

Beoordelingsdatum: 24-09-2020

Algemene opmerkingen

Het begrip NSAID omvat de groep klassieke NSAID's en salicylaten in analgetische dosering (> 100 mg acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium per doseereenheid).

Deze MFB volgt het advies van de NHG-Standaard Maagklachten uit 2013: pas bij aanwezigheid van twee of meer risicofactoren wordt maagbescherming geadviseerd.

Toelichting stroomschema

Ad "Salicylaat antitrombotisch / coxib"

Het begrip salicylaat in antitrombotische dosering omvat de preparaten tot en met 100 mg acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium.

Coxib's vergroten het risico op maagcomplicaties ten opzichte van placebo met een factor 1.8. Dit risico is vergelijkbaar met dat van salicylaten in antitrombotische dosering.

Besluit Expertgroep MFB 04-03-2014: coxib's worden gekoppeld aan de MFB maagbescherming. Voor coxib's worden dezelfde risicofactoren aangehouden als voor salicylaten in antitrombotische dosering.

Ad "Contra-indicatie ulcus?"

Patiënten met een ulcus (in de voorgeschiedenis) dienen maagbescherming te gebruiken, ongeacht de leeftijd of andere aanwezige risicofactoren.

Bij een salicylaat in antitrombotische dosering is ulcus (in de voorgeschiedenis) geen onafhankelijke risicofactor. Maagbescherming wordt geadviseerd bij een salicylaat in antitrombotische dosering en een ulcus (in de voorgeschiedenis) bij een leeftijd vanaf 60 jaar. Volgens HARM-wrestling is het risico op maagcomplicaties bij een laag gedoseerd salicylaat een factor 2 kleiner dan bij NSAID-gebruik. Het is aannemelijk dat bij een laag gedoseerd salicylaat de aanwezigheid van meer dan één risicofactor het toevoegen van een maagbeschermer rechtvaardigt.

Ad "Leeftijd \geq 60 jaar / \geq 70 jaar / \geq 80 jaar?"

Het risico op maagbloeding neemt toe met de leeftijd. Het absolute risico op maagcomplicaties is het hoogst in de leeftijdsgroep ouder dan 80 jaar. De leeftijdsgrens waarbij maagbescherming noodzakelijk wordt geacht, is niet gelijk bij NSAID's en salicylaten in antitrombotische dosering. Bij salicylaten in antitrombotische dosering wordt geadviseerd om pas bij 80 jaar en ouder maagbescherming toe te voegen bij afwezigheid van andere risicofactoren. Bij NSAID's is een leeftijd vanaf 70 jaar (onafhankelijke risicofactor) reden voor het toevoegen van een maagbeschermer.

Ad "P2Y12-remmer in actuele medicatie?"

Besluit Expertgroep MFB 20-11-2012: hoewel in de literatuur alleen bewijs is gevonden dat er bij gecombineerd gebruik van clopidogrel en NSAID's een verhoogd risico op maagbloeding is, volgt de MFB de NHG-Standaard 2013 om naar analogie alle P2Y12-remmers als risicomiddelen te koppelen aan deze MFB.

Er is geen duidelijk bewijs dat bij de combinatie van een P2Y12-remmer en een laaggedoseerd salicylaat het risico op maagbloeding hoger is dan het individuele risico van beide middelen. Ook staat de noodzaak tot maagbescherming bij deze therapeutisch toegepaste combinatie nog ter discussie. De combinatie laaggedoseerd salicylaat en P2Y12-remmers is niet opgenomen als interactie. De NHG-Standaard Maagklachten 2013 adviseert om P2Y12-remmers als risicofactor te beschouwen bij gebruikers van salicylaten in antitrombotische dosering.

Besluit Expertgroep MFB 20-11-2012: dezelfde risicomedicatie aanhouden als bij de MFB maagbescherming bij NSAID-gebruik.

Ad “Spironolacton in actuele medicatie?”

