

INTERACTIES: NSAID's en het risico op maagschade

Auteur : Apr. Melanie Peeters

Dit artikel verscheen eerder in Farmazine , AFT en Officinalia in het kader van een webinar georganiseerd door BAF, KAVA, KLAV en KOVAG (2019).

In april volgden alweer heel wat apothekers de 2^e sessie van de webinars rond interacties met NSAID en het risico op maagschade. In dit artikel bekijken we samen met u een casus en werken we de afhandeling volledig uit volgens het afhandelschema dat het RIZIV in 2018 aanhaalde in de Consensusvergadering over het veilig gebruik van PPI's.

Voorschrift Feldene® + Eliquis®

Situatieschets

Ria (73 jaar) komt in de apotheek met een voorschrift voor Feldene Lyotabs® 20 mg, omdat ze sinds een val waarbij ze haar heup brak, ook last heeft van een gezwollen en pijnlijke knie. Ze probeerde de afgelopen weken de pijn te stillen met Dafalgan®, maar dat hielp onvoldoende. Je ziet in haar historiek dat ze, sinds haar val en de daaropvolgende heupoperatie ook Eliquis® (2x/dag 2,5 mg) neemt.

Wat?

- Feldene Lyotabs® bevat piroxicam, een niet-selectief NSAID.
- Eliquis®, apixaban, behoort tot de klasse van de directe orale anticoagulantia. Apixaban is een reversibele, krachtige, directe en selectieve remmer van stollingsfactor Xa, waardoor het geneesmiddel de vorming van trombine en stolsels remt. Na een heupvervangende operatie, (zoals bij Ria in de casus hierboven) wordt, ter preventie van diep veneuze trombose, een dosis apixaban van 2x/dag 2.5 mg aanbevolen, gedurende 32 tot 38 dagen.

Mechanisme van de interactie

NSAID's kunnen, door hun lokaal etsend effect, het gastro-intestinale slijmvlies beschadigen.

Daarnaast speelt er echter een veel belangrijker systemisch effect: de NSAID's inhiberen namelijk het enzym cyclo-oxygenase (COX), dat centraal staat in de prostaglandinesynthese.

- COX-1 wordt verantwoordelijk geacht voor de productie van prostaglandinen met een algemene 'huishoudfunctie), zoals autoregulatie van renale perfusie, gastroprotectie en bloedplaatjesaggregatie.
- COX-2 speelt een rol in de vorming van prostaglandines die zijn betrokken bij inflammatie.

De maagbeschermende werking van prostaglandinen komt op verschillende manieren tot stand:

- Verminderen van de maagzuurproductie
- Verhogen van de slijmvlies- en bicarbonaatproductie in de maag
- Verhogen van de bloedtoevoer naar de maag.

NSAID's remmen, door inhibitie van COX-1 dit gastroprotectief effect en kunnen op die manier het maagslijmvlies beschadigen.

Het COX-1-enzym is daarnaast ook aanwezig in de bloedplaatjes en zorgt daar voor de vorming van tromboxaan A2 (TXA2). TXA2 is betrokken bij de activatie van de bloedplaatjes. Remming van de TXA-synthese leidt tot een verminderde aggregatie van de bloedplaatjes. Hierdoor zullen aanwezige gastro-intestinale slijmvliesbeschadigingen langzamer genezen

