Kwaliteitsbevorderend programma voor een medisch farmaceutisch overleg

Focus op enkele vaak voorkomende interacties in de klinische praktijk;

hoe het risico voor de patiënt inperken ?

Werkmateriaal

voor een overleg tussen artsen en apothekers en

voor het vastleggen van de gemaakte afspraken

over gelijktijdige therapie met

1. Coumarines en NSAID’s
2. Coumarines en antibiotica
3. Statines en macroliden/azoolantimycotica

Goed

Expertisecentrum



*Auteur*

Dr. Apr. Anneleen Janssen, wetenschappelijke informatiedienst Escapo CV (sinds 01/07/2019 Expertisecentrum Goed)

*Met medewerking van*

Het team van de wetenschappelijke informatiedienst van Escapo CV

(sinds 01/07/2019 Expertisecentrum Goed)

Apr. Chantal Leirs,

Apr. Cindy Dewachter,

Apr. Bjørn Van Wetter,

Apr. Els Verstuyft,

Krista Ceulemans en

Indra Naert.

*Correspondentie*

Goed (Hulpmiddelen) Expertisecentrum

Antwerpsesteenweg 263

2800 Mechelen

Telefoon: 015 – 286100

e-mail: expertisecentrum@goed.be

*Het redactieteam heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de samenstelling van dit kwaliteitsbevorderend programma. Het kan evenwel niet aansprakelijk worden gesteld voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie uit dit document.*

*Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt, op welke wijze ook, zonder de voorafgaande en uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de auteur.*

Inhoud

1. Inleiding
	1. Motivatie voor de gekozen interactie-onderwerpen
	2. Doelstelling van het medisch farmaceutisch overleg
2. Interactie van NSAIDs met coumarines
	1. Mechanisme
	2. Klinische relevantie
	3. Afhandelmogelijkheden en bijhorende overwegingen
3. Interactie van coumarines met antibiotica
	1. Mechanisme
	2. Klinische relevantie
	3. Afhandelmogelijkheden
4. Interactie van statines met macroliden/azoolantimycotica
	1. Mechanisme
	2. Klinische relevantie
	3. Afhandelmogelijkheden
5. Draaiboek
6. Cijfermateriaal: inzameling van de gegevens

Bijlage 1: afspraaksjabloon coumarine + NSAID

Bijlage 2: afspraaksjabloon coumarine + antibioticum

Bijlage 3: afspraaksjabloon statine + macrolide/azoolantimycoticum

1. Referenties
2. **Inleiding**
	1. Motivatie voor de gekozen interactie-onderwerpen
		1. *Interactie van coumarines met NSAIDs/antibiotica en verwante geneesmiddeleninteracties*

Uit de Nederlandse HARM-studie blijkt dat bijna 15% van de potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames het gevolg is van gastro-intestinale bloedingen. Deze geneesmiddelen-gerelateerde bloedingen zijn geassocieerd met het gebruik van NSAIDs (niet-stroïdale anti-inflammatoire middelen), trombocytenaggregatieremmer en/of anticoagulantia.1,2

Als men weet dat er in 56% van de gevallen in deze studie sprake is van een geneesmiddeleninteractie met verhoogd risico op een bloeding, dat adequate maagbescherming ontbreekt bij 44% van de gastro-intestinale bloedingen en dat het in 46% van de situaties gaat het over patiënten ouder dan 80 jaar; dan begrijpt men dat NSAID-gebruik een probleem voor de volksgezondheid kan betekenen.2,3

Ook het RIZIV beschrijft de interactie van anticoagulantia/anti-aggregantia met NSAIDs als een klinisch belangrijke interactie in de huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn.4

Daarom gaat deze MFO dieper in op de interactie van coumarines met NSAIDs/antibiotica, waarbij de nadruk ligt op een praktijkgerichte afhandeling om het risico op (gastro-intestinale) bloedingen te vermijden of te beperken. Daarbij aansluitend worden ook enkele algemene richtlijnen benoemd betreffende verwante interacties van NSAIDs met andere geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoogde gastro-intestinale toxiciteit.

* + 1. *Interactie van statines met macroliden/azoolantimycotica*

Spiertoxiciteit, met zelden rhabdomyolyse, is een bekend ongewenst effect van alle statines.5,6

Ook het juryrapport van de RIZIV consensusvergadering dat handelt over het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen (2014) geeft aan dat de interactie van statines met macroliden en azoolantimycotica aanleiding kunnen geven tot een significant hoger risico op hospitalisatie omwille van rhabdomyolyse.5

Daarom gaat deze MFO dieper in op de interactie van statines (simvastatine/atorvastatine) met macroliden/azoolantimycotica die tot rhabdomyolyse kan leiden. Een correcte afhandeling in de praktijk kan deze zeldzame, maar potentieel levensbedreigende bijwerking voorkomen.

* 1. Doelstelling

Deze MFO heeft tot doel om het risico op ernstige bijwerkingen verbonden aan hogergenoemde interacties te voorkomen of te beperken in de dagelijkse praktijk van arts en apotheker.

Om dit doel te bereiken wordt het mechanisme, de risicofactoren, de klinische relevantie en de verschillende afhandelmogelijkheden van de geneesmiddeleninteracties besproken.

Vertrekkende vanuit casussen (zo mogelijk aangeleverd door de betrokken deelnemers) worden vervolgens concrete afspraken geformuleerd betreffende de risicobeperkende maatregelen die arts en apotheker zullen ondernemen bij de afhandeling van toekomstige interacties naar aanleiding van deze MFO.

1. **Interactie van NSAIDs met coumarines**
	1. Mechanisme
		1. *Farmacodynamisch mechanisme*

Klassieke NSAIDs remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX-1), wat de vorming van prostaglandine PGE2 en tromboxaan A2 (TXA2) vermindert.1,7,8

* PGE2 speelt een belangrijke rol bij de bescherming van het maag- en duodenumslijmvlies:
* het vermindert de maagzuurproductie
* het verhoogt de slijmvlies- en bicarbonaatproductie in de maag
* het verhoogt de bloedtoevoer naar de maag

Een intact slijmvlies in de maag en het duodenum voorkomt beschadiging door o.a. maagzuur. NSAIDs kunnen het maagslijmvlies beschadigen door het beschermend effect van prostaglandines te remmen.1

* Tromboxaan A2 is betrokken bij de activatie van bloedplaatjes. Remming van de synthese van TXA2 door NSAIDs, leidt tot een verminderde bloedplaatjesaggregatie, waardoor de aanwezige gastro-intestinale slijmvliesbeschadigingen langzamer genezen.1

Het feit dat NSAIDs resulteren in een verminderde bescherming en een langzamer herstel van het gastro-intestinale slijmvlies, verklaart dat NSAIDs kunnen leiden tot gastro-intestinale ulcera en/of bloedingen.1 Deze gastro-intestinale bloedingen zullen door gelijktijdig gebruik van coumarines ernstiger verlopen.1,7,8

* + 1. *Farmacokinetisch mechanisme*

Coumarines worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP2C9.1,8,9

* Het NSAID, fenylbutazon, is een CYP2C9-inhibitor, waardoor het metabolisme van coumarines geremd wordt.1,7

Er bestaat geen specialiteit meer op basis van fenylbutazon op de Belgische markt; het kan wel magistraal worden voorgeschreven. Omwille van ernstige ongewenste effecten (o.a. agranulocytose) is de plaats van fenylbutazon beperkt tot de behandeling van spondylitis ankylosans niet reagerend op andere NSAIDs.9