Met de beschikbare literatuur is niet met zekerheid te zeggen dat spironolacton in combinatie met een klassiek NSAID of met salicylaten in antitrombotische dosering een verhoogd risico geeft op een gastro-intestinale bloeding. De Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie heeft dan ook besloten dat er onvoldoende bewijs is voor een interactie tussen NSAID en spironolacton. Wel blijkt uit enkele onderzoeken dat het risico op een maagbloeding verhoogd is bij gebruik van spironolacton.

Besluit Expertgroep MFB 20-11-2012: niet afwijken van de NHG-Standaard Maagklachten, dus spironolacton als risicogeneesmiddel meenemen.

Ad “Heparine in actuele medicatie?”

Werkgroep 24-9-2020: bewaken op therapeutische dosering heparines, want er is geen evidence om ook te bewaken op heparines in profylactische dosering. Onderscheid maken obv dosering.

Afkappunten gekozen waarbij zo min mogelijk onterechte signalen opkomen, en zo veel mogelijk therapeutische doseringen wel worden gesignaleerd. Alleen bij heparine gekozen voor signaleren obv gekoppelde product (5000IE/ml=therapeutisch).

Heparine	Afkappunt therapeutische dosering (volwassenen)
dalteparine	>5000 IE/dag
enoxaparine	>6000 IE/dag
tinzaparine	>4500 IE/dag
nadroparine	>5700 IE/dag
danaparoide	>1500 AXa-E/dag
fondaparinux	>2.5 mg/dag
heparine	GPK HEPARINE INJVLST 5.000IE/ml

Ad “Hoge dosering NSAID?”

De huidige literatuur geeft aan dat een hoge dosis NSAID een risicofactor is, maar een duidelijk afkappunt ontbreekt.

Werkgroep 6-7-2020: een hoge dosis NSAID is gelijk aan een dosering hoger dan de DDD (zie tabel).

G-Standaard 2019

NSAID	DDD		
	Oraal (mg)	Parenteraal (mg)	Rectaal (mg)
Aceclofenac	200		
Dexibuprofen	800		
Dexketoprofen	75		
Diclofenac	100	100	100
Diflunisal	750		
Fenylbutazon	300		
Ibuprofen	1200	30	1200
Indometacine	100		100
Ketoprofen	150		
Meloxicam	15		
Metamizol	3000	3000	3000
Nabumeton	1000		
Naproxen	500		500
Piroxicam	20		
Propyfenazon			3000
Tiaprofeenzuur	600		
Acetylsalicylzuur	3000	1000	
Carbasalaatcalcium	3600		

Ad “Protonpompremmer (PPI) in actuele medicatie?”

Opmerking GIC dec 2021: in de NHG-behandelrichtlijn (2021) wordt pantoprazol 20 mg beschouwd als equivalent aan omeprazol 20 mg bij gebruik ter preventie van maagcomplicaties.

Expertgroep 2-12-2014: pantoprazol 20 mg beschouwen als voldoende maagbescherming in afwijking van de NHG-Standaard (2013). 20 mg pantoprazol is geregistreerd als ‘Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door NSAIDs. En uit een studie (Regula ea. Am J Gastroenterol 2006;101:1747-55) blijkt dat het preventieve effect van pantoprazol 20 mg vergelijkbaar is met dat van omeprazol 20 mg.

De NHG-Standaard Maagklachten 2013 adviseert het toevoegen van een protonpompremmer om maagklachten te voorkomen of te behandelen bij NSAID-gebruik. Misoprostol en H₂-antagonisten worden niet geadviseerd vanwege de bijwerkingen en/of de innamefrequentie. In de behandelrichtlijn 2021 wordt alleen nog gezegd dat deze middelen minder effectief lijken (kwaliteit van bewijs is laag).

