

Preventieve medicatie ter voorkoming van gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van NSAID's en acetylsalicylzuur. Commentaar op de NHG-Standaard *Maagklachten*

Kayan Tsoi ^a, Vesna M. Eimermann ^a en Sander D. Borgsteede ^{ab*}

^a Afdeling Medicatiebewaking, Stichting Health Base, Houten.

^b SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden.

* Correspondentie: sander.borgsteede@healthbase.nl.

Kernpunten

- Maagbescherming is geïndiceerd bij zowel NSAID's als acetylsalicylzuur (in analgetische en in trombo-profylactische dosering), afhankelijk van bij de patiënt aanwezige risicofactoren, waaronder geneesmidde-
lengebruik.
- Het is aannemelijk dat gecombineerd gebruik van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) en salicylaten het risico op (gastro-intestinale) bloedingen verhoogt. Gebruik van DOAC's moet worden meegenomen als risicofactor bij gebruik tegelijk met NSAID's en/of salicylaten.
- Bij patiënten van 60-70 jaar die laaggedoseerd acetylsalicylzuur gebruiken, zou geneesmiddelengebruik moeten worden meegenomen als risicofactor.

Inleiding

In veel apotheken is maagbescherming een punt van aandacht. De apotheker† geeft advies over goed gebruik van maagbeschermende middelen en signaleert het ontbreken van maagbeschermende medicatie bij risicogeneesmiddelen zoals NSAID's en salicylaten. Het gebruik van een protonpompremmer bij NSAID's door patiënten ouder dan 70 jaar is gedefinieerd als een kwaliteitsindicator voor goede farmaceutische zorg [1]. Voor de onderbouwing van adviezen over maagbescherming bij NSAID-gebruik werd tot nu toe meestal verwezen naar de CBO-consensus uit 2003 [2] en het HARM-Wrestling-rapport uit 2009 [3]. Begin 2013 heeft het Nederlands Huisartsen Genootschap de NHG-Standaard *Maagklachten* herzien [4]. In deze Standaard is, naast een advies over maagbescherming bij NSAID's, ook een advies opgenomen over laaggedoseerde salicylaten (acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium). In beide gevallen adviseert de werkgroep om een protonpompremmer (PPI) te starten ter voorkoming van gastro-intestinale problemen.

ABSTRACT

Preventive medication to avoid gastrointestinal bleedings associated with NSAIDs and acetylsalicylic acid. Comment on the Dutch general practice guideline for dyspepsia

The revised Dutch general practice guideline for dyspepsia advises to prescribe a proton pump inhibitor (PPI) when an NSAID or acetylsalicylic acid is prescribed to any patient aged over 70 years (NSAIDs) or 80 years (low dose acetylsalicylic acid), and for patients aged over 60 years if certain risk factors are present. We discuss this guideline with respect to the position of specific drugs and comorbidities as risk factors.

The comorbidities diabetes, heart failure and severe rheumatoid arthritis are regarded as risk factors for gastrointestinal bleeding in patients using NSAIDs. However, a clarification is lacking and probably the total number of comorbidities is a better predictor of gastro-intestinal risk than these specific diseases.

The revised guideline considers systemic corticosteroids, but also intra-articular and locally acting corticosteroids as risk factors. The terminology that is used (systemic corticosteroids) may be confusing. In the guideline, some drugs (e.g. coumarin derivatives or SSRIs) are counted as risk factor for patients over 60 years using NSAIDs but not for patients using salicylates in low doses. However, it does seem sensible to consider concomitant use as a possible risk factor in patients over 60 years using salicylates.

A risk factor that is not included in the guideline is the concomitant use of direct acting oral anticoagulants (DOACs). It is likely that combined use of DOACs with NSAIDs/salicylates may increase the risk for (gastro-intestinal) bleeding, and this should be included as a risk factor.

Overall, this guideline can support the pharmacist in the decision process when it comes to prevention of gastrointestinal events in patients with NSAIDs or salicylates.

Tsoi K, Eimermann VM, Borgsteede SD. Preventieve medicatie ter voorkoming van gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van NSAID's en acetylsalicylzuur. Commentaar op de NHG-Standaard *Maagklachten*. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1411.

† In dit artikel wordt over de apotheker gesproken als eindverantwoordelijke. De zorghandelingen worden in de praktijk uitgevoerd door een team van apothekers(assistenten), farmakundigen, farmaceutisch consulenten en andere apothekemedewerkers.