* Een aantal NSAIDs (waaronder celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indomethacine, meloxicam, naproxen en piroxicam) zijn CYP2C9-substraten. Dit betekent dat ze voor hun afbraak afhankelijk zijn van CYP2C9, net zoals de coumarines.1,10

Mensen met het ‘normale’ CYP2C9-genotype (aangeduid met CYP2C9\*1/\*1) produceren een normaal werkzaam leverenzym CYP2C9. Dragerschap van een CYP2C9\*2 en vooral een CYP2C9\*3 allel leidt tot de productie van een minder actief enzym.1,10

Als een coumarine wordt gegeven aan een patiënt met zo een verminderde CYP2C9-enzymactiviteit, die bovendien een ander geneesmiddel krijgt dat van dit enzym gebruik moet maken, kan het metabolisme van het coumarine zodanig worden vertraagd dat er een te sterke ontstolling optreedt.1,10

In deze specifieke situaties zal men naast het farmacodynamische aspect, ook rekening dienen te houden met het farmacokinetische aspect van de interactie tussen coumarines en NSAIDs.1,7

De reden waarom piroxicam een sterkere IA met coumarines geeft dan andere NSAIDs is niet geheel duidelijk. Evenals andere NSAIDs kan piroxicam gastro-intestinale beschadigingen en bloedingen veroorzaken, die ernstiger verlopen als tegelijk coumarine gebruikt wordt. Vergeleken met andere NSAIDs heeft piroxicam een hoger bloedingsrisico.1,7

* 1. Klinische relevantie

Verhoogde kans op (gastro-intestinale) bloedingen.1,7,8

* 1. Afhandelmogelijkheden en bijhorende overwegingen

Naast de specifieke afhandelmogelijkheden voor de interactie van NSAIDs met coumarines, worden hier een aantal algemene overwegingen vermeld die ook van toepassing zijn voor de interactie van NSAIDs met verwante geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, nl. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine, laaggedoseerd salicylaat, systemisch werkend corticosteroïd, SSRI, SNRI/trazodon, NOAC (apixaban, dabigatran en rivaroxaban) of spironolacton.1,12

* + 1. *Vermijd zo mogelijk behandeling met NSAIDs*

In de eerste plaats dient het gebruik van NSAIDs zoveel mogelijk vermeden te worden om gastro-intestinale letsels en complicaties ten gevolge van NSAID-gebruik te voorkomen. Dit wordt best bij iedereen nagestreefd, maar geldt in het bijzonder voor risicogroepen, zoals bijvoorbeeld patiënten die gelijktijdig met coumarines behandeld worden. Voor deze patiënten wordt gebruik van een NSAID zelfs als een contra-indicatie beschouwd.3,4,9

Hoewel de NSAIDs worden voorgeschreven voor vele verschillende indicaties (zoals reumatologische aandoeningen, trauma’s, behandeling van acute en chronische pijn, bij peri-operatieve pijn, bij gynaecologische aandoeningen, in de stomatologie en NKO), dient de indicatiestelling heel scherp te gebeuren en gaat de voorkeur zo mogelijk uit naar een alternatief.3,9

* + 1. *Alternatief voor NSAIDs voor artrose-patiënten*

Omdat bijna 80% van de patiënten een NSAID gebruikt voor de behandeling van artose of een aspecifiek musculo-skeletaal probleem (rug-, schouder- en nekpijnen), terwijl patiënten met reumatoide artritis slechts 5% van de NSAID-gebruikers uitmaken, gaan we hier enkel dieper in op de mogelijke alternatieven voor een NSAID voor de indicatie artrose.12

Volgens de NICE-aanbevelingen berust de aanpak van artrose in de eerste plaats op algemene maatregelen (zoals oefeningen, gewichtsverlies in geval van overgewicht).3,13

Als de pijn te hinderlijk blijft, kan medicamenteuze behandeling nodig zijn; waarbij paracetamol de eerste keuze is.3,4,13 Het vermeende onvoldoende effect van paracetamol is vermoedelijk grotendeels te wijten aan een onderdosering van dit geneesmiddel. Voor een optimale pijnbestrijding dient de dagdosering van paracetamol verdeeld te worden over 3- 4 innamemomenten van 1 g paracetamol.3,8

Wanneer met paracetamol toch onvoldoende pijnstillend effect bereikt wordt, kan men een behandeling met een NSAID voor lokaal gebruik overwegen wanneer het gaat over artrose ter hoogte van de handen en/of knieën. Hun werkzaamheid is bij chronische gewrichtspijn vaak vergelijkbaar met deze van de orale NSAIDs.4,9,13

Pas wanneer bovengenoemde maatregelen onvoldoende doeltreffend zijn, kan men overschakelen naar een orale behandeling met NSAIDs, waarbij de voorkeur uitgaat naar ibuprofen in een lage dosis.3,4

Op lange termijn zijn noch paracetamol, noch NSAIDs zeer doeltreffend voor de behandeling van artrose. Een chronisch gebruik wordt dus afgeraden, in het bijzonder bij ouderen, gelet op de bijwerkingen.4

Bij hevige pijn hebben opioïden de voorkeur. In de praktijk worden deze middelen te weinig ingezet, vermoedelijk vanwege de vele misverstanden die rond deze middelen bestaan zoals ademhalingsdepressie. Het is belangrijk om te starten met een lage dosis en deze middelen te titreren op basis van effect en bijwerkingen.8,14

* + 1. *Keuze van de NSAID, wanneer een alternatief geen optie is*

opmerking vooraf

Indien een NSAID toch noodzakelijk of aangewezen is, dan dient men de dosis NSAID zo laag mogelijk en de gebruiksduur van de NSAID zo kort mogelijk te houden, hoewel ook in deze situaties het risico op complicaties (gastro-intestinaal en cardiovasculair) ten gevolge van NSAID-gebruik niet volledig uit te sluiten is.3,4,8,9,15,17,18,19,20

Het is in de praktijk niet altijd goed in te schatten of het NSAID kort- of langdurig gebruikt zal worden, aangezien het vaak “zo nodig” gebruik betreft. Verder kan wat bedoeld is als kortdurend NSAID-gebruik, overgaan in langer durend gebruik. Het is aanbevolen hierop alert te zijn.1

Verschillen in doeltreffendheid tussen verschillende NSAIDs

Er zijn weinig argumenten om de keuze van NSAID te baseren op de onderlinge verschillen in doeltreffendheid.12 De COX-2-selectieve NSAIDs hebben hetzelfde anti-inflammatoir effect als de klassieke NSAIDs.9

Er bestaan wel verschillen in farmacokinetische eigenschappen (snelheid en duur van werking) tussen de NSAIDs onderling. Bij ouderen zijn de NSAIDs met een korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam) hebben een lange halfwaardetijd en kunnen bij risicogroepen zoals ouderen, gepaard gaan met meer uitgesproken ongewenste effecten.9,12

In afwezigheid van argumenten wijzend op onderlinge verschillen in doeltreffendheid, zal de keuze van de NSAID grotendeels berusten op wat men weet over zijn ongewenste effecten. In de laatste jaren is dit onderwerp druk besproken. Alle NSAIDs hebben belangrijke ongewenste effecten en evidentie omtrent de onderlinge verschillen tussen NSAIDs is beperkt. Vandaar dat niet genoeg beklemtoond kan worden dat het gebruik van NSAIDs niet mag worden gebanaliseerd. Speciale aandacht moet gaan naar de ongewenste effecten van NSAIDs bij risicogroepen, zoals bijvoorbeeld ouderen en patiënten die gelijktijdig coumarines gebruiken.3,4,8,9,12,15,17,18,19,20

