



Inflammatoire darmziekten: salicylaten, antitrombotisch 2899

Datum literatuursearch: 23 september 2020

AFKORTINGEN

IBD = inflammatoire darmziekte

UC = colitis ulcerosa

CD = Ziekte van Crohn

ASA = acetylsalicylzuur

EPD = elektronisch patiëntendossier

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Er is onvoldoende evidence voor een verhoging van de ziekte-activiteit bij gebruik van ASA door IBD-patiënten. Wel zijn er aanwijzingen dat ulceraties of gastrointestinale bloedingen kunnen optreden bij gebruik van ASA door IBD-patiënten. Er is echter niet onderzocht of dit vaker optreedt bij IBD-patiënten dan bij patiënten zonder IBD.

AANVULLENDE OPMERKINGEN:

De indicatie voor een antitrombotisch salicylaat weegt over het algemeen zwaarder dan een theoretisch verhoogd risico op ulceraties of gastrointestinale bloedingen.

PICO

P(atient)	Patiënten met inflammatoire darmziekten
I(ntervention)	Salicylaten als trombocytenaggregatieremmer
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Exacerbatie of vermindering ernst van inflammatoire darmziekte of geen verandering in symptomen

Zoekterm:

PUBMED:

(inflammatory bowel disease OR colitis ulcerosa OR Crohn's disease) AND (acetylsalicylic acid OR aspirin OR carbasalate calcium) AND (antiplatelet therapy OR cardiovascular disease)

Filters: species - Humans en language - English, German, Dutch

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Alkim H, Koksar AR, et al. Etiopathogenesis, prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease. Clin Appl Thromb Hemost 2017; 23: 501-510	Review Score: 3	• De auteurs concluderen dat het risico op veneuze trombo-embolie is verhoogd bij IBD-patiënten • Het risico op arteriële trombose lijkt ook verhoogd te zijn • Of ASA bijdraagt aan de ontwikkeling van CD, staat nog ter discussie. • Enkele studies suggereren dat ASA IBD kan activeren. • Advies auteurs: als ASA geïndiceerd is, is monitoring van de patiënt nodig:

		• Wordt ASA goed verdragen en er is geen vergering van IBD-symptomen, dan therapie voortzetten • Als acute trombose optreedt bij een IBD-patiënt, moet de gebruikelijke therapie worden gegeven, incl. ASA. Opmerkingen KNMP: De referenties m.b.t. ASA waar de auteurs naar verwijzen, zijn elders in dit contra-indicatie rapport opgenomen.
Patel S, et al. Antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2015; 148: S-868. (abstract)	Observationele studie n = 166 <i>n = aantal IBD-patiënten met ASA als trombocytenaggregatiemmer</i> score: 3	• Observationele studie met gegevens uit EPD's van IBD-patiënten over de periode 2009-2013 • Gegevens van 2288 IBD-patiënten geïnccludeerd • 208 patiënten gebruikten een trombocytenaggregatiemmer: 166 ASA (79,8%) en 42 clopidogrel (20,2%). • In de groep die een trombocytenaggregatiemmer gebruikte, had 50,05% UC, in de groep zonder trombocytenaggregatiemmer 40,8% (p = 0,02). Ook waren ASA-en clopidogrelgebruikers ouder: 62 versus 41 jaar (p < 0,0001). • ASA of clopidogrel werd gebruikt gedurende 2 weken tot > 60 maanden. 79,3% van de patiënten gebruikte dit > 1 jaar. • 18,3% van de patiënten stopte binnen een jaar met ASA (n = 30) of clopidogrel (n = 8). • Bij 26,3% van deze patiënten traden complicaties op: gastrointestinale bloedingen of ulceraties en anemie. 70% was geassocieerd met ASA-gebruik. • Ziekteactiviteit verschilde bij langdurig gebruik niet tussen ASA-en clopidogrelgebruikers. • Conclusie auteurs: gebruik van een trombocytenaggregatiemmer komt regelmatig voor bij oudere IBD-patiënten en daarbij is ASA het meest gebruikte middel. Clopidogrel wordt minder vaak gebruikt, maar gaf minder gastro-intestinale bloedingen of ulceraties.
Ananthakrishnan AN et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis A Cohort Study. Ann Intern Med. 2012;156:350-9	Prospectieve cohortstudie n = 240 <i>n = aantal IBD-patiënten</i> score: 3	Resultaten: • Prospectieve cohortstudie. • Gegevens gebruikt uit periode 1990- juni 2008 uit vragenlijsten over gezondheid van Amerikaanse verpleegkundigen waarin o.a. werd gevraagd naar gebruik van NSAID's