In dit commentaar plaatsen wij enkele opmerkingen bij deze herziene NHG-Standaard. We bespreken de wijzingen ten opzichte van de CBO-consensus en het Harm-Wrestling-rapport, staan stil bij de geneesmiddelen die als risico-factor tellen en bij de keuze van maagbeschermende medicatie.

Nieuwe aanbevelingen

Op veel punten komen de aanbevelingen van de NHG-Standaard [4], wat betreft advies over de preventie van maagschade, overeen met de CBO-consensus (2003) [2] en de aanbevelingen van Harm-Wrestling (2009) [3]. Tabel 1 geeft de verschillen weer.

Tabel 1 Vergelijking van de CBO-consensus NSAID-gebruik en preventie van maagschade (2003), het Harm-Wrestling-rapport (2009) en de NHG-Standaard Maagklachten (2013)

	CBO-consensus [2]	HARM-Wrestling [3]	NHG-Standaard [4]
Advies over NSAID's	ja	ja	ja
Risicofactoren bij leeftijd 60-70 jaar	Risicofactoren worden bij elkaar opgeteld. Hoe meer risicofactoren, des te belangrijker is maagbescherming voor deze patiënt. Er wordt geen aantal risicofactoren genoemd waarbij preventieve medicatie is aangewezen.	Preventieve medicatie is nodig bij twee of meer risicofactoren.	Preventieve medicatie is nodig bij minimaal één risicofactor.
Hoge dosis NSAID als risicofactor	altijd risicofactor	alleen risicofactor bij langdurig gebruik (langdurig gebruik is niet nader gespecificeerd)	altijd risicofactor
Heparine/LMWH is een risicogeneesmiddel	nee	ja	nee
P2Y ₁₂ -remmers als risicogeneesmiddel	nee	clopidogrel, prasugrel	clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
Advies over acetylsalicylzuur	nee	ja	ja
Advies over preventieve medicatie bij gebruik acetylsalicylzuur	nee	ja	ja
Risicofactoren voor preventieve medicatie bij leeftijd 60-70 jaar	n.v.t.	Preventieve medicatie is nodig wanneer de patiënt twee risicogeneesmiddelen gebruikt.	Preventieve medicatie is nodig wanneer de patiënt een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis heeft.
Advies over preventieve medicatie	ja	ja	ja
Misoprostol/ranitidine opgenomen als advies	ja	Verwijst naar CBO-consensus.	nee
Selectieve COX-2-remmer opgenomen als advies	COX-2-selectieve NSAID's zijn een alternatief voor een klassiek NSAID + misoprostol/PPI.	n.v.t.	nee
Voorkeur voor PPI	nee	n.v.t.	Ja. In geval van clopidogrel pantoprazol in plaats van omeprazol.
Positie COX-2-selectieve NSAID's		COX-2-selectief NSAID is geen alternatief.	Geen alternatief voor NSAID's: bij indicatie maagbescherming heeft een PPI de voorkeur boven een COX-2-selectief NSAID zonder maagbescherming.

Tabel 2 Factoren die volgens de NHG-Standaard [4] bepalen of patiënten die NSAID's of laaggedoseerde salicylaten gebruiken, een indicatie hebben voor maagbescherming

Maagbescherming bij NSAID-gebruik is geïndiceerd bij:

- leeftijd > 70 jaar
- ulcus/maagcomplicaties in de voorgeschiedenis
- twee of meer van de volgende risicofactoren:
 - > leeftijd 60-70 jaar
 - > hartfalen of diabetes mellitus en ernstig invaliderende reumatoïde artritis
 - > hoge dosering van een niet-selectief NSAID*
 - > gelijktijdig gebruik van een van de volgende groepen geneesmiddelen:
 - cumarinederivaten
 - P2Y₁₂-remmers (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor)
 - laaggedoseerde salicylaten
 - systemisch werkende corticosteroiden
 - selectieve serotonineheropnameremmers, venlafaxine, duloxetine, trazodon
 - spironolacton

Maagbescherming bij laaggedoseerde salicylaten is geïndiceerd bij:

- leeftijd > 80 jaar
- leeftijd > 60 jaar in combinatie met ulcus/maagcomplicaties in de voorgeschiedenis
- leeftijd 70-80 jaar in combinatie met een van de volgende geneesmiddelen:
 - > cumarinederivaten
 - > P2Y₁₂-remmers (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor)
 - > laaggedoseerde salicylaten
 - > systemisch werkende corticosteroiden
 - > selectieve serotonineheropnameremmers, venlafaxine, duloxetine, trazodon
 - > spironolacton

* De NHG-Standaard specificeert 'hoge dosering NSAID' niet. Op grond van studies is het niet mogelijk een specifiek afkappunt voor een hoge dosering aan te geven. Ons voorstel is om een dosering die hoger is dan de *defined daily dose* (DDD) te benoemen als risicofactor voor maagproblemen. Deze DDD's zijn 1,2 g voor ibuprofen, 100 mg voor diclofenac en 500 mg voor naproxen.

