

Veilig gebruik van NSAID’s

Luik I: NSAID’s en gastro-intestinale complicaties

Kwaliteitsbevorderend programma voor een medisch farmaceutisch overleg

*Auteur*

Apr. Carolien Bogaerts, Manager farmaceutische zorg KOVAG

*Met medewerking van*

Het kwaliteitsbevorderend programma “veilig gebruik van NSAID’s” is een samenwerkingsinitiatief van :

* KOVAG (Koninklijke Oost-Vlaamse apothekersgilde)

*Correspondentie*

|  |
| --- |
| KOVAG |
| Apr. Carolien Bogaerts |
| Kortrijksesteenweg 157, 9830 Sint-Martens-Latem |
| 09/225.41.90 |
| Carolien.bogaerts@kovag.be |

Inhoud

1. Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties?
2. Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten?
3. Maagzuursecretie-inhibitoren

3.1. H2-antihistaminica

3.2. Protonpompinhibitoren

3.3. Misoprostol

1. Bronnen
2. Bijlagen
3. **Welke risicofactoren bij volwassen patiënten verhogen het risico op NSAID-geïnduceerde objectieve gastro-intestinale complicaties(1,2)?**

Gastro-intestinale klachten komen bij 10 tot 30% van alle gebruikers voor, mede afhankelijk van de keuze van het type NSAID, de dosering en de duur van het gebruik. Het zijn vooral *minder ernstige maag-darmklachten* die optreden zoals misselijkheid, zuurbranden, opgeblazen gevoel, epigastrische pijn, buikpijn en diarree. Ongeveer 25% van langdurige gebruikers van NSAID ontwikkelen echter *een chronische maagulcus of duodenumulcus*. Maagulcera komen ongeveer twee keer zo vaak voor als ulcera van de twaalfvingerige darm. Oorzaak van deze ulcera is de systemische inhibitie van het enzym cyclo-oxygenase-1 (COX-1) waardoor de productie van beschermende prostaglandinen ter hoogte van het maagslijmvlies vermindert. Hierdoor kunnen letsels van de gastro-intestinale mucosae ontstaan zoals ulceratie, bloeding en perforatie. NSAID-geïnduceerd ulcus is vaak asymptomatisch en kan zich beginnen uiten als een bloeding of perforatie. Minder dan de helft van de patiënten heeft abdominale symptomen die wijzen op een ulcus vóór zich complicaties voordoen.

Enkele feiten :

* Volgens het eindrapport van de **HARM-studie(3)** in Nederland staan gastro-intestinale bloedingen op nummer 1 bij geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames. De NSAID’s staan op de derde plaats bij de geneesmiddelengroepen betrokken bij ziekenhuisopnames.
* Geschat wordt dat ongeveer één derde van **complicaties en overlijdens door peptische ulcera** geassocieerd is met het gebruik van NSAID.
* Het risico op ulcera geassocieerd met NSAID is al verhoogd bij kortdurend **gebruik**, en langdurig gebruik vermindert het risico niet.
* Een **verhoging van de dosis** van elke NSAID verhoogt het risico op gastro-intestinale bloeding.
* De NSAID die gebruikt wordt door een **patiënt met een peptisch ulcus,** moeten worden gestopt of vervangen door een ander geneesmiddel met enkel een analgetisch effect (bv. paracetamol, tramadol).
* Zowel **Helicobacter pylori (HP)-infectie** als NSAID-gebruik lijken het risico op een peptisch ulcus onafhankelijk te verhogen. Screening op en de uitroeiing van HP-infectie vóór het begin van de langetermijnbehandeling met NSAID moet worden overwogen bij patiënten met dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus. Helicobacter pylori kan opgespoord worden door antigeenbepaling in faeces.
* NSAID verergeren **reflux-oesofagitis**.

**Kernboodschap(1,2)**

* **Risicofactoren** voor een NSAID-geïnduceerde ulcus-bloeding zijn onder meer
  + - leeftijd boven 65 jaar
    - een voorgeschiedenis van eerdere (gecompliceerd) ulcus
    - ziekten die de algemene toestand van de patiënt verslechteren (o.a. cardiovasculaire aandoeningen, lever-of nierfalen (inclusief dehydratatie), diabetes of hypertensie).
    - gelijktijdige behandeling met glucocorticosteroïden
    - gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en andere geneesmiddelen die bloedstolling voorkomen
    - gelijktijdige behandeling met SSRI's tegen depressie
    - gelijktijdig gebruik van meer dan één NSAID
    - grote dagelijkse dosis van een NSAID.
* **Eerdere intestinale schade en hoge leeftijd** kunnen belangrijke risicofactoren zijn voor ernstige lage gastro-intestinale complicaties.
* Overweeg screening en eradicatie van **Helicobacter pylori-**infectie bij patiënten met

dyspepsie of een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus vóór het begin van een chronische behandeling met NSAID's.