Literatuurreferenties

Literatuur	Samenvatting
NHG-Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik, maart 2021	<p>Maagcomplicaties</p> <ul style="list-style-type: none">• PPI's reduceren het risico op maagcomplicaties door laaggedoseerde salicylaten met een factor 4-9; de reductie lijkt hoger naarmate het risico op maagschade groter is.• PPI's reduceren het risico op maagcomplicaties door NSAID-gebruik met een factor 2,5. <p>Maagcomplicaties kunnen bij NSAID-gebruik optreden zonder voorafgaande maagklachten; complicaties doen zich bijna altijd voor bij hoogrisicogroepen en kunnen ook snel na het starten van een NSAID optreden.</p> <p>PPI bij gebruikers van een klassiek NSAID</p> <p>Geef een PPI, ook bij kortdurend NSAID-gebruik, aan patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 70 jaar• met een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis• met ≥ 2 van de volgende factoren:<ul style="list-style-type: none">○ leeftijd 60-70 jaar○ ernstige invaliderende reumatoïde artritis,○ hartfalen○ diabetes mellitus○ hooggedoseerd NSAID-gebruik (diclofenac > 100 mg per dag, ibuprofen > 1200 mg per dag, naproxen > 500 mg per dag)○ comedatie die het risico op maagcomplicaties verhoogt (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor of laaggedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroïd; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton <p>PPI bij gebruikers van laaggedoseerde salicylaten of COX-2-selectieve NSAID's</p> <p>Geef een PPI aan patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 80 jaar• ≥70 jaar én comedatie met verhoogd risico op maagcomplicaties (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, laaggedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroïd; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton• ≥ 60 jaar én ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis <p>PPI, type en dosering</p> <ul style="list-style-type: none">• Geef omeprazol capsule (eerste keus), esomeprazol of pantoprazol: 1 dd 20 mg 's ochtends.

	<ul style="list-style-type: none"> Bij clopidogrelgebruik is, als een PPI is geïndiceerd, pantoprazol eerste keus. <p>De NHG-Standaard Maagklachten (onder 'Keuze PPI bij zuurremming') hanteert als equivalente doses van de geselecteerde gelijkwaardige PPI's: omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg. In afwijking daarvan hanteert deze behandelrichtlijn bij de indicatie 'preventie van maagcomplicaties' een dosisequivalentie die aansluit bij de adviesdoses in de registratieteksten (indicatie 'voorkomen van ulcera bij NSAID-gebruik')</p>
Warlé-Van Herwaarden MF et al. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. KNMP, Den Haag 2010.	Het risico op gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's is ongeveer twee keer zo hoog als bij laaggedoseerde salicylaten.
Bath DL et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID Use. Circulation 2008;118:1894-1909.	Leeftijd is eveneens een belangrijke risicofactor. Vanaf de leeftijd van 60 jaar neemt het relatieve risico toe, het neemt verder niet-lineair toe met het toenemen van de leeftijd.
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade 2003.	Beschreven wordt onder andere dat uit de meeste studies blijkt dat de kans op maagbloedingen en perforaties toeneemt met de leeftijd. Daarnaast wordt het verhoogde risico op gastro-intestinale bijwerkingen besproken bij het gebruik van corticosteroiden, VKA's of acetylsalicylzuur naast een NSAID.
Regula J ea. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. Am J Gastroenterol. 2006;101:1747-55.	Na 6 maanden was de kans op 'in remissie blijven' met betrekking tot 'afwezigheid van therapeutisch falen'/'afwezigheid van endoscopisch falen': pantoprazol 20 mg: 90% / 91% pantoprazol 40 mg: 93% / 95% omeprazol 20 mg: 89% / 93% bij 595 reumatische patiënten (> 55 jaar) die chronisch een NSAID gebruikten met daarnaast nog een risicofactor (afgezien van de leeftijd) voor ontwikkelen van een maagdarmbloeding. Patiënten gebruikten pantoprazol 20 mg (n=196), pantoprazol 40 mg (n= 199) of omeprazol 20 mg (n=200) voor maagbescherming. Auteurs: 'at least equivalence' among the three treatment groups was concluded.
Lewis SC ea. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:320-6.	Meta-analyse van 3 case-control studies met in totaal 2472 cases met upper gastrointestinal bleeding en 5877 controles.

