaggregatieremmers verhoogt het risico op bloedingen. Voorzichtigheid bij combinatie met NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur en naproxen.

SPC Xarelto	rivaroxaban + NSAID's	zorgvuldigheid is vereist bij combinatie met middelen die de hemostase beïnvloeden, zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, plaatjesaggregatieremmers of andere anticoagulantia. Overweeg profylaxe bij hoog risico op een ulceratieve gastro-intestinale aandoening. - Naproxen 500 mg: geen klinisch relevante verlenging bloedingstijd - Acetylsalicylzuur 500 mg: geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties gezien.
SPC Pradaxa	dabigatran + NSAID's	vanwege het risico op bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen. - NSAID's kortdurend als peri-operatieve pijnstillers: geen relatie aangetoond met verhoogd bloedingsrisico. - NSAID's chronisch: verhoging risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran als warfarine. Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel of een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) als de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux verhoogt de kans op een gastro-intestinale bloeding. Overweeg een PPI.
Kwong LM. Ann Pharmacother 2012;46:1232-8.	rivaroxaban + naproxen rivaroxaban + NSAID's/ ASA	review; rivaroxaban vanwege totale heup- of knie vervanging - Fase I-studie: gekeken is naar bloedingstijd op baseline en 4 uur na inname. De toename met rivaroxaban+naproxen was relatief klein tov alleen naproxen. → GIC: getallen komen uit Kubitzka 2006. - Pooled analysis RECORD trials:gekeken is naar bleeding events met rivaroxaban + NSAID vs rivaroxaban alleen en met rivaroxaban + ASA/TAR vs rivaroxaban alleen. → GIC: getallen komen uit Eriksson 2012. NB. Limitation data: niet gekeken naar dosis en welk NSAID
Friedman RJ. Thromb Haemost 2012;108:183-90.	dabigatran + NSAID's/ASA	post-hoc analyse: risico op 'major bleeding event' bij patiënten op dabigatran + NSAID of ASA was vergelijkbaar met dat van patiënten op alleen dabigatran. Post-hoc analyse op basis van pooled data van 3 fase III klinische studies: de pooled study populatie bestond uit 8135 patiënten. Overall 57.4% gebruikt een NSAID of ASA.
Derry S. BMJ 2000;321:1183-7	ASA	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 NSAID's beschikbaar zijn. De vraag is dan in welke mate je analogie mag toepassen. Feit is dat ook coxibs het risico op PerforatiesUlceratiesBloedingen 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.

Er is geen evidence voor, maar ook hier geldt dat je meer bloedingen verwacht dan als er geen coxib gebruikt wordt. Bij DOAC's kun je de parallel trekken met cumarines.

Stockley: neither aspirin nor naproxen alter the pharmacokinetics of rivaroxaban, or cause a clinically relevant change in the anticoagulant effects of rivaroxaban.

Hansten: --

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 januari 2014