Verschillen in gastro-intestinale toxiciteit tussen verschillende NSAIDs

Gastro-intestinale toxiciteit is voor geen enkele NSAID uit te sluiten. De COX-2-selectieve NSAIDs werden geïntroduceerd met de claim aanzienlijk minder toxisch te zijn voor het gastro-intestinale stelsel.12 Studies beschrijven minder ernstige gastro-intestinale complicaties voor deze middelen, maar er zijn heel wat bedenkingen te formuleren bij de kwaliteit van deze studies. Vandaag de dag is men het erover eens dat het eventuele voordeel voor wat betreft het risico van ulcuscomplicaties van COX-2-selectieve NSAIDs gering is ten opzichte van de klassieke NSAIDs.3,4,9,12,21 Het gastro-intestinale voordeel van COX-2-selectieve NSAIDs verdwijnt of vermindert bovendien bij langdurig gebruik, gelijktijdig gebruik met laaggedoseerd acetylsalicylzuur of bij aanwezigheid van aanvullende risicofactoren. Voorzichtigheid is dus geboden zowel met de klassieke als met de selectieve COX-2-selectieve NSAIDs.1,3,12

Binnen de klassieke NSAIDs is laaggedoseerd ibuprofen (< 1200 mg/dag) volgens de meeste studies het veiligste. Bij gebruik van ibuprofen in hogere dosis (> 1200-1800 mg) en naproxen verhoogt het risico op maagulcus en andere gastro-intestinale bloedingen met een factor 4, terwijl de COX-2-selectieve NSAIDs en diclofenac geassocieerd zijn met een geringere toename (x 2) van dit risico.

Piroxicam wordt meestal beschreven als een NSAID met een zeer sterk verhoogd risico op gastro-intestinale toxiciteit.1,3,4,9,12,21, 22,23,24

Verschillen in cardiovasculaire toxiciteit tussen verschillende NSAIDs

Cardiovasculaire toxiciteit is voor geen enkele NSAID uit te sluiten.25,26 De terugtrekking van Vioxx (rofecoxib) in 2004 is de aanzet geweest van een nog steeds voortdurende discussie over de grootte van het risico op cardiovasculaire bijwerkingen en over de mogelijke verschillen daaromtrent tussen de verschillende NSAIDs (zowel selectieve als niet-selectieve).3,12,22,25

Naproxen komt naar voren als het NSAID met het geringste cardiovasculaire risico, terwijl de COX-2-selectieve NSAIDs (zeker in hoge doses), aceclofenac en diclofenac naar voren komen als NSAIDs met een groter risico.9,12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,25,26,27

Ibuprofen in een lage dosering (< 1200 mg/dag) zou tot minder cardiovasculaire problemen leiden ten opzichte van de COX-2-selectieve NSAIDs. Ibuprofen in hoge doseringen (vb. 2400 mg/dag) gaat wel gepaard met een verhoogd risico op cardiovasculaire toxiciteit.12,16,20

Verschillen in renale toxiciteit tussen verschillende NSAIDs

De COX-2-selectieve NSAIDs resulteren in dezelfde renale problemen als de niet-selectieve NSAIDs.9,12

Verschillen in hepatische toxiciteit tussen verschillende NSAIDs

Bij alle NSAIDs zijn ongewenste hepatische effecten beschreven. Vermoedelijk gaat het om een klasse-effect. Deze bijwerkingen zijn zeldzaam en onvoorspelbaar en mogelijk gaat het om een overgevoeligheidsfenomeen. Het kan gaan van zeer ernstige tot fatale reaties (hepatitis, levernecrose). Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met leverlijden. Het risico zou minder groot zijn voor de oxicams (meloxicam, piroxicam en tenoxicam).9,12

Besluit

Indien voldoende effect kan worden bekomen met een lage dosis ibuprofen (< 1200 mg/dag), dan is dit het voorkeursproduct.3,4,16,20

* + 1. *Er bestaat geen verschil in toedieningsweg/vorm tussen NSAIDs*

NSAIDs kunnen als gevolg van een lokaal effect het gastro-intestinale slijmvlies beschadigen. Daarnaast is er echter ook sprake van een systemisch effect. Door inhibitie van cyclo-oxygenase-1 (COX-1) remmen NSAIDs nl. de synthese van prostaglandines die een rol spelen bij de bescherming van de maagwand.1,9

Maatregelen zoals het gebruik van “enteric coated” preparaten, inname van NSAIDs bij de maaltijden, toediening in vloeibare vorm (lyotabs), … hebben geen zin omdat de ulcuscomplicaties grotendeels te wijten zijn aan de systemische effecten van NSAIDs en niet aan de lokaal caustische effecten. Om dezelfde reden kunnen ook NSAIDs die rectaal of parenteraal worden toegediend leiden tot een verhoogd risico op ulcera en gastro-intestinale complicaties als bloedingen en perforaties.1,3,9

* + 1. *Er bestaat geen relatie tussen de gastro-intestinale klachten en gastro-intestinale complicaties*

Er bestaat geen duidelijke relatie tussen aspecifieke maagklachten en het ontstaan van endoscopisch vastgestelde maag- en duodenumulcera.28 Alle NSAIDs kunnen aanleiding geven tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen.9

Aspecifieke maagklachten door niet-selectieve NSAIDs zijn geen reden om maagprotectie te starten om een ulcus te voorkomen, eventueel wel om de symptomen te bestrijden.28

Een overschakeling naar een COX-2-selectieve NSAID wordt niet aanbevolen omdat ook deze middelen misselijkheid en buikpijn kunnen veroorzaken.28

* + 1. *Risicoreductie bij handhaven van de combinatie*

Opmerking vooraf

Bij risicopatiënten (zoals bijvoorbeeld coumarine-patiënten) én absolute noodzaak tot NSAID-therapie kan men de gastro-intestinale complicaties trachten te voorkomen door maagprotectie te voorzien. Men dient zich er echter bewust van te zijn dat deze maatregelen het risico op ulcera met complicaties kunnen verminderen, maar niet volledig wegnemen. Er blijft steeds een reëel gastro-intestinaal risico bestaan.3,21

Bovendien bieden PPI geen bescherming voor de schadelijke effecten van NSAIDs op de lagere gastro-intestinale tractus.29

Wanneer wordt maagbescherming aanbevolen

Bij personen zonder verhoogd risico op ernstige ongewenste maagdarmproblemen is de doeltreffendheid van maagbeschermende medicatie te beperkt om het gebruik ervan te rechtvaardigen.4,30

Indien een NSAID (bij voorkeur ibuprofen) absoluut noodzakelijk is, wordt volgens het RIZIV steeds aangeraden om ook een maagbeschermende behandeling te starten voor de duur van de behandeling met de NSAID, bij 4,30:

* patiënten van 65 jaar en ouder

Leeftijd is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een gastro-intestinale complicatie als gevolg van NSAID-gebruik.1,3 Vanaf de leeftijd van 55-60 jaar stijgt de kans op ernstige complicaties ongeveer lineair. Bij personen ouder dan 80 jaar is het risico ongeveer 10 maal hoger dan bij personen jonger dan 50 jaar.3 Naast het feit dat ze frequenter voorkomen, hebben de ongewenste effecten van de NSAIDs bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop.9

* patiënten met antecedenten van peptische ulcera en/of complicaties (bloeding, perforatie),
* patiënten met belangrijke comorbiditeit,
* patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden, anti-aggregantia en/of anticoagulantia.