Table 4 Estimates of the effect of dose (in the week before the index day) on the odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI) of upper gastrointestinal bleeding.

<i>Variable</i>	<i>Level (*)</i>	<i>Cases</i>	<i>Controls</i>	<i>OR (95% CI) (†)</i>
Paracetamol	< 2000	351	593	1.2 (1.0, 1.4)
	2000–3999	96	150	1.2 (0.8, 1.7)
	≥4000	31	42	1.0 (0.5, 1.9)
Diclofenac	< 75	8	15	2.2 (0.8, 5.8)
	75–149	39	41	3.2 (1.9, 5.5)
	≥150	27	13	12.2 (5.6, 26.7)
Ibuprofen	< 1200	22	58	1.1 (0.6, 2.0)
	1200–1799	18	39	1.8 (0.8, 3.7)
	≥1800	6	6	4.6 (0.9, 22.3)
Indomethacin	≤50	9	10	3.2 (1.1, 9.5)
	51–149	39	21	6.8 (3.6, 12.9)
	≥150	10	2	20.4 (4.2, 99.7)
Naproxen	< 500	6	5	4.8 (1.3, 18.1)
	500–999	31	24	5.4 (2.9, 9.9)
	≥1000	61	17	15.6 (8.1, 30.2)
Piroxicam	≤10	7	3	9.0 (2.1, 39.2)
	11–20	54	25	12.0 (6.5, 22.1)
	≥21	14	1	79.0 (9.9, 631.8)

(*) All doses in mg day⁻¹.

(†) All odds ratios are relative to nonuse of any NANSAlD or aspirin and are adjusted for use of aspirin, ketoprofen and anticoagulants, smoking, and history of UGI problems.

Auteurs: uncertainties due to small numbers prevent firm conclusions about the likely actual risks with high dosages of individual drugs. However, modelling indicates that the best fit is obtained on assumptions which take into account differences between individual drugs and increasing dose.

N.B. De risicoanalyse voor MFB 489 is de stand van zaken tot december 2021 en wordt niet meer apart onderhouden in dit document van de overkoepelende MFB Maagbescherming bij NSAID/Salicylaatgebruik.

NSAID's + Corticosteroiden

MFB 489

Effect: toename ulcus

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Carson JL. Clin Res 1987;35:340A <i>poster/abstract</i>	NSAID + cortico	gelijke incidentie upper GI-bloeding bij corticogebruik vs controlegroep; toename risico bloeding bij tevens NSAID-gebruik (relatieve risico NSAID+cortico = 2.3; asz+cortico = 1.6)	0C
Emmanuel JH. Postgrad Med J 1971;47:227	NSAID's + prednison	analyse van 16 reumapatiënten met maagulcus - waarvan 1 (casus 6) op indo + prednison + fenylbutazon - waarvan 2 (casus 8, 9) op indo + prednison + salicylaat - waarvan 2 (casus 10, 11) op prednison+salicylaat - waarvan 4 op indo+prednison: bij 3 (casus 3,5,6) herstel ulcus na staken indometacine maar handhaven prednison; bij 1 (casus 4) van deze 4 al 6 jaar op prednison zonder problemen, maar epigastrische pijn 1 maand na start indometacine → GIC: bij alle casus (behalve bij casus 9) is niet duidelijk of combinatie in één keer werd gestart, of eerst de een en daarna de ander toegevoegd. Bij casus 9: epigastrische pijn bij gebruik alleen indometacine, perforatie en bloeding ontstond na toevoegen prednison. Casus 8 telt niet mee, hierbij gaat het naast indo en prednison ook om "numerous tablets" asz, fenacetine en codeïne.	1-2C
Rae SA. Br J Clin Pharmacol 1982;14:459-61	indo/naprox + prednisolon	11 reumapatiënten: toename vrije fractie prednisolon met 30-60% door indo 75 mg 2dd of naproxen 250 mg 2dd 2 weken; spiegel totaal prednisolon ongewijzigd	3A
Piper JM. Ann Intern Med 1991;114:735-40	NSAID + cortico's	Geschatte relatieve risico op ulcus bij gebruikers van corticosteroiden: 2.0. Als hierbij onderscheid werd gemaakt tussen wel/niet NSAID gebruik: - wel NSAID: RR ulcus bij gebruik cortico 4.4 - geen NSAID: RR ulcus bij gebruik cortico 1.1 Bij gebruikers van corticosteroiden + NSAID's RR ulcus 14.6 tov personen die deze geneesmiddelen niet gebruikten. Case-control-studie onder 85.000 personen ≥ 65 jaar cases: gehospitaliseerde patiënten met ulcus of gastro-intestinale bloeding. Controles: at random geselecteerd uit Medicaid zonder problemen. → GIC: controlegroep onduidelijk omschreven.	2C

