

Ulcus Pepticum: spironolacton

Afkorting: VKA: vitamine K-antagonist; MD: maag-darm; UGB: upper gastrointestinal bleeding

Datum literatuursearch: 05-02-2024

CONCLUSIE

Conclusie 2024

Er is geen relevante nieuwe literatuur gevonden. Op basis van het nieuwe kader, waarin een MD-bloeding niet wordt beschouwd als een klinisch relevante uitkomstmaat, en op basis van het bestaande bewijs is de conclusie om spironolacton niet te bewaken bij ulcus pepticum. Er zijn geen studies die een significant verhoogd risico op een klinisch relevante uitkomstmaat, zoals het vaker optreden van een ulcus pepticum, een ulcus perforatie, een ulcusbloeding of een stenose beschrijven. Bovendien wordt in de NHG-Behandelrichtlijn 'Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik' van maart 2021 benoemd dat een maagulcus een zeer zeldzame bijwerking is van spironolacton en dat bij gebruik van spironolacton als monotherapie het risico op maagbloeding zo laag is dat preventief PPI-gebruik niet is geïndiceerd.

Conclusie 2021

Hoewel er geen studies werden gevonden die voldeden aan de PICO, werd in twee case-controlstudies een significant verhoogd risico van een factor 2,7 op een MD-bloeding of ulcus gezien bij gebruik van spironolacton en wanneer statistisch gecorrigeerd werd voor onder andere hartfalen en risicovolle comedatie [Gulmez 2008, Verhamme 2006]. Ook een cohortstudie liet een significante verhoging op het krijgen van een peptisch ulcus zien, zelfs wanneer patiënten met onder andere hartfalen werden geëxcludeerd (factor 1.59) [Russo 2008]. Spironolacton lijkt zelf echter geen ulcerogeen middel, maar lijkt de genezing van een ulcus tegen te gaan (zie theoretisch mechanisme). Er zijn daarentegen wel voldoende aanwijzingen voor een mogelijk verhoogd risico door enkel spironolacton gebruik, ondanks dat het theoretisch mechanisme dat niet verklaart.

Werkgroep 2021: de werkgroep heeft besloten dat hier GEEN sprake is van een contra-indicatie. Bij de gevonden studies is het niet mogelijk (volledig) te corrigeren voor confounding by indication (hartfalen, leverlijden) door het indicatiegebied van spironolacton. Spironolacton wordt ook niet meer in de herziene versie van de NHG-standaard Maagschade 2021 beschreven als directe risicofactor bij Ulcus Pepticum enkel als geneesmiddel met maagbijwerkingen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Aldosteron stimuleert de aanmaak van fibrotisch weefsel in de maag en het duodenum via de mineralocorticosteroïdreceptoren. De aldosteronantagonist spironolacton zou deze stimulatie van aldosteron en daarmee de aanmaak van fibrotisch weefsel en dus genezing tegen kunnen gaan.

PICO

P(atient)	Ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Spironolacton
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, maagbloeding, perforatie en stenose.

Zoektermen:

PUBMED: ((peptic ulcer OR peptic ulcer hemorrhage) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding OR GI bleeding OR perforation)) AND spironolactone