Volgens de Nederlandse NHG-standaard maagklachten is maagbescherming bij NSAID-gebruik altijd noodzakelijk bij1,11,31:

* patiënten ouder dan 70 jaar
* patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus of maagcomplicatie

Daarnaast is volgens de NHG-standaard maagklachten maagbescherming bij NSAID-gebruik noodzakelijk wanneer er sprake is van 2 of meer van volgende risicofactoren1,11,31:

* patiënten met een leeftijd tussen 60 – 70 jaar,
* patiënten met ernstig invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes mellitus,
* gebruik van een hoge dosering van een niet-selectief NSAID,

In twee studies is een dosisafhankelijk risico op gastro-intestinale complicaties gevonden. Op grond van deze studies is het echter niet mogelijk om specifieke doseringen van NSAIDs aan te geven die gelden als grenswaarde tussen doseringen met een normaal en een toegenomen risico. Gekozen is om een dosering die hoger is dan de dagelijks vastgestelde dosering (DDD) te benoemen als risicofactor voor maagproblemen. Deze dagdoseringen zijn als volgt: ibuprofen = 1,2 g/dag, diclofenac = 100 mg/dag en naproxen = 500 mg/dag.1

* gelijktijdig gebruik van een cumarinederivaat, een P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine), laaggedoseerd salicylaat, systemisch werkend corticosteroïd, SSRI, SNRI/trazodon, NOAC (apixaban, dabigatran en rivaroxaban) of spironolacton.

Elk geneesmiddel telt hierbij als afzonderlijke risicofactor.

Maagbescherming wordt geadviseerd bij risicopatiënten, onafhankelijk van de duur van de behandeling met NSAIDs. NSAIDs geven zowel bij kortdurend als langdurend gebruik een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties. Door de fysiologische eigenschappen van NSAIDs kan er al op korte termijn gastro-intestinale schade ontstaan.1 In de meeste van de gemelde casussen was geen sprake van maagbescherming.32

Het is in de praktijk niet altijd goed in te schatten of het NSAID korter of langer dan 1 week gebruikt zal worden, aangezien het vaak “zo nodig” gebruik betreft. Verder kan wat bedoeld is als kortdurend NSAID-gebruik, overgaan in langer durend gebruik. Het is dan ook aanbevolen hier alert voor te zijn.1

Welke maagbescherming wordt aanbevolen

Protonpompinhibitoren (PPI) zijn de enige middelen die de NHG-standaard maagklachten nog adviseert voor de preventie van ulcera en gastro-intestinale complicaties door NSAIDs en trombocytenaggregatieremmers.11,28

De PPI die op de Belgische markt geregistreerd zijn, zijn geïndiceerd voor30:

* preventie van gastroduodenale letsels bij een risicopatiënt die een NSAID neemt.

De PPI dient gebruikt te worden tijdens de gebruiksduur van de NSAID

* acute behandeling van gastroduodenale ulceraties tijdens de inname van een NSAID.

De PPI dient gebruikt te worden gedurende 4 – 8 weken.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de dosis van de verschillende PPI die op de Belgische markt beschikbaar zijn voor de preventie en de behandeling van ulcera door NSAID-gebruik.9,30

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PPI** | **Preventie van ulcera door NSAIDs bij risicopatiënten** | **Behandeling van ulcera door NSAIDs** |
| **Esomeprazol** | 20 mg p.d. in 1 dosis | 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken |
| **Lansoprazol** | 15 à 30 mg p.d. in 1 dosis |  |
| **Omeprazole** | 20 mg p.d. in 1 dosis | 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken |
| **Pantoprazole** | 20 mg p.d. in 1 dosis |  |
| **Rabeprazol** | Indicatie niet geregistreerd |

Als maagbescherming bij patiënten die gelijktijdig coumarines en NSAIDs gebruiken komen alle PPI als eerste keuze in aanmerking.

Extra waakzaamheid is geboden bij combinatie van een coumarine met (es)omeprazole omwille van de potentiële interactie met coumarines. (Es)omeprazol kan het effect van coumarines in sommige gevallen versterken, vermoedelijk door remming van het hepatisch metabolisme van coumarines.1,7,33 Het is niet noodzakelijk een alternatief voor (es)omeprazol te geven. Indien de INR-waarde tijdig bepaald wordt, kan de cumarinedosis adequaat worden bijgesteld. Ook van de andere protonpompremmers lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol zijn in de praktijk enkele gevallen van een te hoge INR-waarde en zelfs bloedingen gemeld.1,7,33

Andere vormen van maagbescherming zijn geen eerste keuze

H2-receptorantagonist

Een H2-receptorantagonist in standaarddosis vermindert het risico van endoscopische duodenumulcera, maar niet van endoscopische maagulcera. Een H2-receptorantagonist in dubbele dosis (vb. 2 maal daags 300 mg ranitidine) vermindert het risico op endoscopische maag- en duodenumulcera.21

Een dubbele dosering van een H2-receptorantagonist blijkt echter minder effectief dan pantoprazol in het voorkomen van ulcera. Bovendien is er voor de H2-antagonisten geen evidentie van een effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding, wat wel het geval is voor PPI.1,9

Omdat toediening van een H2-receptorantagonist in een dubbele dosering een tweemaal daagse toediening vereist en dus minder gebruiksvriendelijk is in vergelijking met een PPI, wordt dit gebruik in de NHG-standaard maagklachten niet meer geadviseerd.1,11,31

Misoprostol

Naast de PPI bestaat er ook voor misoprostol beperkte evidentie van een preventief effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding in een dagdosering van 400 – 800 µg, waarbij een hogere dosering meer maagbescherming geeft.1,9

Misoprostol heeft als nadelen dat het meerdere keren per dag moet worden ingenomen voor een gastroprotectief effect. Ongewenste effecten, vooral diarree, beperken bovendien het gebruik van misoprostol.1,21

Arthrotec®

Arthrotec® bevat 75 mg natriumdiclofenac in combinatie met 200 µg misoprostol.9 Bij “zo nodig” gebruik of eenmaal daags gebruik is de toegediende dosis van misoprostol te laag om voldoende maagbescherming te bieden. Enkel bij een posologie van 2 tabletten per dag wordt de minimale dosis van 400 µg misoprostol bereikt om adequate maagbescherming te bieden.1,9

Andere maagdarmmiddelen

Er bestaat geen enkele onderbouwing voor de doeltreffendheid van andere maagmiddelen zoals antacida, gastro-prokinetica , … bij de preventie van gastro-intestinale complicaties ten gevolge van NSAID-gebruik.