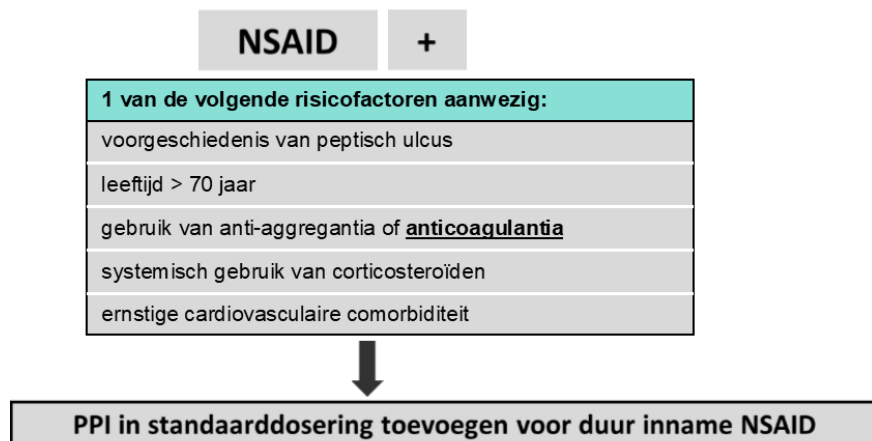
De DOAC's verhogen het bloedingsrisico als gevolg van hun farmacologische werking. Gastro-intestinale bloedingen die worden veroorzaakt door een NSAID zullen bij gelijktijdig gebruik van een DOAC veel ernstiger verlopen.

Afhandeling van de interactie

Bij deze interactie is het eerst en vooral belangrijk om de noodzaak van het NSAID in vraag te stellen. Na overleg met de arts en als de mogelijkheid bestaat, kan men een andere pijnstiller (vb. paracetamol of een opioïde bij ernstigere pijn) of eventueel een lokaal NSAID of een kinébehandeling als **alternatief** overwegen.

Wanneer het NSAID zoals in bovenstaande casus behouden wordt, beveelt het RIZIV aan om een **maagbeschermer** toe te voegen, zelfs indien er geen bijkomende risicofactor is.

Bij het gebruik van NSAID's (ongeacht de dosis, toedieningsweg en duur van de therapie), is het belangrijk om het **risico** op gastro-intestinale complicaties in te schatten voor de patiënt. In de RIZIV-consensusvergadering rond het rationeel gebruik van PPI's (2018) werd aanbevolen om, voor het inschatten van het risico op maagschade, rekening te houden met volgende factoren:



Er bestaat géén internationale consensus rond de risicofactoren. Zo nemen Nederlandse richtlijnen bijvoorbeeld ook het gebruik van een SSRI of SNRI en de dosering van het NSAID mee in de afweging om maagbescherming toe te voegen.

[Inzoomen op de afhandeling van deze interactie](#)

Welke maagbeschermer heeft de voorkeur?

Binnen de groep van maagbeschermers hebben PPI's de voorkeur voor de preventie van ulcera en gastro-intestinale complicaties die worden veroorzaakt NSAID's. Tussen de PPI's bestaan er nauwelijks verschillen in effectiviteit en bijwerkingen. De te gebruiken doseringen, voor de duur van inname van het NSAID, zijn de volgende:

PPI	dagelijkse dosis (mg)
omeprazol	20
esomeprazol	20
lansoprazol	30
pantoprazol	20
<i>rabeprazol</i>	<i>GEEN INDICATIE!</i>

H2-antihistaminica (ranitidine) verminderen het risico op endoscopische maag- en duodenumulcera, maar enkel in dubbele dosis: 2x per dag 300 mg ranitidine. Deze dubbele dosering blijkt echter minder effectief dan pantoprazole in het voorkomen van ulcera. Een tweemaal daagse dosering is ook minder gebruiksvriendelijk in vergelijking met een PPI, wat ranitidine zeker geen eerste keuze maakt.

Misoprostol, een synthetisch prostaglandine-analoog, geeft een goede maagbescherming, maar is geen goed alternatief voor het gebruik van een PPI. Het effect van misoprostol is dosisafhankelijk, en onaangename bijwerkingen zoals diarree of buikpijn zijn frequent. Een dagdosis van 0.4 tot 0.8 mg misoprostol is noodzakelijk om voldoende maagbescherming te bekomen. Om deze dagdosis te bereiken, moet misoprostol meerdere malen per dag worden ingenomen. Dit komt de therapietrouw uiteraard niet ten goede.