EMBASE: 'peptic ulcer'/mj AND 'spironolactone'/mj

Dit is een herziening van een rapport uit 2021. Er is daarom gezocht vanaf december 2020. Er werden geen relevante nieuwe publicaties gevonden, daarom is relevante literatuur uit het eerdere rapport opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van spironolacton op het ontstaan van MD-ulceraties en/of -bloedingen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Spironolactone and gastrointestinal bleeding: a population based study. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2008 May;17(5):495-500 Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Het aantal ziekenhuisopnamen voor hoge gastro-intestinale bloedingen of ulcera werd bepaald voor 10564 patiënten die spironolacton gebruikten of gebruikt hadden en 53550 patiënten die andere diuretica gebruikten of gebruikt hadden. • Patiënten met een ziekenhuisopname vanwege gastro-duodenale ulcera of gastritis in de 5 jaar voor start van het diureticum werden geëxcludeerd. Dit geldt ook voor patiënten met coagulatie-defecten of die geneesmiddelen tegen ulcus pepticum en gastro-oesofageale reflux gebruikten. • Het risico op ziekenhuisopname voor niet-bloedende ulcera was niet verhoogd voor de spironolactongroep (HR 0.80, 95% BI 0.34–1.87). • Om de gevolgen van verschillen in covariaten tussen proefpersonen, wat kan leiden tot vertekende schattingen van de uitkomst, te beperken is gebruik gemaakt van gematchte controles (gebaseerd op leeftijd, geslacht, comorbiditeiten en geneesmiddelgebruik) en werden 10564 patiënten uit de spironolactongroep gekoppeld aan 10564 patiënten uit de groep andere diuretica. ○ In dit geval werd geen verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding door spironolacton gevonden in de hele groep (OR 1.22, 95% BI 0.81-1.83), maar alleen voor het hoogste tertiel van de dosering (OR = 2,50, 95% BI 1.08-5.79). ○ Het risico op ziekenhuisopname voor niet-bloedende ulcera was niet verhoogd voor de spironolactongroep (OR 0.67, 95% BI 0.24-1.87) Opmerkingen auteurs • Het aantal niet-bloedende ulcera werd onder gerapporteerd gezien zowel (1) een ulcus pepticum in het verleden als exclusiecriteria werd gehanteerd en (2) de mogelijkheid dat proefpersonen blootgesteld aan spironolacton een ulcus pepticum ontwikkelde gedurende de studie, maar die vanwege adequate behandeling niet resulteerde in ziekenhuisopname. Opmerkingen SHB • De auteurs laten bij het beschrijven van de studiepopulatie zien dat er bij corticosteroïden, NSAID's en VKA's geen associatie werd gevonden met MD-bloedingen. Dit terwijl dit bekende middelen zijn die bij de CI Ulcus pepticum bewaakt worden.

Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M, Hallas J. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2008 Aug;66(2):294-9 Retrospectieve case-controlstudie	Resultaten • Case-controlstudie met 3652 casus met een eerste diagnose van ernstige bloeding ten gevolge van een peptisch ulcus of gastritis. Actueel gebruik was gedefinieerd als het ophalen van een recept $\leq$ 90 dagen eerder, recent gebruik als het ophalen 91-180 dagen eerder en gebruik in het verleden als het ophalen >180 dagen eerder. Het aantal casus en controles, dat spironolacton gebruikte of had gebruikt, bedroeg 1597. • Actueel gebruik van spironolacton was aanwezig bij 5,58% van de casus en 1,5% van de controles. Het risico op een ernstige gastro-intestinale bloeding was verhoogd bij actueel gebruik, recent gebruik en gebruik in het verleden (adjOR (95% BI), respectievelijk 2,7 (2.2-3.2); 2,9 (1.99-4.3) en 1,9 (1.5-2.3)). Het risico op een ernstige gastro-intestinale bloeding was ook verhoogd bij actueel gebruik van lisduretica 1,9 (1.7-2.1). • Het risico nam toe met hogere doses (gemeten als de sterkte van de gebruikte spironolactontablet): adjOR (95%BI) respectievelijk 2,1(1.7-2.7); 2,8 (1.9-4.2) en 5,4 (3.4-8.6) voor tabletten van 25, 50 en 100 mg. Voor actuele gebruikers was de adjOR (95% BI) respectievelijk 2,7 (2.1-3.4); 3,3 (2.2-5.0) en 2,1 (1.4-3.3) voor cumulatieve doses van < 500 DDD, 500-999 DDD en > 1000 DDD. • Comedicatie met laaggedoseerd acetylsalicylzuur of cumarines had geen tot weinig invloed op het risico. • Voor personen van ≥ 60 jaar, die geen spironolacton gebruikten, werd een bloedingsrisico gevonden van 2,53 per 1000 mensjaren. Bij een adjOR van 2,7 voor spironolacton leidt dit tot een 'number needed to harm' van 230 mensjaren behandeling. Opmerking SHB • Er werd gecorrigeerd voor comorbiditeiten (o.a. MD-bloeding in de voorgeschiedenis, diabetes, ischemische hartziekten en hartfalen) en co-medicatie (o.a. ASA, anticoagulantia, antitrombotica, PPI/H2-antagonisten, SSRI's en NSAID's). • De auteurs melden dat er alleen naar bloedende ulcers gekeken is. Upper gastrointestinal bleeding (UGB) kunnen echter ook andere oorzaken hebben dan een bloedende ulcer, zoals gastritis, kanker, etc.
Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. BMJ. 2006 Aug 12;333(7563):330 Retrospectieve case-control studie	Resultaten • Case-controlstudie met 523 casus met een ulcus duodeni, ulcus ventriculi of een hoge gastro-intestinale bloeding (UGB). Er werden 209 patiënten met een ulcus geïncludeerd. • Personen met een geschiedenis van alcoholisme of gastro-intestinale kanker waren uitgesloten van de studie. Actueel gebruik was gedefinieerd als het eindigen van de looptijd van een recept < 1 maand voor de inclusiedatum. • Het aantal casus en controles, dat spironolacton gebruikte of had gebruikt, bedroeg respectievelijk 17 en 54. Het risico op een ulcus of gastro-intestinale bloeding was significant verhoogd bij actueel gebruik van spironolacton (adjOR 2,7 (95% BI 1.2-6.0)). • Het risico was groter bij hogere doses ($\geq 0,5$ DDD, adjOR 5,1, 95% BI 1.5-17.1). • Het risico op ulcus of UGB was groter indien naast spironolacton ook een ulcerogeen geneesmiddel (NSAID, trombocyten-aggregatieremmer, corticosteroïd of anticoagulans) werd gebruikt dan wanneer een dergelijk geneesmiddel niet werd gebruikt, maar ook bij excluderen van patiënten met dergelijke medicatie werd een significant verhoogd risico gezien (adjOR 7,3, 95% BI 2.9-18.7 vs. 3,7, 95% BI 1.1-13.1).