Overig	Stof	Effect
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)."
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Lancet 2013;382:769-79.	coxibs/ibuprofen/ naproxen	het risico op gastro-intestinale complicaties met een coxib was 2x zo hoog als met placebo (RR 1.81) en met ibuprofen of naproxen 4x zo hoog (RR 3.97 resp. 4.22)

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 PerforatiesUlceratiesBloedings 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.

Interactie is logischerwijs wel van toepassing op basis analogie. Immers coxibs vergoten de kans op PUBs en corticosteroïden ook. Het lastige is dat iemand die naast prednison, meerdere risicofactoren heeft op een gegeven moment wel gastroprotectie nodig heeft. Dat zou pleiten voor actie Ja.

WFG 26-3-2013: toevoegen budesonide rectaal. Van oudsher was de orale vorm al wel gekoppeld aan de groep 'systemische corticosteroïden' en de rectale vorm niet, terwijl de biologische beschikbaarheid elkaar niet veel ontloopt. Orale bb 11-20% (Entocort, Budenofalk capsules); rectale bb ong. 15% (Entocort klysma).

De biologische beschikbaarheid is weliswaar 'laag' (tot 20%), maar het is een potente cortico (intrinsiek sterker werkzaam dan bv prednison).

WFG 7-12-2010:

- Interactie geldt niet voor fludrocortison, aangezien deze stof met name een mineralocorticoïde werking heeft. Volgens het Informatorium 2010 is het glucocorticoïde effect verwaarloosbaar.

- Interactie geldt wel voor Arthrotec (diclofenac+misoprostol), omdat de hoeveelheid misoprostol onvoldoende maagbescherming biedt; dit moet minstens 600-800 µg/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.

WFG 4-9- 2007: grens salicylaten verlagen naar < 100 mg (was < 300 mg).

WFG 16-10-2007: passage schrappen 'bij stootkuur doorgaans geen maagprotectie nodig', is niet te onderbouwen. Hetzelfde geldt voor iemand die chronisch een cortico gebruikt en kortdurend een NSAID.

Projectgroep Interacties 2003: coxib's niet koppelen, maar niet in tekst aanraden.

Alfanum. code	NSAID's: 3C	coxibs: --	
---------------	-------------	------------	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3C	ja	ja	28 januari 2014

Effect: afname salicylaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Klinenberg RJ. JAMA 1965;194:601-4	cholinesalicyl. + prednison	- toename salicylaatspiegel (3-voudig) bij afbouwen cortico bij 3 patiënten; - bij 4e patiënt intoxicatie (lethargie, dyspnoe, metabole acidose) na uitsluipen prednison (van 20 naar 2 mg/dag in 3 maanden), salicylaatspiegel 88 mg/100 ml	1-2A
Graham GG. Clin Pharmacol Ther 1977;22:410-20	asz+ cort <i>geen ia-studie</i>	factor gerelateerd aan hoge klaring bleek gebruik van orale cortico's in studie naar kinetiek asz bij patiënten en vrijwilligers.	1-2A
Koren G. Ther Drug Monit 1897;9:177-9	asz + prednison	kind met reuma: afname salicylaat-dalspiegel van 11.6 naar 3.8 mg/dl (67%) na start prednison 15 mg/dag; dosisverhoging van 70 naar 120 mg/kg/dag gaf goede spiegel maar ook maagproblemen	1A
Edelman J. Br J Clin Pharmacol 1986;21:301-7	asz + Me-pred of dexameta of triamcino	10 reumapatiënten: afname salicylaatspiegel van 91 naar 65 mg/l en toename klaring van 87 naar 121 ml/min 3 dagen na intra-articulair corticosteroid	3A