* Gebruik een **protonpompinhibitor (PPI)** in combinatie met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.
* Overweeg om een **COX-2-selectief NSAID16** voor te schrijven bij patiënten met een

verhoogd risico op NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.

* Overweeg het voorschrijven van een **COX-2-selectief NSAID in combinatie met een PPI** bij patiënten met een zeer hoog risico op gastro-intestinale complicaties (antecedenten van een gastro-intestinale bloeding of verschillende risicofactoren).
* Overweeg het gebruik van **misoprostol** in combinatie met een niet-selectief NSAID ter

preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.

* Overweeg de combinatie van de **dubbele standaarddosis van een H2-antagonist** met een niet-selectief NSAID ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastroduodenale complicaties.
* **Ibuprofen** aan een maximale dagdosis van 1200 mg geeft het minst risico op gastro-intestinale complicaties (maar ernstige en fatale gastro-intestinale nevenwerkingen worden nog steeds gemeld). Bovendien heeft ibuprofen een laag cardiovasculair risico en een korte halfwaardetijd. Het gastro-intestinale risico van ibuprofen is sterk dosis-afhankelijk Bij hogere doseringen van ibuprofen (bv 2400 mg/dag) neemt het voordeel van het lagere gastro-intestinale risico af en is diclofenac een meer veilige keuze (als we enkel naar het gastro-intestinale risico kijken)16.

1. **Welke medicamenteuze aanpak ter preventie van objectieve gastro-intestinale complicaties is werkzaam bij NSAID-gebruik bij risicopatiënten(1,2)?**

* In combinatie met een conventionele NSAID wordt een **protonpompremmer**  (bv. lansoprazol 30 mg éénmaal daags of 20 mg omeprazol éénmaal daags) gebruikt. Het gebruik van protonpompremmers genieten de voorkeur.
* Als alternatief wordt een **selectieve COX-2-remmer** (Coxibs: etoricoxib of celecoxib) voorgeschreven. Met het gebruik van coxibs is de incidentie van symptomatische en gecompliceerde ulcera ongeveer gehalveerd in vergelijking met niet-selectieve NSAID. COX-2-remmers brengen echter meer cardiovasculaire risico’s met zich mee.
  + Coxibs zijn bijgevolg gecontra-indiceerd bij patiënten met hart- en vaatziekten.
  + Gelijktijdig gebruik van een lage dosis aspirine voor tromboseprofylaxe schaadt de gastro-intestinale veiligheid van coxibs even veel als niet-selectieve NSAID.
* **Hooggedoseerd H2-antihistaminicum**: dubbele standaarddosis geeft voldoende bescherming.
* **Misoprostol** is een synthetisch analoog van prostaglandine E1, en ​​het is doeltreffend ter preventie van gastro-duodenale ulcera en de complicaties ervan bij NSAID-gebruikers. De aanbevolen profylactische dosis is 200 µg 2-3 keer per dag, hoewel bijwerkingen (gastro-intestinale symptomen, in het bijzonder diarree) het gebruik ervan kunnen beperken. Het frequent optreden van diarree als bijwerking is de grootste reden waarom misoprostol zelden wordt voorgeschreven.
* Een **gecombineerd preparaat** dat zowel misoprostol als een NSAID (diclofenac) bevat, is een goede keuze voor sommige patiënten. Arthrotec (diclofenac 75mg + misoprostol) is de enige terugbetaalbare specialiteit met een NSAID.
* **Opgelet** : Enkel voor misoprostol en PPI’s is er beperkte evidentie van een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding.

1. **Maagzuursecretie-inhibitoren**

NSAID’s liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen.

Associatie met

* een protonpompinhibitor (PPI)
* een hooggedoseerd H2-antihistaminicum

of

* misoprostol

laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen.

Ook bij chronisch gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn voor alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen die kunnen wijzen op maligniteit. Daarnaast zijn er ook aan deze klasse van geneesmiddelen bijwerkingen verbonden waarmee men rekening moet houden(4).