Wat is de plaats van COX-2-selectieve NSAIDs versus de combinatie klassieke NSAID + PPI

Meerdere gerandomiseerde studies tonen aan dat het gebruik van een COX-2-selectieve NSAID even veilig is als een associatie van een klassieke NSAID in combinatie met een PPI voor wat betreft het (her)optreden van ulcuscomplicaties.21,25

De cardiovasculaire toxiciteit van de COX-2-selectieve NSAIDs maakt het echter moeilijk om de juiste plaats te bepalen van deze middelen in de preventiestrategie van gastro-intestinale complicaties.1,3 Deze middelen zijn immers gecontraïndiceerd bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen (alle NSAIDs zijn gecontraindiceerd bij patiënten met ernstig hartfalen), coronairlijden, perifeer vaatlijden en antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen. Bovendien is terughoudendheid geboden bij patiënten met hypertensie en patiënten met hoog cardiovasculair risico.26

Wat is de plaats van de combinatie van een COX-2-selectieve NSAID + PPI

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedend ulcus ten gevolge van een NSAID blijft een hoog risico op ontwikkeling van nieuwe ulcuscomplicaties bestaan,zelfs in aanwezigheid van preventieve maatregelen. Het vermijden van NSAID-gebruik lijkt dan ook de enige veilige optie. Als dit echter niet mogelijk is, dan kan men overwegen om een COX-2-selectieve NSAID te combineren met een PPI.3,25

Er zijn echter geen studies waarin een associatie van een COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI vergeleken wordt met de associatie van een klassiek NSAID in combinatie met een PPI.21 Het advies om een COX-2-selectieve NSAID te combineren met een PPI is louter gebaseerd op theoretische overwegingen en niet op evidentie uit klinische studies. Ook hier dient men de cardiovasculaire toxiciteit van de COX-2-selectieve NSAIDs mee in overweging te nemen.3, 21,26

* + 1. *Dient men de patiënt te waarschuwen voor alarmsymptomen?*

Het HARM-wrestling rapport beschrijft een opvallend detail van een bepaalde gastro-intestinale casus, waarbij de eerste aanwijzingen voor een gastro-intestinale bloeding (zoals zwarte ontlasting) reeds enkele dagen voor de uiteindelijke ziekenhuisopname aanwezig waren. Het HARM-wrestling rapport adviseert daarom om gebruikers van NSAIDs, trombocytenaggregatieremmers en/of anticoagulantia, voor te lichten over de alarmsymptomen die op een gastro-intestinale bloeding kunnen wijzen, in het bijzonder wanneer er sprake is van bijkomende risicofactoren.2

Om te voorkomen dat deze voorlichting therapietrouw in het gedrang brengt, is mondeling overleg met de patiënt gewenst, waarbij schriftelijke informatie ter ondersteuning van de mondelinge uitleg wordt meegegeven.2

* + 1. *Wat is de waarde van INR-monitoring bij coumarine-patiënten die een NSAID gebruiken*

Het effect van gelijktijdig gebruik van een NSAID en een coumarine op de INR is over het algemeen onvoorspelbaar. Bovendien is het belangrijk een onderscheid te maken tussen het farmacodynamisch en het farmacokinetisch aspect van het interactie-mechanisme bij deze geneesmiddelencombinatie om de klinische betekenis van frequentere INR-controle correct te interpreteren.1,10

Farmacodynamisch aspect van de interactie tussen coumarines en NSAIDs

Een NSAID kan het maagslijmvlies beschadigen en remt de plaatjesaggregatie, waardoor een gastro-intestinale bloeding kan optreden, die bij gelijktijdig gebruik van coumarines ernstiger kan verlopen.1,10

Ten gevolge van dit farmacodynamisch aspect van deze geneesmiddeleninteractie is de bloedingsneiging verhoogd, maar dit komt niet tot uiting in een gewijzigde INR-waarde. Met andere woorden, ook bij een normale INR-waarde is er sprake van een verhoogd risico op een maagbloeding. Dit mechanisme speelt mee bij alle patiënten die gelijktijdig een NSAID met een cumarine combineren.1,8,10

Farmacokinetisch aspect van de interactie tussen coumarines en NSAIDs

Daarnaast spelen ook farmacogenetische factoren een rol bij deze interactie.1,10

Coumarines worden gemetaboliseerd door CYP2C9.9 Mensen met het ‘normale’ CYP2C9-genotype (aangeduid met CYP2C9\*1/\*1) produceren een normaal werkzaam leverenzym CYP2C9. Dragerschap van CYP2C9\*2 en vooral een CYP2C9\*3 allel leidt tot de productie van een minder actief enzym.1,10

Als een coumarine wordt gegeven aan een patiënt met een verminderde CYP2C9-enzymactiviteit, die bovendien een ander geneesmiddel krijgt dat van dit enzym gebruik moet maken, kan het metabolisme van het coumarine zodanig worden vertraagd dat er een te sterke ontstolling optreedt. Een aantal NSAIDs zoals celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indomethacine, meloxicam, naproxen en piroxicam worden door CYP2C9 gemetaboliseerd.1,10

De commissie Interacterende Medicatie Coumarines van de FNT is van mening dat het farmacokinetisch mechanimse van de interactie tussen coumarines en NSAIDs die door CYP2C9 gemetaboliseerd worden wel degelijk een rol speelt voor patiënten met een CYP2C9\*2 of CYP2C9\*3 allel.1,10

Kennis van het CYP2C9-genotype van de patiënt is noodzakelijk om te voorspellen wie een verhoogd risico op een verhoogde INR-waarde heeft. Momenteel is het CYP2C9-genotype vrijwel nooit bekend.1,10

Gezien de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie en het ontbreken van informatie over CYP2C9 polymorfisme bij een individuele patiënt dient INR-monitoring overwogen te worden bij coumarinepatiënten die gelijktijdig een NSAID gebruiken. Een versnelde INR-controle kan in het bijzonder worden overwogen bij een op acenocoumarol ingestelde patiënt die regelmatig INR-uitschieters heeft, omdat het vaker optreden van uitschieters in het algemeen is geassocieerd met het bezit van CYP2C9-polymorfisme.1,10

Naar oordeel van de in de commissie vertegenwoordigende artsen is het probleem van INR-uitschieters na starten van NSAID in de praktijk beperkt. Op grond van een besluit uit 2010 van de Commissie Interacterende Medicatie Coumarines wordt aanbevolen om een extra INR-controle uit te voeren, wanneer de NSAID langer dan 1 week gebruikt wordt.1,10

1. **Interactie van coumarines met antibiotica**
	1. Mechanisme

De meeste antibiotica hebben geen directe invloed op het cumarine-effect. Echter, gedurende een (koortsende) infectie kan – wellicht door een verhoogde afbraak van stollingsfactoren – de coumarinebehoefte tijdelijk verminderd zijn.1,7,33

Enkele antibiotica inhiberen het cytochroom P450-iso-enzym CYP2C9, nl. isoniazide en metronidazol en remmen daardoor de afbraak van coumarines, waardoor er bij eenzelfde dosis een versterkte antistolling kan optreden.1,7,33

Ook cotrimoxazol versterkt het effect van coumarines. Deze interactie berust waarschijnlijk op een combinatie van enzymremming en eiwitverdringing.1,7,33

* 1. Klinische relevantie

Kans op versterkte antistolling die gepaard gaat met een verhoogd bloedingsrisico.1,7,33

* 1. Afhandelmogelijkheden

Voor antibiotica waarbij geen sprake is van een farmacokinetische interactie, maar wel van een koortsende infectie, adviseert de DomusMedica-richtlijn over orale anticoagulatietherapie om de INR-waarde te bepalen binnen de 3 dagen na de start van het antibioticum.34

Voor de antibiotica isoniazide en metronidazol, waarbij er wel sprake is van een farmacokinetische interactie, kan een alternatief overwogen worden. Indien dit niet mogelijk is, is strikte INR-monitoring aangewezen.1,33

Cotrimoxazol mag niet worden voorgeschreven of afgeleverd in combinatie met coumarines. Indien cotrimoxazol niet vervangen kan worden door een alternatief antibioticum dient overwogen te worden om het coumarine te vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht.34

Enkel indien cotrimoxazol chronisch wordt voorgeschreven voor *Pneumocystis carinii* pneumonie of multiresistente bacteriële infectie laat de Nederlandse Trombosedienst gelijktijdig gebruik van cotrimoxazol met coumarines toe onder strikte INR-monitoring.33

Tijdens de MFO zal worden stilgestaan bij de concrete afspraken tussen arts en apotheker die betreffende deze interactie gemaakt kunnen worden om het bloedingsrisico te voorkomen of te beperken.