Overig	Stof	Effect
Carson JL. Clin Res 1987;35:340A	nasalicylaat + prednison	studie, weinig/geen effect (<10%) prednison 12-60 mg/dag gedurende minstens 3 weken op klaring Na-salicylaat bij 5 van 5 patienten; bij 1 patient iets toename van de klaring. → GIC: niet meegenomen want natriumsalicylaat niet in Nederland verkrijgbaar.

Opmerkingen

Hansten: cortico's vergroten metabolisme acetylsalicylzuur (asz).
Stockley: well established. Monitor salicylaatspiegel.

N.B. De risicoanalyse voor MFB 563 is de stand van zaken tot december 2021 en wordt niet meer apart onderhouden in dit document van de overkoepelende MFB Maagbescherming bij NSAID/Salicylaatgebruik.

NSAID's + Serotonergwerkende middelen MFB 563

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Abajo de FJ. Arch gen Psychiatry 2008;65:795-803	NSAID + SSRI/venlafaxine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI of venlafaxine of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI/venlafaxine + NSAID. Adjusted odds ratio (AOR) SSRI 1.6; AOR venlafaxine 2.9; AOR TCA 1.3 AOR NSAID 2.8 AOR NSAID + SSRI/venlafaxine 4.8. Case control studie onder 1321 cases (gastro-intestinale bloeding) en 10000 controles.	2C
Wessinger S. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:937-44	NSAID + SSRI/venlafaxine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI/venlafaxine of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI/venlafaxine + NSAID. OR SSRI (incl. venlafaxine) 1.5; OR NSAID 2.0; OR acetylsalicylzuur 1.8; OR SSRI (incl.venlafaxine) + NSAID 12.2; OR SSRI (incl. venlafaxine) + acetylsalicylzuur 2.1. In groep SSRI is venlafaxine ook meegenomen, echter niet apart geanalyseerd in combi met NSAID. Retrospectieve case control studie onder 579 cases (opgenomen in ziekenhuis met gastro-intestinale bloeding) en 1000 controles. → auteurs: beperkingen studie zijn kleine onderzoekspopulatie, dosis geneesmiddel niet meegenomen in analyse, alleen geregistreerd gebruik van NSAIDs meegenomen (geen info over zelfzorg gebruik).	2C
Dalton SO. Arch Intern Med 2003;163:59-64	NSAID + SSRI/ clomipramine	toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. Observed/expected (O/E) ratio SSRI (incl. clomipramine) 3.6 O/E SSRI (incl. clomipramine) + NSAID 12.2 O/E SSRI (incl. clomipramine) + lage dosis acetylsalicylzuur (dosis niet gespecificeerd) 5.2 Incidentie laag: 17 gevallen van gastro-intestinale bloeding onder 4107 gebruikers van SSRI + NSAID. In groep SSRI is clomipramine ook meegenomen, echter niet apart geanalyseerd in combinatie met NSAID. Retrospectieve population based cohort studie onder 26005 gebruikers van antidepressiva. → auteurs: beperkingen studie zijn gebrek aan klinische details, diagnose gastro-intestinale bloeding is mogelijk niet altijd accuraat gesteld.	2C