(ref. uit Alkim et al. 2017)		of ASA en nieuw optreden van UC of CD. • Geïnccludeerde vrouwen hadden geen voorgeschiedenis van IBD of kanker anders dan non-melanoom huidkanker. • De vragenlijsten werden elke 2 jaar opnieuw ingevuld. • Gegevens geïnccludeerd van 76.795 vrouwen. • 240 bevestigde gevallen van UC of CD gevonden: 123 CD en 117 UC. • In 1990 was de gemiddelde leeftijd in het cohort 56,7 jaar. • 44% van de geïnccludeerde vrouwen gebruikte naar eigen zeggen regelmatig ASA en 37% gebruikte regelmatig een NSAID. • Vrouwen die min. 15 dagen per maand ASA gebruikten, waren ouder en het was minder waarschijnlijk dat ze premenopauzaal waren. • Vrouwen die min. 15 dagen per maand een NSAID gebruikten, hadden een groter risico om UC of CD te krijgen dan vrouwen die geen NSAID's gebruikten: (gecorrigeerde) HR 1,59 (95%BI 0,99-2,56) voor CD en 1,87 (95%BI 1,16-2,99) voor UC. • Er werd geen duidelijke associatie gevonden tussen ASA-gebruik en nieuw optreden van UC of CD. • Dit gold ook als rekening werd gehouden met als hoofdindicatie voor ASA gebruik als analgeticum en later gebruik als cardiovasculaire profylaxe: ○ HR voor CD bij > 5 tabletten ASA per week: Tussen 1990 en 1998 0,84 (95%BI 0,41-1,74) en tussen 1998 en 2008 1,13 (95%BI 0,37-3,40). ○ HR voor UC bij > 5 tabletten ASA per week: Tussen 1990 en 1998 1,10 (95%BI 0,56-2,15) en tussen 1998 en 2008 1,02 (95%BI 0,34-3,08). • Mogelijke verklaringen voor afwezigheid van een associatie tussen ASA-gebruik en UC of CD zijn volgens de auteurs: ○ ASA is in lage(re) doseringen relatief selectief voor COX-1. In diervormen werd gevonden dat remmen van alleen COX-1 of COX-2 niet tot colitis leidde. ○ ASA zou anti-inflammatoire of mucosabeschermende effecten hebben. Het zou bijvoorbeeld een verminderde
-------------------------------------	--	--

		afgifte van sfingosine-1-fosfaat veroorzaken door remming van tromboxaan in bloedplaatjes. Sfingosine-1-fosfaat is een immuomodulatorische lipide die een belangrijke rol speelt in de beweging van lymfocyten (<i>lymphocyte trafficking</i>) en monocyt-chemotaxe. In muismodellen van colitis werd een therapeutisch effect gevonden van farmacologische remmers van sfingosinekinase. ○ ASA zou de productie van lokale, anti-inflammatoire lipoxines bevorderen. • De meeste ASA-gebruiksters gebruikten volgens de auteurs ASA-tabletten van 325 mg.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoektermen:

PUBMED:

(inflammatory bowel disease OR colitis ulcerosa OR Crohn's disease) AND (acetylsalicylic acid OR aspirin OR carbasalate calcium) AND (antiplatelet therapy OR cardiovascular disease)

Filters: species - Humans en language - English, German, Dutch

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kefalakes H et al. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? Eur J Clin Pharmacol (2009) 65:963–970 (ref. uit Alkim et al. 2017)	Resultaten: • Review • In hun conclusie noemden de auteurs dat er enig bewijs is dat kortdurende, selectieve remming van COX-1 en COX-2 door laaggedoseerd ASA goed wordt verdragen. Opmerkingen KNMP • Deze review gaat over gebruik van NSAID's en coxibs. Laaggedoseerde salicylaten als trombocytenaggregatiemmer worden niet apart benoemd. • In de conclusie noemen de auteurs laaggedoseerd ASA, maar het is niet duidelijk of het daarbij gaat om de toepassing als trombocytenaggregatiemmer. • Deze review is opgenomen, omdat hiernaar wordt verwezen door Alkim et al. 2017. De review biedt geen evidence voor aan- of afwezigheid van een schadelijk effect van laaggedoseerd ASA bij IBD.
Vinod J, Vadada D, et al. The effect of antiplatelet therapy in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2012;46:527-9	Resultaten: • Letter to the Editor • Onderzoek naar het effect van ASA en/of clopidogrel op IBD-activiteit. Hypothese: ASA en/of clopidogrel reduceren ziekte-activiteit of opvlammingen vanwege anti-inflammatoire eigenschappen. • Gegevens uit patiëntendossiers van IBD-patiënten geïncludeerd over een periode van 5 jaar: 43 gebruikten clopidogrel en ASA gedurende min. 6 maanden na percutane coronaire interventie.