1. **Interactie van statines met macroliden/azoolantimycotica**
	1. Mechanisme

De statines atorvastatine en simvastatine hebben een lage biologische beschikbaarheid en worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4.1,7,8,9

De macrolide-antibiotica, met name clarithromycine en erythromycine, remmen het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4, waardoor ze bij gelijktijdig gebruik met atorvastatine/simvastatine kunnen leiden tot sterke stijgingen van de plasmaspiegel van het statine.1,5,7,8

Ook de azoolantimycotica itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol zijn krachtige remmers van het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4. Itraconazol verhoogt tevens de biologische beschikbaarheid van atorvastatine en simvastatine door inhibitie van het P-glycoproteïne in de darmwand.1,5,7

* 1. Klinische relevantie

Gelijktijdig gebruik van macroliden/azoolantimycotica met atorvastatine/simvastatine wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op myopathie en de zeldzame, maar potentieel levensbedreigende bijwerking rhabdomyolyse.1,7,8

* 1. Risicofactoren

Mogelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van rhabdomyolyse zijn: leeftijd, nierinsufficiëntie, polymedicatie, hepatische cholestase, vooraf bestaande spierziekte, hoge dosering, genetisch bepaald polymorfisme en etniciteit (bijv. Aziatisch).5,9

* 1. Afhandelmogelijkheden

Afhankelijk van de context waarin het statine gebruikt wordt, en de voorgestelde duur van de behandeling met het macrolide/azoolantimycoticum, kan het aangewezen zijn om het statine voor de duur van de bijkomende behandeling met macrolide/azoolantimycoticum te stoppen, het statine voor de duur van de behandeling te vervangen door een ander statine, of een ander antimycoticum/antibioticum te kiezen.1,5,7

Om dezelfde reden moeten patiënten er op gewezen worden dat het beter is om geen pompelmoessap te drinken gedurende een behandeling met atorvastatine of simvastatine.1,5

Bij handhaven van de geneesmiddelencombinatie met verhoogd risico is het aangewezen om de patiënt te waarschuwen voor alarmsymptomen die kunnen wijzen op myopathie en rhabdomyolyse.1

Tijdens de MFO zal worden stilgestaan bij de concrete afspraken tussen arts en apotheker die betreffende deze interactie gemaakt kunnen worden om het risico op deze zeldzame, mar potentieel levensbedreigende bijwerking te voorkomen of te beperken.

1. **Draaiboek**

**20u30:**

**ontvangst deelnemers**

* + handtekenen aanwezigheidslijst + gegevens (tel, fax, @) controleren
	+ toewijzing van plaatsen met oog op de vorming van gemengde groepen van artsen en apothekers.
	+ broodje + drank

**21u00:**

**start MFO**

* + **21u – 21u30:**

Algemene inleiding, motivatie voor de gekozen thema’s en beknopte farmacologische achtergrond van de interacties (mechanisme, risicofactoren, afhandelmogelijkheden, … )

* + **21u30 – 23u:**
		- bespreking van casussen in kleine gemengde groepen van artsen en apothekers
		- maken van praktijkgerichte afspraken aan de hand van afspraaksjabloon
1. **Cijfermateriaal: inzameling van de gegevens**
	1. Interactie van NSAIDs met coumarines
		1. *Welke voorschrift- of afleveringsgegevens worden verzameld ?*

VRAAG 1:

Hoeveel patiënten van 60 jaar en ouder onder chronische therapie met een coumarine, krijgen een NSAID voorgeschreven ?

VRAAG 2:

Hoeveel patiënten van 60 jaar en ouder onder chronische therapie met een coumarine, krijgen naast een NSAID ook een PPI voorgeschreven ?

* + 1. *Hoe worden de gegevens verzameld ?*

BRON:

Farmanet

WERKWIJZE:

Zie “Hoe kunt u Farmanetgegevens aanvragen?” op <http://www.inami.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/Statistieken-geneesmiddelen-apotheken-farmanet.aspx#.VhOZtU1CSJA>

Let op:

* Reken op 3 tot 5 weken voor de verwerking van de aanvraag van farmanet-gegevens.
* Voor de aanvraag van individuele gegevens is een schriftelijke aanvraag van de voorschrijver zelf noodzakelijk. Deze gegevens zullen enkel worden aangeleverd aan de voorschrijver zelf. Om die reden is het raadzaam om de gegevens per regio of per LOK-groep aan te vragen.
* Voeg bij de aanvraag een actuele lijst van leden van de LOK-groep

DETAILS VOOR DE AANVRAAG VAN DE DATASET:

* Beschouwde tijdsinterval :
	+ Periode van 9 maanden voor het MFO (max. 2 jaar oud),
* Patiënten:
	+ - Alle patiënten
		- met geboortejaar ≤ 1955 EN
		- aan wie in de vooropgestelde periode een geneesmiddel uit ATC-klasse B01AA, i.e. vitamine K-antagonisten is afgeleverd
* Geneesmiddelen:
	+ Aan wie een of meerdere geneesmiddel uit volgende ATC-klassen zijn afgeleverd:
		- M01AB, i.e. NSAIDs, azijnzuurderivaten EN/OF
		- M01AC, i.e. NSAIDs, oxicams EN/OF
		- M01AE, i.e. NSAIDs, propionzuurderivaten EN/OF
		- M01AH, i.e. NSAIDs, coxibs EN/OF
		- M01AX01, i.e. nabumeton EN/OF
		- A02BC, i.e. protonpompinhibitoren
* Voorschrijvers:
	+ Facultatief: Code per huisarts
	+ Gesitueerd binnen dezelfde lokale kwaliteitsgroep

FORMAT:

Aanlevering van de dataset onder de vorm van een excelfile,

met volgende gegevens per lijn/ aflevering:

* Patiënt ID, onder de vorm van een gecodeerd nummer
* Geboortejaar
* Datum van aflevering
* ATC-klasse van het afgeleverde geneesmiddel, resp. B01AA, M01AB, M01AC, M01AE, M01AH, M01AX01 of A02BC
* CNK van het afgeleverde geneesmiddel
* Specialiteitsnaam van het afgeleverde geneesmiddel
* Code voorschrijver

ANALYSE:

Per voorschrijver bepalen:

* Het totale aantal patiënten ouder dan 60 aan wie een coumarine + NSAID werd voorgeschreven
* Het aantal patiënten aan wie een coumarine + NSAID + PPI werd voorgeschreven

Deze gegevens grafisch voorstellen.

* + 1. *Hoe kan de naleving van de gemaakte afspraken (zie bijlage 1) worden geëvalueerd ?*

Door dezelfde dataset bij FARMANET op te vragen voor het tijdsinterval 9 maanden na het MFO.

De behaalde resultaten zullen gecommuniceerd worden aan de artsen en apothekers die aan het MFO hebben deelgenomen.