De drie richtlijnen gaan ervan uit dat het basale risico van NSAID's op gastro-intestinale bloedingen onvoldoende is om maagbeschermende medicatie te adviseren aan iedereen die NSAID's gebruikt. Alleen patiënten met risicofactoren hebben maagbescherming nodig. De CBO-consensus

beperkt zich tot een advies over maagbescherming bij NSAID's. HARM-Wrestling en de NHG-Standaard geven ook advies over maagbescherming bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium.

Tabel 2 geeft een overzicht van de factoren die bepalen of patiënten die NSAID's of laaggedoseerde salicylaten gebruiken, een indicatie hebben voor maagbescherming. De volgende risicofactoren worden benoemd: leeftijd, ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis, comorbiditeit en gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen. De aspecten comorbiditeit, enkele specifieke risicogeneesmiddelen, en hoe het gebruik van meerdere risicogeneesmiddelen moet worden gewogen, vragen een nadere toelichting.

Comorbiditeit

Er zijn (slechts) drie ziektebeelden die als risicofactor meewegen: hartfalen, diabetes mellitus en ernstig invaliderende reumatoïde artritis. Hierbij verwijst de NHG-Standaard naar de CBO-consensus uit 2003, die zich baseert op de *case-control study* van Weil e.a. [5]. In deze studie werd een onafhankelijk verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aangetoond bij patiënten met hartfalen en diabetes mellitus die NSAID's gebruikten. Ernstig invaliderende reumatoïde artritis is opgenomen als risicofactor omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op NSAID-gerelateerde complicaties ten opzichte van patiënten met reumatoïde artritis zonder ernstige invaliditeit [6]. Het onderliggende mechanisme waarom juist hartfalen, diabetes en reumatoïde artritis tot een verhoogd risico zouden leiden, is niet aangetoond [5, 7]. Mogelijk speelt de totale ziektelast van de patiënt hier een grotere rol dan de specifieke aandoeningen. Studies over mortaliteit laten zien dat niet het type maar het aantal aandoeningen geassocieerd is met mortaliteit na gastro-intestinale bloedingen [7]. Een probleem is dat het onderscheid tussen ernstige reumatoïde artritis en reumatoïde artritis zonder ernstige invaliditeit in de praktijk lastig te maken is.

Omdat comorbiditeit geen rol lijkt te spelen bij maag schade door laaggedoseerde salicylaten [8], is het correct om hier comorbiditeit niet als risicofactor mee te wegen bij het bepalen van een indicatie voor maagbescherming.

Risicogeneesmiddelen

Enkele geneesmiddelen die worden genoemd als risicofactor vragen om een toelichting.

De NHG-Standaard benoemt systemisch werkende corticosteroiden als risicofactor. Lokaal in de darm werkend budesonide geeft in hoge dosering (9 mg) systemische bijwerkingen. Bij gebruik van intra-articulaire toedieningsvormen kunnen dermate hoge systemische concentraties worden bereikt dat een risico op maagcomplicaties aannemelijk is. Voor de praktijk geldt dat alle corticosteroiden – met uitzondering van de dermatologisch toegepaste corticosteroiden en inhalatiecorticosteroiden – als risicogeneesmiddel moeten worden beschouwd.

In de NHG-Standaard is ervoor gekozen gebruik van spironolacton als risicofactor mee te nemen. Drie populatiestudies laten een hogere incidentie zien van gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van spironolacton: de *odds ratios* lagen tussen 1,9 en 2,7. Maar in geen van deze studies werd aangetoond dat het risico verhoogd was bij combinatie van spironolacton met een NSAID [9-11]. De studie van Rosso e.a. laat een verhoogd risico zien voor alle diuretica – niet alleen voor spironolacton [9]. De andere twee studies corrigeren niet voor een belangrijke *confounder*: de indicatie van spironolacton. Spironolacton wordt veel toegepast bij hartfalen en levercirrose; deze aandoeningen zijn zelf risicofactoren voor gastro-intestinale bloedingen [10, 11]. De onderbouwing voor een mogelijke interactie tussen spironolacton en NSAID's lijkt op grond van deze studies onvoldoende. Een farmacologisch mechanisme voor deze interactie is voornamelijk niet aangetoond. Mogelijk zou spironolacton via een antagonistische werking op de aldosteronreceptor kunnen leiden tot vertraagd wondherstel bij maagbeschadigingen [10].