<p>Helin-Salmivaara A. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:403-8</p>	<p>NSAID + SSRI</p>	<p>toename risico op gastro-intestinale problemen (ziekenhuisopname met perforatie, bloeding, ulcus) bij gebruik SSRI of NSAID, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. AOR SSRI 1.30, AOR NSAID 2.83 AOR NSAID + SSRI 4.19. NSAIDs onderverdeeld: AOR niet-selectief NSAID + SSRI 4.66 AOR semi-selectief NSAID + SSRI 4.117 AOR, COX-2 selectief + SSRI: 2.56. Population based case control studie onder 9191 cases (patiënten opgenomen in ziekenhuis met perforatie, bloeding of ulcera) en 41780 gematchte controles. Gecorrigeerd voor diverse confounders zoals gebruik maagbeschermers, diverse co-morbiditeiten. Dosis geneesmiddel niet meegenomen in analyse.</p>	<p>2C</p>
<p>Tata LJ. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:175-81</p>	<p>NSAID + SSRI/TCA</p>	<p>toename risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, TCA of NSAID; geringe verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. OR SSRI 2.63 NSAID 2.19 TCA 1.96 SSRI + NSAID 2.93 TCA + NSAID 2.70. Incidentie rate ratio (IRR) voor optreden gastro-intestinale bloeding gedurende gebruik: SSRI 1.71 NSAID 2.71 SSRI + NSAID 3.25 TCA + NSAID 2.88. Case controle studie onder 11261 cases met eerste gastro-intestinale bloeding en 53156 gematchte controles. → auteurs: the risk of gastro-intestinal bleeding is not substantially increased when NSAIDs and SSRIs are prescribed together, compared with their use alone. → GIC: data studie niet gecorrigeerd voor gebruik zuurremmers.</p>	<p>2C</p>
<p>Abajo de FJ ea. BMJ 1999;319:1106-9</p>	<p>NSAID + SSRI</p>	<p>toename kans op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, verdere toename bij combinatie SSRI + NSAID. Gecorrigeerd RR SSRI: 2.6 (+/- gelijkwaardig aan risico lage dosis ibuprofen), gecorrigeerd RR SSRI + NSAID: 15.6. Population based case control studie onder 1651 cases (gastro-intestinale bloeding) en 10000 controles. → GIC: zie ook BMJ 1999;319:1081-2 (editorial) + 2000;320:1405-6 (reacties + antwoord).</p>	<p>2C</p>

Overig	Stof	Effect
Vidal X. Drug Safety 2008;31:159-68	NSAID + SSRI / TCA / trazodon	geen toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding bij gebruik SSRI, tevens geen toegenomen risico bij combinatie SSRI + NSAID/acetylsalicylzuur. Gecorrigeerde OR op gastro-intestinale bloeding SSRI's (incl clomipramine en trazodon) 1.23; niet SSRI's (amitripyline, dosulepine, imipramine, doxepine) 0.83, overige TCA's 0.79. OR op gastro-intestinale bloeding van SSRI met hoge affiniteit (clomipramine, fluoxetine, paroxetine en sertraline) + NSAID: 8.32 OR NSAID alleen 7.82 Population based case control studie onder 2783 cases (met maagbloeding opgenomen in ziekenhuis) en 7058 controles. → auteurs: sterke punten studie zijn gedetailleerde informatie bekend over medische historie en geneesmiddelgebruik patiënten, SSRIs in aanbevolen dosering genomen met minimaal gebruik 3 maanden.
Meijer WEE. Arch Intern Med 2004;164:2367-70	serotonerge antidepressiva	Correlatie tussen risico op ziekenhuisopname voor abnormale bloeding en mate van serotonine heropnameremming door gebruikte antidepressivum (AD). AOR AD met hoge affiniteit serotonine transporter (fluoxetine, sertraline, clomipramine en paroxetine) = 2.6 t.o.v. AD met lage affiniteit serotoninetransporter; AOR AD met middelmatige affiniteit (venlafaxine, amitriptyline, fluvoxamine, duloxetine, citalopram): 1.9. Case-controle studie onder 196 cases (gebruikers van AD met ziekenhuisopname voor abnormale bloeding) en 972 gematchte controles (gebruikers van AD, geen ziekenhuisopname).
Walraven van C. BMJ 2001;323:655-8	SSRI	retrospectieve cohort studie: bloeding is een bijwerking van SSRI's: toename risico 'upper' GI bloeding door antidepressiva met hoge mate van remming van serotonine-heropname.
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)."