Arthrotec® bevat een vaste combinatie van diclofenac (75 mg) en misoprostol (0.2 mg). Let op: bij deze combinatie krijgt de patiënt, bij een dagdosis van 150 mg diclofenac, minder dan de maximale gastroprotectie door misoprostol (bij tweemaal daagse inname komt men wel aan 0.4 mg misoprostol). De keuze voor Arthrotec® in plaats van Feldene® in combinatie met een PPI, zoals in de casus van hierboven, is dus verre van ideaal.

Voor andere maagbeschermers, zoals antacida, gastro-prokinetica,... bestaat geen enkele onderbouwing voor gebruik bij de preventie van gastro-intestinale complicaties door NSAID-gebruik.

Wat met de andere toedieningsvormen van NSAID's?

Het zou kunnen dat de arts uit de casus hierboven bewust koos voor toediening onder de vorm van lyotabs, met het idee om mogelijke maagcomplicaties te vermijden. Maatregelen zoals het gebruik van enteric coated-preparaten, inname van NSAID's bij de maaltijd, toediening o.v.v. lyotabs, suppo's of zelfs parenterale toediening hebben echter geen zin, omdat de maagcomplicaties vooral te wijten zijn aan de systemische effecten van NSAID's en dus niet aan de lokaal caustische effecten.

Bieden COX2-selectieve NSAID's een oplossing?

Gastro-intestinale toxiciteit is voor geen enkel NSAID uit te sluiten. Vandaag de dag is men het er ook over eens dat het eventuele voordeel voor wat betreft het risico op gastro-intestinale complicaties van COX-2-selectieve NSAID's gering is t.o.v. de klassieke NSAID's. De RIZIV-richtlijn geeft aan dat selectieve

COX-2-inhibitoren een alternatief bieden om het gastro-intestinaal risico te verminderen, maar enkel bij patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis én zonder cardiovasculair risicoprofiel. Ook dan wordt wél nog aanbevolen om deze te combineren met een PPI om het gastro-intestinaal risico te verminderen. Maagbescherming is dus, net als bij de niet-selectieve NSAID's, ook bij COX-2-remmers geïndiceerd bij aanvullende risicofactoren. De attestvoorwaarden van de COX-2-selectieve NSAID's geven echter aan dat terugbetaling niet mogelijk is bij de combinatie met een PPI... Een dure optie dus, als je het ons vraagt!

Een PPI toevoegen... hoe doe je dat praktisch?

De richtlijnen volgen is één ding, maar theorie en praktijk liggen soms iets verder uit mekaar. Indien een PPI voor één van je patiënten nodig is volgens de richtlijnen, word je als apotheker natuurlijk ook met praktische beslommeringen geconfronteerd... Contacteer je de arts om een PPI voor te schrijven, of kies je voor een OTC-geneesmiddel? En hoe zou je praktisch te werk kunnen gaan om een voorschrift van de (huis)arts te verkrijgen?

Wij geven er de voorkeur aan om steeds in overleg met de arts een keuze te maken. Je kan hem voorstellen om in de apotheek een OTC-product aan de patiënt af te leveren (vb. Pantogastrix®), maar dat is een duurdere optie. Na contact met de arts kan je ook een voorschrift voor een PPI voorstellen. Dat voorschrift kan eventueel onmiddellijk beschikbaar gesteld worden via de recip-e server.

Bronnen

Commentaren medicatiebewaking. HealthBase 2018-2019

www.bcfi.be

www.farmacotherapeutischkompas.nl

SKP Eliquis

Focus op enkele vaak voorkomende interacties in de klinische praktijk: hoe het risico voor de patiënt inperken? Kwaliteitsbevorderend programma voor een MFO. Escapo.

RIZIV-consensusvergadering 31 mei 2018: Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie.

Veilig afleveren van DOAC: Een praktische gids. KAVA 2016 (3^e druk)