Van de groep antistollingsmiddelen zijn alleen cumarine-derivaten en P2Y₁₂-remmers meegenomen als risicofactor. Er is weinig literatuur over een verhoogd risico op maag schade bij gecombineerd gebruik van NSAID's of laaggedoseerde salicylaten met heparine(achtigen), trombineremmers en thrombolytica. Met betrekking tot de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) is recent een meta-analyse gepubliceerd die zich specifiek richtte op het risico op gastro-intestinale bloedingen [12]. In deze meta-analyse zijn diverse studies geanalyseerd die effectiviteit en bijwerkingen van DOAC's bij verschillende indicaties vergeleken met die van 'standaardtherapie'. De onderzoekers vonden in het algemeen een matig verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen onder patiënten die een DOAC gebruikten ten opzichte van patiënten die standaardtherapie kregen. Een subgroepanalyse liet vervolgens zien dat een verhoogd risico zich met name voordoet bij specifieke indicaties (veneuze trombose en acuut coronair syndroom) waarbij hetzij een hogere dosis van een DOAC is gebruikt, hetzij een DOAC is toegevoegd aan een standaardtherapie met antithrombotica. Goede onderzoeken naar gecombineerd gebruik van DOAC's met NSAID's of salicylaten, waarin gekeken is naar het risico op maagbloedingen, ontbreken. Als gevolg van hun farmacologische werking is het aannemelijk dat DOAC's het risico op bloedingen verhogen. Dit verhoogde risico op bloedingen is ook waargenomen in de meta-analyse van Holster e.a. [12]. Tot er meer duidelijkheid is over het werkelijke bloedingsrisico bij gecombineerd gebruik van een DOAC en NSAID's/salicylaten [13-14] lijkt het verstandig de DOAC's als risicofactor mee te laten wegen en maagprotectie ook te adviseren bij gecombineerd gebruik van een DOAC door risicopatiënten.

Serotonerge mechanismes lijken een belangrijke rol te spelen bij de homeostase en gelijktijdig gebruik van SSRI's is een belangrijke risicofactor voor gastro-intestinale bloe-

dingen [15, 16]. In een meta-analyse bleek gebruik van SSRI's geassocieerd te zijn met optreden van maagbloedingen (*odds ratio* [OR] 2,4; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 1,4-3,9). Dit risico nam sterk toe bij gelijktijdig gebruik van SSRI's en NSAID's (gecombineerde OR 6,3; BI95 3,4-12) [17].

In de CBO-consensus zijn COX-2-selectieve NSAID's als alternatief genoemd voor een klassiek NSAID met een PPI. In de herziene NHG-Standaard zijn COX-2-remmers buiten beschouwing gelaten. Een recent gepubliceerde meta-analyse laat zien dat COX-2-remmers vergeleken met NSAID + PPI het risico op een ernstige bloeding significant verminderden. Uit de subgroepanalyses bleek dat een afname van het risico alleen werd gezien bij de hoogrisicopatiënt (voorgeschiedenis, > 60 jaar, gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur) [18]. Hoewel er aanwijzingen zijn dat bij patiënten met hoog risico de combinatie van een COX-2-remmer met een PPI een betere keuze is [19, 20], is de onderbouwing hiervoor voornamelijk onvoldoende.

Bij de salicylaten zijn risicofactoren gecombineerd met leeftijd. Hierbij is er een verhoogd risico op maag schade bij patiënten ouder dan 60 jaar met een maagzweer en bij patiënten ouder dan 70 jaar in combinatie met comedatie. Patiënten tussen 60 en 70 jaar met meerdere risicogeenmiddelen worden niet meegenomen. De vraag kan gesteld worden of dit terecht is.