	Deze 43 patiënten werden gematcht met 97 IBD-patiënten die geen clopidogrel of ASA gebruikten. • Aanvullende gegevens over type IBD en ziekteactiviteit opgevraagd bij patiënten m.b.v. vragenlijsten. • Geen significante verschillen gevonden in noodzaak tot wijzigen IBD-medicatie ($P = 1,00$) of ziekenhuisopnames i.v.m. exacerbaties ($P = 0,169$). Ook geen significant verschil in optreden rectaal bloedverlies ($P = 0,093$). • Bij 2 patiënten trad een toename in intestinale bloedingen op.
Kyaw MH, Otani K, et al. Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users With Small Bowel Bleeding. <i>Gastroenterology</i>. 2018;155:1090-97	• Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in verschillende ziekenhuizen in Hong Kong en Japan. • Geïnccludeerd: ASA-gebruikers (≤ 160 mg/dag) die geen NSAID's gebruikten en met bij (capsule-) endoscopie > 4 erosies, een grote erosie of een ulcus in de dunne darm. • Behandeling: 4x per dag 200 mcg misoprostol ($n = 42$) of placebo ($n = 42$) gedurende 8 weken. • Tijdens de studie gebruikten de patiënten geen NSAID's, sucralfaat, rebamepide, corticosteroïden of ijzersupplementen. Gebruik van andere trombocytenaggregatieremmers dan ASA was wel toegestaan. • Het primaire eindpunt was volledige genezing van ulcera in de dunne darm. • 39 patiënten (93%) in de misoprostolgroep en 38 (91%) in de placebogroep gebruikte minimaal 70% van de hoeveelheid in te nemen studiemedicatie. • 5 misoprostolgebruikers (12%) stopten voortijdig, waarvan 2 vanwege bijwerkingen. 3 placebogebruikers stopten voortijdig, waarvan 1 vanwege bijwerkingen. • In de <i>intention to treat</i> analyse werd complete genezing van ulcera in de dunne darm bereikt bij 12 van de 42 patiënten in de misoprostolgroep (28,6%, 95%BI 14,9%-42,2%). In de placebogroep werd dit bereikt bij 4 van de 42 patiënten (9,5%, 95%BI 0,6%-18,4%). • In de aangepaste <i>intention to treat</i> analyse met gegevens van de patiënten met goede endoscopiebeelden bij <i>follow up</i> werd complete genezing bereikt bij 12 van 36 patiënten in de misoprostolgroep (33,3%, 95%BI 17,9%-48,7%) en bij 4 van 40 patiënten in de placebogroep (10,0%, 95%BI 0,7%-19,3%). • Misoprostol was effectiever dan placebo in het reduceren van het aantal laesies (secundair eindpunt, $P = 0,005$). • 7 misoprostolgebruikers (17%) en 11 placebogebruikers (26%) gebruikten protonpompremmers tijdens de studieperiode. De gecorrigeerde OR voor het effect van misoprostol op genezing van ulcera in de dunne darm was 3,64 (95%BI 1,06-12,51).

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, 2008.	Pag. 154: De incidentie van trombo-(embolische) verschijnselen is niet zo hoog dat primaire screening van IBD-patiënten op risicofactoren van plasmatische, metabole of genetische aard voor trombo-embolieën gerechtvaardigd is. Risicofactoronderzoek lijkt echter wel te overwegen bij een eerste presentatie van een ongebruikelijk of onverklaarbaar trombo-embolische proces, danwel tweede presentatie van een diepe veneuze trombose of longembolie; te denken valt aan screenen op plasmatische, metabole en genetische risicofactoren, omdat zeker bij gehospitaliseerde patiënten trombo-embolische complicaties dreigen (Rosendaal, 1997; Heit, 2002). Dit omdat IBD op zich een risicofactor is, en zeker bij actieve ziekte, velerlei plasmatische veranderingen kunnen bijdragen aan een verhoogde recidiefkans (Twig, 2005). Gunstig

	effect in de zin van risicoverlaging op recidieftrombose danwel ongunstig effect in de zin van tractus digestivusbloeding of verhoogde kans op opvlamming van antistollingtherapie is niet aangetoond, bij primaire profylaxe evenmin als in secundaire profylactische zin. Acetylsalicylzuur vormt hierop een uitzondering en blijft een relatief gecontraïndiceerd geneesmiddel bij IBD-patiënten. De duur van antistollingtherapie is niet onderzocht, evenmin het effect van met meer dan gebruikelijke voortvarendheid inductietherapieën te starten bij vroege verschijnselen van opvlamming van IBD (door bijvoorbeeld volledige mucosale heling na te streven).
--	--

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Acetylsalicylzuur Cardio Teva 80 mg, dispergeerbare tabletten, RVG 16466, 11 juni 2019	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Acetylsalicylzuur dient niet te worden gebruikt bij maag/darmbloedingen. Rubriek 4.4 Waarschuwingen - Rubriek 4.8 Bijwerkingen Zelden: bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult)
SPC Carbasalaatcalcium Cardio 100 mg, poeder voor drank, RVG 22716, 14-02-2019	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Carbasalaatcalcium dient niet te worden gebruikt bij: ulcus pepticum, maag-/darmbloedingen Rubriek 4.4 Waarschuwingen - Rubriek 4.8 Bijwerkingen bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021