	- De duur van het spironolactongebruik had geen effect op het risico en het risico was niet verhoogd bij spironolactongebruik in het verleden. - Er werd ook een verhoogd risico gezien wanneer patiënten met hartfalen (risicofactor) werden geëxcludeerd; dit was na volledig corrigeren voor confounders echter niet significant door het kleine aantal patiënten (adjOR 4.0, 95% BI 0.99-16.6). - Er was geen verhoogd risico op een ulcus of gastro-intestinale bloeding bij gebruik van lisdiuretica of amiloride. - Een spironolacton-geassocieerd risico werd berekend van 9,3 per miljoen personen per jaar in de gehele bevolking. Bij een totale incidentie van 9,7 per 10.000 persoonsjaren betekent dit dat 1% van de ulcera of gastro-intestinale bloedingen in 2000 mogelijk veroorzaakt was door spironolactongebruik. Opmerking auteurs - Spironolacton zou het fibrose-stimulerend effect van aldosteron via mineralocorticosteroïdreceptoren tegengaan. Deze receptoren bevinden zich ook in de maag en in mindere mate het duodenum. Opmerking SHB - Er werd gecorrigeerd voor comorbiditeiten (ischemische hartziekten, gastrisch ulcus in de voorgeschiedenis, hartfalen) en comedicaatie (ACE-remmers, nitraten, antitrombotica, PPI's/H2-antagonisten, anticoagulantia). - De uitkomstmaat in deze studie is de samenvoeging van UGB en ulcers. Er is geen losse analyse gedaan van alleen ulcers.
Mackay A, Stevenson RD. Gastric ulceration induced by spironolactone. Lancet. 1977 Feb 26;1(8009):481 Case-report	Resultaten - Een 64-jarige vrouw met alcoholgeïnduceerde levercirrose met hepatitis en ascites werd behandeld met beperking van zout en vloeistof en met toenemende hoeveelheden spironolacton (tot 600 mg/dag in meerdere doses). 10 dagen na start van de behandeling had ze maagklachten en braakte bloed. Er werden twee ronde, bloedende, acute maagzweren met een diameter van 2 cm waargenomen. - Een week eerder werden geen ulcera of oesofagusvarices waargenomen bij een röntgencontrastonderzoek van het maagdarmkanaal. Spironolacton werd gestaakt en na 2 weken waren de ulcera geheeld. Opmerking auteurs - Er is eerder een casus gepubliceerd over de-novo ulceraties in een boek (Brown et al., 1971) en een artikel over verergering van bestaande ulcus duodeni door spironolacton (Kremer et al., 1973). Opmerking SHB - De vrouw gebruikte geen andere medicatie. - Bij de laatste keer braken bestond het braaksel uit 1 liter koffiegemalen materiaal, omdat deze intoxicatie en het verleden van alcoholmisbruik beide risicofactoren zijn voor ulcusvorming is de afzonderlijke invloed van spironolacton op ulcusvorming onduidelijk.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
HARM-wrestling rapport, 2009	Maakt vermelding van de interactie tussen spironolacton en de ulcerogene middelen NSAID's en ASA. Citeert bovenstaande studies.
NHG-Standaard Maagklachten, maart 2021	<u>Geneesmiddelen met maagbijwerkingen</u>