* 1. Interactie van coumarines met antibiotica
		1. *Welke voorschrift- of afleveringsgegevens worden verzameld ?*

Opvragen van gegevens bij FARMANET geeft een beeld van frequentie van voorkomen van deze interactie, doch niet over de wijze waarop de interactie is afgehandeld. Een databank zoals FARMANET, met gegevens over voorschriften voor testen in de klinische biologie, is niet beschikbaar.

* + 1. *Hoe worden de gegevens verzameld ?*

Mogelijke strategieën voor het verzamelen van de nodige gegevens zijn:

* door de deelnemende artsen uit de GMD’s/medische software
	+ het totale aantal coumarinepatiënten aan wie eveneens een antibioticum werd voorgeschreven
	+ In de maand voor het MFO plaatsvindt.
	+ Het aandeel van de indicaties met koorts en/of diarree,
	+ Het aandeel van de meerdaagse antibioticumkuren,
	+ Het aantal keer dat voor die indicaties de INR werd opgevolgd.
* door de deelnemende apothekers uit de FPD ‘s/apotheeksoftware:
	+ het aantal keer dat de interactie tussen een coumarine en een antibiotica is vastgesteld
	+ In de maand voor het MFO plaatsvindt.
	+ Het aandeel van de meerdaagse antibioticumkuren,
	+ Het aantal keer dat bij de patiënt of arts werd nagevraagd of de INR zal worden opgevolgd.
		1. *Hoe kan de naleving van de gemaakte afspraken (zie bijlage 2) worden geëvalueerd ?*

Door na het MFO voor hetzelfde tijdsinterval de gegevens bij de deelnemende artsen en apothekers te verzamelen en te vergelijken met deze van voor het MFO.

* 1. Interactie van statines met macroliden/azoolantimycotica
		1. *Welke voorschrift- of afleveringsgegevens worden verzameld ?*

Opvragen van gegevens bij FARMANET geeft een beeld van frequentie van voorkomen van deze interactie, doch niet over de wijze waarop de interactie is afgehandeld.

* + 1. *Hoe worden de gegevens verzameld ?*

Mogelijke strategieën voor het verzamelen van de nodige gegevens zijn:

* door de deelnemende artsen uit de GMD’s/medische software
	+ het totale aantal statine-patiënten aan wie eveneens een macrolide of azoolantimycotimcum werd voorgeschreven
	+ In de maand voor het MFO plaatsvindt
	+ Het aantal keer dat dit geleid heeft tot wijziging van de therapie (alternatief geneesmiddel, opschorting van de statinetherapie, dosisreductie van het statine)
* door de deelnemende apothekers uit de FPD ‘s/apotheeksoftware:
	+ het aantal keer dat de interactie tussen een statine en macrolide of azoolantimycoticum is vastgesteld
	+ In de maand voor het MFO plaatsvindt
	+ Het aantal keer dat werd geadviseerd aan de patiënt om de statinetherapie tijdelijk op te schorten en/of het aantal keer dat contact werd opgenomen met de voorschrijver.
		1. *Hoe kan de naleving van de gemaakte afspraken (zie bijlage 3) worden geëvalueerd ?*

Door na het MFO voor hetzelfde tijdsinterval de gegevens bij de deelnemende artsen en apothekers te verzamelen en te vergelijken met deze van voor het MFO.

**Bijlage 1: afspraaksjabloon coumarine + NSAID**

|  |
| --- |
| **Aflevering van een NSAID op voorschrift aan een coumarinepatient** |
| **EXTRA risicofactoren1** | **Maagbescherming2** |
| PPI | Andere maagbescherming | Geen maagbescherming |
| GEEN  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie NSAID-aflevering + Pantogastrix® waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  Opstart maagbescherming? |
| EEN  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie NSAID-aflevering + Pantogastrix® waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  Opstart maagbescherming? |
| MEERDERE | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  | **Geen overleg arts bij aflevering NSAID** NSAID-aflevering zonder actie NSAID-aflevering + Pantogastrix® waarschuwen alarmsymptomen**Wel overleg arts VOOR aflevering NSAID** Is vervanging NSAID mogelijk?  Is dosisreductie NSAID mogelijk?  Wat is gebruiksduur NSAID?  Opstart maagbescherming? |

*1. Risicofactoren*

Vink aan of en welke risicofactoren vereist zijn om maagbescherming op te starten en door wie ze beoordeeld dienen te worden bij een coumarinepatiënt die een NSAID krijgt voorgeschreven.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | arts | apotheker |
| eerder doorgemaakt ulcus pepticum of maagdarmbloeding |  |  |
| Leeftijd: > 65 jaar > 70 jaar |  |  |
| Co-medicatie |  |  |
| * clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine
 |  |  |
| * NOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)
 |  |  |
| * laag-gedoseerd salicylaat
 |  |  |
| * systemisch-werkend corticosteroïd
 |  |  |
| * SSRI/SNRI/trazodon
 |  |  |
| * spironolacton
 |  |  |
| comorbiditeit |  |  |
| * diabetes mellitus
 |  |  |
| * hartfalen
 |  |  |
| * ernstig invaliderende reumatoïde artritis
 |  |  |
| hoge dosis NSAID: (ibuprofen > 1,2 g/dag; diclofenac > 100 mg/dag; naproxen > 500 mg/dag) |  |  |

*2. Maagbescherming*

Als **maagbescherming** komt volgende medicatie in aanmerking:

 PPI (in standaarddosering)

 H2-antihistaminica (in standaarddosering, vb. 300 mg ranitidine/dag)

 H2-antihistaminica (in een dubbele dosering, vb. 2 x 300 mg ranitidine/dag)

 misoprostol (Cytotec®) (in een dosering van 0,4 – 0,8 mg/dag)

 antacidum

 gastroprokineticum (alizapride, domperidon, metoclopramide)

 ……………………………………………………………………………………………………………………………………………

**Is vervanging NSAID mogelijk?**

Apotheker bevraagt bij de arts of NSAID bij coumarinepatiënt vervangen kan worden:

door paracetamol

 paracetamol + codeïne/tramadol

 tramadol

 NSAID voor lokaal gebruik

 NSAID via aangepaste vorm voor orale toediening (vloeibaar, enterisch omhuld, …)

 NSAID via niet-orale toedieningsweg (zetpillen, injectie, …)

 ibuprofen (< 1200 mg/dag)

 COX-2-selectieve NSAID

 …………………………………………………………………………………..

**Is dosisreductie NSAID mogelijk?**

Apotheker bevraagt bij de arts of dosisreductie van NSAID bij coumarinepatiënt beperkt kan worden:

door aflevering van specialiteit met lagere dosis NSAID per tablet

 voorstel voor lagere innamefrequentie

 …………………………………………………………………………………..

**Wat is gebruiksduur NSAID?**

Apotheker bevraagt bij de arts of gebruiksduur van NSAID bij coumarinepatiënt beperkt kan worden:

door voorschrijven/aflevering van de kleinste verpakkingsgrootte

 concrete afspraak over de gebruikstermijn van de NSAID

 ……………………………………………………………………………………………………….

**OTC-aflevering Pantogastrix®**

 Apotheker levert Pantogastrix® af in volgende **situatie**:

 enkel wanneer de arts niet te bereiken is

 op eigen initiatief, zodat arts niet gestoord moet worden

 ……………………………………………………………………………………………………

 Apotheker dient aflevering Patogastrix® te **communiceren aan de arts**:

 ja

 nee

 enkel indien ……………………………………………………………………………………………………

 Apotheker dient **volgend advies mee te geven aan de** **patiënt**:

 NSAID mag niet langer dan 14 dagen gebruikt worden zonder overleg met arts

 ……………………………………………………………………………………………………………………….