Keuze en dosering protonpompremmers

De NHG-Standaard adviseert een PPI in de standaarddosering te kiezen. De volgende doseringen gelden als standaarddosering (*defined daily dose*, DDD): omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg en esomeprazol 30 mg [21]. Deze standaarddoseringen van de verschillende PPI's komen redelijk overeen met de effectiviteit van omeprazol 20 mg wanneer gekeken wordt naar de dosis die nodig is voor verhoging van de pH in de maag [22]. Rabeprazol is niet geïndiceerd voor maagbescherming bij NSAID-gebruik, maar het is aannemelijk dat de werkzaamheid vergelijkbaar is met die van andere PPI's. Ook is aannemelijk dat esomeprazol 20 mg, de *S*-isomeer van racemisch omeprazol, minstens even effectief is als omeprazol 20 mg [22]. Voor omeprazol is aangetoond dat een lagere dosis (10 mg) minder effectief is ter voorkoming van peptische ulcera [23]. Overigens wordt het effect van omeprazol farmacogenetisch beïnvloed (vooral door CYP2C19-polymorfisme), waardoor het effect van deze PPI sterk kan verschillen tussen individuen: de meeste Japanners zijn langzame metaboliseerders, veel kaukasiërs zijn snelle metaboliseerders [24]. De NHG-Standaard adviseert geen alternatief voor PPI's vanwege de gebruiksvriendelijkheid. Daarnaast geven PPI's relatief weinig bijwerkingen.

Misoprostol, een prostaglandine-E1-analoon, verhoogt de secretie van mucus en waterstofcarbonaat en remt de maagzuursecretie. Misoprostol in een dagdosering van 400-800 µg kan ter preventie van maag schade worden gegeven,

waarbij een hogere dosering (800 µg/dag) meer maagbescherming biedt [25, 26]. Een hoge dosering geeft echter veel hinderlijke maagdarmsstoornissen, zoals diarree, buikpijn of flatulentie. Daarnaast moet misoprostol meerdere keren per dag worden ingenomen voor een gastroprotectief effect. Om deze redenen is misoprostol voor patiënten meestal geen aanvaardbaar alternatief [25].

H₂-receptorantagonisten remmen de histamine-H₂-receptoren op de pariëtale cellen in de maag en onderdrukken daarmee de maagzuursecretie. Voor de preventie van maag schade is een dubbele dosis van een H₂-antagonist wel effectief, maar minder dan een PPI. Vanwege de mindere gebruiksvriendelijkheid wordt deze groep niet geadviseerd in de NHG-Standaard.

Bij gebruik van clopidogrel adviseert de NHG-Standaard om te kiezen voor pantoprazol in plaats van omeprazol vanwege een mogelijk negatief effect van omeprazol op de effectiviteit van clopidogrel. Farmacokinetische en farmacodynamische studies suggereren dat omeprazol de werking van clopidogrel beïnvloedt via CYP2C19-remming, waardoor de activering en daarmee de werking van clopidogrel afneemt. Omdat pantoprazol CYP2C19 het minst beïnvloedt, zou dit middel theoretisch het veiligst te combineren zijn met clopidogrel. Dit werd bevestigd in een studie die het farmacokinetische effect van omeprazol vergeleek met dat van pantoprazol [27]. Voor andere protonpompremmers, inclusief esomeprazol, is tot nu toe geen duidelijk effect vastgesteld op de remming van de trombocytenaggregatie door clopidogrel. Daarnaast zijn systematische reviews uitgevoerd om het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij combinatie van clopidogrel en PPI's te schatten. De resultaten uit deze reviews zijn niet eenduidig. Mogelijk komt dit door heterogeniteit van de studies – wat betreft bijvoorbeeld kwaliteit van de opzet en de samenstelling van de studiepopulatie [28-30]. Samenvattend: de resultaten van klinische studies naar de interactie tussen clopidogrel en omeprazol, en het risico op cardiovasculaire aandoeningen zijn niet eenduidig. Het advies om omeprazol te ontraden bij clopidogrelgebruik staat dan ook sterk ter discussie [22, 30-32]. Totdat er meer duidelijkheid is over de klinische betekenis adviseren wij op grond van farmacodynamische studies om bij clopidogrelgebruik te kiezen voor een andere maagbeschermer dan omeprazol. Een interactie tussen de overige P2Y₁₂-remmers (prasugrel en ticagrelor) en PPI's is niet aangetoond.