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 NSAIDs beschikbaar zijn. De vraag is dan in welke mate je analogie mag toepassen. Feit is dat ook coxibs het risico op PerforatiesUlceratiesBloedings 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.

Interactie is logischerwijs wel van toepassing op basis analogie. Immers coxibs vergoten de kans op PUBs en serotonergwerkende middelen ook (maar minder dan corticosteroiden). Het lastige is dat iemand die naast een serotonerg middel meerdere risicofactoren heeft op een gegeven moment wel gastroprotectie nodig heeft. Dat zou pleiten voor actie Ja.

WFG 13-12-11: venlafaxine en duloxetine koppelen, lijken qua mechanisme erg op de SSRI's en er is bewijs voor venlafaxine. Clomipramine en imipramine niet koppelen, er is alleen indirect bewijs voor clomipramine.

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

Stockley: SSRIs may increase the risk of bleeding and the risk appears to be further increased by concurrent use of NSAIDs.

Hansten: consider using a non-NSAID analgesic. Antidepressants with less effect on serotonin may reduce the risk of GI bleeding when combined with NSAIDs. Patients receiving both a SSRI and NSAID should be alert for evidence of GI bleeding.

Alfanum. code	NSAID's: 2C	coxibs: --		
---------------	-------------	------------	--	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	2C	Ja	Ja	28 januari 2014

N.B. De risicoanalyse voor MFB 911A is de stand van zaken tot december 2021 en wordt niet meer apart onderhouden in dit document van de overkoepelende MFB Maagbescherming bij NSAID/Salicylaatgebruik.

Salicylaten antitrombotisch + NSAID's*

MFB 911A

* 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: zie interactie 3700.

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

WFG 28-1-2014: advies aangepast/genueanceerd 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.

Alfanum. code	3C			
---------------	----	--	--	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3C	ja	ja	28 januari 2014

N.B. De risicoanalyse voor MFB 911B is de stand van zaken tot december 2021 en wordt niet meer apart onderhouden in dit document van de overkoepelende MFB Maagbescherming bij NSAID/Salicylaatgebruik.

Salicylaten antitrombotisch + Coxibs

MFB 911B

Effect op maag

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	-				
Stockley ed. 8	144-5	10 - celecoxib * diclofenac of ibuprofen asz ≤ 325 mg/dag	3	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%	C
Extra-1	Gut 2006;55:1731-8		2	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	c
Extra-2	Lancet 2004;364:665-74		2-3	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.	c

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/Bloedings 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.

Extra-1: 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. → WINAp: zie opmerkingen bij 7951a.

Extra-2: 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.

Effect op trombocytenaggregatie

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	-			
Stockley	--			
Extra				
Stockley ed. 8	144-5	1 - celecoxib 3 - etoricoxib 7 - parecoxib		geen invloed op trombocytenaggregatieremmende werking asz

Opmerkingen

Stockley: een coxib kan niet worden geadviseerd gezien het risico op cardiovasculaire effecten.

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 etoricoxib 120 mg 1dd bij steady state geen effect op de plaatjesremmende activiteit van asz (81 mg 1dd). Etoricoxib 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.

Alfanum. code	3C		
---------------	----	--	--

Risicogroep	als 7951a
Incidentie	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3C	ja	ja	28 januari 2014

N.B. De risicoanalyse voor MFB 1173 is de stand van zaken tot december 2021 en wordt niet meer apart onderhouden in dit document van de overkoepelende MFB Maagbescherming bij NSAID/Salicylaatgebruik.

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 = pgg-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 Kubitza 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 PerforatiesUlceratiesBloedings 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: --

Alfanum. code	rivaroxaban: 2C	apixaban: 1A	dabigatran: --	
---------------	-----------------	--------------	----------------	--

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
-------------	---

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	2C	Ja	Ja	28 januari 2014