	Veel geneesmiddelen kunnen als bijwerking maagklachten veroorzaken. Dit geldt onder andere voor antibiotica, antidepressiva, metformine, calciumantagonisten, nitraten, spironolacton, sommige DOAC's en NSAID's. <u>Anamnese</u> Factoren die maagklachten kunnen beïnvloeden: geneesmiddelen met maagbijwerkingen, zoals NSAID's (ook zelfmedicatie), bisfosfonaten, kaliumchloride, corticosteroïden, antibiotica, antidepressiva, metformine, calciumantagonisten, nitraten, spironolacton en sommige DOAC's
NHG-Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik, maart 2021	<u>Kernboodschappen</u> Bij spironolacton is het risico op maagcomplicaties veel kleiner dan bij NSAID's, wees bij deze middelen terughoudend met behandelingen ter voorkoming van maagcomplicaties. <u>Geneesmiddelen met een hoger risico op maagcomplicaties:</u> Spironolacton Het risico op maagbloeding bij gebruik van serotonerge antidepressiva of spironolacton in combinatie met antitrombotica of in aanwezigheid van andere risicofactoren (zie PPI bij gebruikers van een klassieke NSAID) is echter niet bekend. Een maagulcus is een zeer zeldzame bijwerking van spironolacton. Bij gebruik van serotonerge antidepressiva of spironolacton als monotherapie is het risico op maagbloeding zo laag dat preventief PPI-gebruik niet is geïndiceerd. <u>Spironolacton</u> • De werkgroep acht het risico op maagbloeding bij serotonerge antidepressiva of spironolacton als monotherapie zo klein dat preventief PPI-gebruik niet wordt geadviseerd. • Indien bij een serotonerg antidepressivum of spironolacton een NSAID wordt gebruikt, volgt de werkgroep de CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, aangevuld met eigen overwegingen (zie Wijzigingen ten opzichte van de CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade). • In de situatie dat bij een serotonerg antidepressivum of spironolacton geen NSAID wordt gebruikt, is de vraag of maagbescherming zinvol is als er wel andere factoren aanwezig zijn die mogelijk het risico op een maagcomplicatie vergroten, zoals andere medicatie (antitrombotica, systemische corticosteroïden, hoge leeftijd, ulcus in de voorgeschiedenis of ernstige comorbiditeit zoals invaliderende artritis, hartfalen of diabetes). Gegevens over de mate van risicoverhoging hierbij zijn niet bekend. Evenmin is duidelijk of een PPI een eventueel verhoogd risico kan verlagen. Daarom is een advies over het nut van preventief PPI-gebruik niet te onderbouwen. • Omdat wel denkbaar is dat bij combinatie van meerdere factoren het risico op maagcomplicaties verhoogd is en dat een PPI-effect kan hebben, adviseert de werkgroep een PPI te overwegen. • Conclusie: - Bij gebruik van serotonerg antidepressivum of spironolacton als monotherapie is PPI-gebruik niet geïndiceerd. - Overweeg een PPI als er naast gebruik van een serotonerg antidepressivum of spironolacton meerdere factoren aanwezig zijn die het risico op een maagcomplicatie verhogen. Een farmacologisch mechanisme voor het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen door spironolacton is wel gesuggereerd, maar niet bewezen.[Verhamme 2006]

	De resultaten van Russo en Gulmez zijn in tegenspraak met de resultaten van Verhamme ten aanzien van de combinatie van spironolacton en een NSAID. De vraag of spironolactongebruik in combinatie met klassieke NSAID's of salicylaten een verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding geeft, kan daarom niet met zekerheid worden beantwoord. Omdat uit alle 3 de onderzoeken blijkt dat het risico op een gastro-intestinale bloeding verhoogd is bij spironolactonmonotherapie en omdat daarnaast uit het onderzoek van Verhamme blijkt dat de combinatie van spironolacton met een 'ulcerogeen middel' een hoger risico geeft dan apart gebruik van beide middelen, besluit de werkgroep spironolacton voorlopig wel te benoemen als extra risicofactor.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Spironolacton Teva en Accord 02/2022	4.8 Bijwerkingen Zeer zelden: maagontsteking, maagzweren, bloeding in het darmstelsel, krampen.
SPC Spironolacton Prolepha, Mylan, Aurobindo en Sandoz 02/2022	4.8 Bijwerkingen Niet bekend: gastro-intestinale aandoeningen

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	12 april 2024