Mogelijkheden voor implementatie in de apotheek

Hoewel er op verschillende punten discussie bestaat over de geneesmiddelen die tellen als risicofactoren en de optimale keuze voor maagbescherming, geeft deze vernieuwde NHG-Standaard een helder advies over maagbescherming bij NSAID-gebruik. Veel apotheken besteden hier al aandacht aan door controle op aanwezigheid van een maagbeschermer bij voorschriften van NSAID's. Een recente studie

in de Nederlandse huisartsenpraktijk laat zien dat ruim 50% van de risicopatiënten die lage doses salicylaten gebruiken, onvoldoende maagbescherming gebruiken [33]. Aandacht van de apotheker voor voldoende maagbescherming door het (geautomatiseerd) signaleren van risicosituaties kan bijdragen aan het vaker voorschrijven van preventieve medicatie. Ook in het goed informeren van de patiënt over de meerwaarde van maagbescherming ligt een belangrijke taak voor de apotheker. Een individuele patiënt kan na overleg met zijn zorgverleners kiezen om geen of een andere vorm van maagbescherming te gebruiken. Wanneer dat het geval is, dient de apotheker dit vast te leggen om te zorgen dat deze overwegingen in het vervolg van de therapie worden meegenomen.

Conclusie

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft op basis van de beschikbare literatuur een standaard geformuleerd die een goede basis vormt om te beoordelen of maagbescherming noodzakelijk is bij patiënten die laaggedoseerde salicylaten of NSAID's gebruiken. Nieuwe studies zullen mogelijk een ander licht werpen op bepaalde inzichten en adviezen. Voor de apotheek geeft deze NHG-Standaard de mogelijkheid om gebruik van preventieve maagmedicatie bij NSAID's en salicylaten te waarborgen. Op lokaal niveau zouden concrete afspraken gemaakt kunnen worden over punten waarop de standaard niet duidelijk is.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Kwaliteitsindicatoren farmacie – meting over 2011 – openbare apotheken. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2011.
- 2 Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2003.
- 3 HARM-WRESTLING. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2009.
- 4 Numans ME, de Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHG-Standaard Maagklachten (tweede herziening). Huisarts Wet. 2013;56(1):26-35.
- 5 Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 2000 jan;46(1):27-31.
- 6 Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. Am J Med. 1991 sep;91(3):213-22.
- 7 Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2013 mrt;108(3):331-46.
- 8 Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. Curr Med Res Opin. 2007 jan;23(1):163-73.
- 9 Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Spironolactone and gastrointestinal bleeding: a population based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 mei;17(5):495-500.
- 10 Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M.

- Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ*. 2006 aug 12;333(7563):330.
- 11 Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 aug;66(2):294-9.
 - 12 Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 jul;145(1):105-12.
 - 13 Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ, Homering M, Dahl OE. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res*. 2012 aug;130(2):147-51.
 - 14 Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 apr;63(4):469-76.
 - 15 de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging*. 2011 mei 1;28(5):345-67.
 - 16 van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001 sep 22;323(7314):655-8.
 - 17 Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 jan 1;27(1):31-40.
 - 18 Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2013 jul;48(7):830-8.
 - 19 van der Veen L, Huisman-Baron M, van Marum RJ, Jansen PAF, van Roon EN, Brouwers JRB. NSAID's: Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt. Utrecht: Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen. www.ephor.nl > Medicatie adviezen ouderen > NSAID's compleet. Geraadpleegd 2013 dec 13.
 - 20 Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013 mrt;42 Suppl 1:i1-57.
 - 21 ATC/DDD Index 2013. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2013. www.whocc.no/atc_ddd_index. Geraadpleegd 2013 dec 13.
 - 22 Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2011 mrt 15;57(11):1251-63.
 - 23 Lauritsen K, Andersen BN, Havelund T, et al. Effect of 10 mg and 20 mg omeprazole daily on duodenal ulcer: double-blind comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989 feb;3(1):59-67.
 - 24 Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011 jun;12(6):873-88.
 - 25 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002. [updated 2009 mei 11, edited in Issue 6, 2011].
 - 26 Gargallo CJ, Lanás A. Is NSAIDs-related gastrointestinal damage preventable? *J Dig Dis*. 2013 feb;14(2):55-61.
 - 27 Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 jan;89(1):65-74.
 - 28 Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012 apr;43(3):212-24.
 - 29 Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 dec;8(12):2624-41.
 - 30 Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012 mei 14;18(18):2161-71.
 - 31 Hunfeld NGM, Valkhoff VE, Touw DJ, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Clopidogrel en protonpompremmers: onvoldoende bewijs van interactie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(28):A2404.
 - 32 Harmsze AM, de Boer A, Boot H, et al. Interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(28):A2442.
 - 33 de Jong HJ, Korevaar JC, van Dijk L, Voogd E, van Dijk CE, van Oijen MG. Suboptimal prescribing of proton-pump inhibitors in low-dose aspirin users: a cohort study in primary care. *BMJ Open*. 2013 jul 24;3(7): pii: e003044.