**Waarschuwen voor alarmsymptomen gastro-intestinale complicaties (maagbloeding)**

Bij handhaven van de combinatie van een coumarine met een systemisch-werkend NSAID, zal

 de arts

 de apotheker

de patiënt waarschuwen voor de alarmsymptomen van gastro-intestinale bloeding

 ja

 nee

**OTC-aflevering van een NSAID aan een coumarinepatient**

OTC-aflevering van een NSAID aan een coumarinepatiënt dient steeds vermeden te worden. De apotheker verwijst de patiënt zo nodig door naar de arts.

 akkoord

 niet akkoord

 uitzondering: ……………………………………………………………………………………………………………………

**INR-monitoring:** De INR-waarde staat niet in verband met de noodzaak tot maagbescherming.

**Bijlage 2: afspraaksjabloon coumarine + antibioticum**

 **Apotheker bevraagt of de INR-waarde binnen 3 – 5 dagen bepaald wordt:**

bij de voorschrijvende arts

 de patiënt

in functie van ziektebeeld enkel indien de patiënt ziek is (koorts, diarree, … )

 onafhankelijk van ziektebeeld van de patiënt

 ……………………………………………………………………………………………………….

in functie van antibioticumkuur enkel bij een meerdaagse antibioticumkuur

 onafhankelijk van de duur van de antibioticumkuur

 **Apotheker bevraagt of het antibioticum kan vervangen worden door een alternatief:**

Enkel indien behandeling met cotrimoxazol (Bactrim®)

 isoniazide (Nicotibine®)

 metronidazol (Flagyl®)

 rifamycines (Mycobutin®, Rifadine®, Rifocine®)

**Bijlage 3: afspraaksjabloon statine + macrolide/azoolantimycoticum**

**IA-risico vermijden door alternatieve behandeling**

 **Apotheker bevraagt bij de arts of macrolide (clarithromycine, erythromycine, telithromycine) vervangen kan worden:**

door ander macrolide dat niet gepaard gaat met verhoogd IA-risico

 azithromycine

 roxithromycine

 spiramycine

 antibioticum van een andere klasse

 …………………………………………………………………………………..

 **Apotheker bevraagt bij de arts of azoolantimycoticum vervangen kan worden:**

door terbinafine (Lamisil®)

 enkel indien duidelijke indicatie van het azoolantimycoticum voor onychomycose

 blijkt uit verhaal van de patiënt

 doseerschema azoolantimycoticum

 ………………………………………………………………………………………

 **Apotheker bevraagt bij de arts of statine (simvastatine/atorvastatine) vervangen kan worden:**

door fluvastatine

 pravastatine

 rosuvastatine

 rode gistrijst

 …………………………………………………………………………………..

**IA-risico vermijden door staken statine tijdens macrolide/azool-kuur**

 **Apotheker stelt voor om statine te staken tijdens de kuur (macrolide/azool):**

aan de voorschrijvende arts

 de patiënt, op voorwaarde dat

 algemene therapietrouw statine benadrukt wordt

 …………….………………………………………………………………………………………………………

 Apotheker onderneemt bovenstaande actie in volgende **situatie**:

 enkel wanneer de arts niet te bereiken is

 op eigen initiatief, zodat arts niet gestoord moet worden

 ……………………………………………………………………………………………………

 Apotheker dient bovenstaande actie te **communiceren naar de arts**:

 ja

 nee

 enkel indien ……………………………………………………………………………………………

 enkel bij een meerdaagse antibioticumkuur

 onafhankelijk van de duur van de antibioticumkuur

**IA-risico verminderen bij handhaven van de combinatie statine + macrolide/azool-kuur**

 **Apotheker bevraagt bij arts of dosisreductie van statine mogelijk is:**

indien (ifv risicofactoren) dosis atorvastatine = 80 mg/dag (= maximale dagdosis)

 dosis simvastatine = 40 mg/dag (= maximale dagdosis)

 patiënt ouder is dan … jaar (potentieel verminderde nierfunctie)

 …………………………………………………………………………………..

**waarschuwen voor alarmsymptomen**

Bij handhaven van de combinatie van een statine met een interagerend macrolide/azoolantimycoticum, zal

 de arts

 de apotheker

de patiënt waarschuwen om in geval van plots optredende, hevige en onverklaarbare spierpijn de behandeling met het statine te staken en zo snel mogelijk een arts te raadplegen

 ja

 enkel indien het een meerdaagse macrolide/azool-kuur betreft

 nee

1. **Referenties**
2. Handboek Commentaren Medicatiebewaking, editie 2015/2016.
3. HARM-wrestling rapport, een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren, 2009.
4. Consensusvergadering (RIZIV) - Juryrapport - Lange tekst: Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca, 25/11/2004.
5. RIZIV-informatiebrochure met de huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn, 2015.
6. Consensusvergadering (RIZIV) – Juryrapport – Lange tekst: Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen, 22/05/2014.
7. Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB, Spierklachten en statines, 2005.
8. Stockley’s Drug Interactions, London Pharmaceutical Press, 2010.
9. Informatorium Medicamentorum, Geneesmiddel Informatie Centrum van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie, 2015.
10. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium, geraadpleegd via de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.
11. Federatie van Nederlandse Trombosediensten, de interactie tussen cumarines en NSAIDs, juli 2010.
12. Nederlands Huisartsen Genootschap, NHG-standaard Maagklachten (derde herziening), 2013.
13. Tijdschrift voor Geneeskunde, oktober 2008, blz. 1026 – 1028.
14. Folia Pharmacotherapeutica, augustus 2008, geraadpleegd via www.bcfi.be.
15. Pharmaceutisch Weekblad, april 2012, blz. 14 - 15.
16. Drug and Therapeutic Bulletin, juli 2011, blz. 76 – 77.
17. National Institute for Health and Care Excellence: Key therapeutic topics: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, januari 2015.
18. European Medicines Agency, PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors, juni 2013.
19. European Medicines Agency, assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations), september 2013.
20. European Medicines Agency, questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk, oktober 2012.
21. European Medicines Agency, assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk, oktober 2012.
22. Folia Pharmacotherapeutica, maart 2011, geraadpleegd via www.bcfi.be.
23. Folia Pharmacotherapeutica, september 2014, geraadpleegd via www.bcfi.be.
24. Pharmaceutisch Weekblad, juni 2013, blz. 16 – 17.
25. La Revue Prescrire, oktober 2009, blz. 736.
26. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, april 2014, blz. 717 – 721.
27. Folia Pharmacotherapeutica, juni 2015, geraadpleegd via www.bcfi.be.
28. The Lancet, vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials, Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration, mei 2013.
29. Pharmaceutisch Weekblad, januari 2015, blz. 19.
30. Tijdschrift voor Geneeskunde, april 2015, blz. 506 – 513.
31. RIZIV-informatiebrochure met de aanbevelingen (PPI en statines) en uitleg over de a posteriori controle, 2010.
32. Pharmaceutisch Weekblad, februari 2014, blz. 20 – 25.
33. Pharmaceutisch Weekblad, oktober 2014, blz. 12 – 16.
34. Federatie van Nederlandse Trombosediensten, standaard afhandeling cumarine-interacties, april 2015.
35. Domus Medica aanbeveling: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts, gevalideerd door CEBAM, november 2009.