* 1. **H2-antihistaminica(4)**

***3.1.1. Soorten***

* + - Cimetidine: geniet niet de voorkeur wegens de vele interacties en bijwerkingen
    - Ranitidine: preventie van ulcera door NSAID’s bij risicopatiënten: 300 à 600 mg per dag in 2 doses

***3.1.2. Werking***

Voor preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten zijn H2-antihistaminica minder werkzaam dan protonpompinhibitoren. Wel **ok in dubbele dosis.**

***3.1.3. Ongewenste effecten***

* meest frequent: diarree, duizeligheid, hoofdpijn, rash
* moeheid, vooral met cimetidine
* verwardheid, vooral bij ouderen
* spierpijn
* interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis (zelden)
* pneumonie
* bradycardie en hypotensie bij intraveneuze toediening
* cimetidine (zelden met de andere H2-antihistaminica): impotentie, reversibele gynaecomastie, al dan niet met hyperprolactinemie

***3.1.4. Interacties***

* Cimetidine:
  + verhoogd effect van vitamine K-antagonisten
  + inhibitor van CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 ([zie Tabel Ic. in Inl.6.3.](http://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=9990243#cyp))
* Ranitidine :
  + geen klinisch relevante interacties ter hoogte van de CYP-iso-enzymen of met de vitamine K-antagonisten

***3.1.5. Bijzondere voorzorgen***

* Bij nierinsufficiëntie dient de dosis van de H2-antihistaminica gereduceerd te worden.
* Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
* **Opgelet** : Enkel voor misoprostol en PPI's is er beperkte evidentie van een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding.
  1. **Protonpompinhibitoren(4)**

***3.2.1. Soorten***

* Esomeprazol
  + ulcera door NSAID’s
    - behandeling: 20 mg/dag in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
    - **preventie** bij risicopatiënten: 20 mg/dag in 1 dosis
* Lansoprazol
  + ulcera door NSAID's
    - **preventie** bij risicopatiënten : 15 à 30 mg/dag in 1 dosis
* Omeprazol
  + ulcera door NSAID’s
* behandeling: 20 mg/dag in 1 dosis gedurende 4 tot 8 weken
  + - **preventie** bij risicopatiënten: 20 mg/dag in 1 dosis
* Pantoprazol
  + ulcera door NSAID’s
    - **preventie** bij risicopatiënten : 20 mg/dag in 1 dosis
* Rabeprazol
  + Ulcera door NSAID’s
* Behandeling : 20 mg/dag in 1 dosis gedurende 4 tot 8 weken

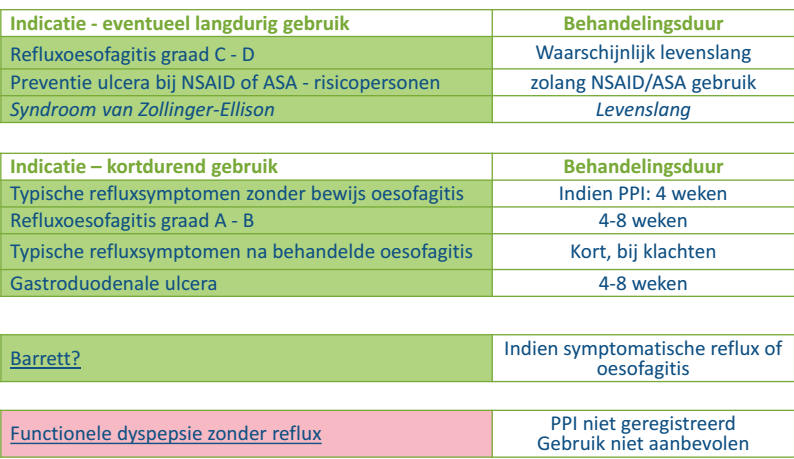
***3.2.2. Definitie en werkingsmechanisme***

Protonpompinhibitoren (PPI) zijn de meest potente inhibitoren van de maagzuursecretie. PPI’s verlichten symptomen van zuurbranden op korte termijn (2-8 weken) (5). Dit gebeurt door een binding aan het enzym K+/H+-ATP-ase, ook wel “protonpomp” genoemd. Deze protonpomp maakt deel uit van het laatste stadium van de zuurproductie in de maag.

PPI’s zijn de eerste keuze in preventie van ulcera bij risicopatiënten die een NSAID of chronisch laaggedoseerd acetylsalicylzuur als trombocytenaggregatieremmer dienen in te nemen.

***3.2.3. Indicaties***

Het is van belang om bij het voorschrijven of afleveren van een PPI af en toe stil te staan of er wel een (of nog steeds) indicatie voor het nemen van een PPI aanwezig is. In de praktijk blijven sommige patiënten onnodig lang het PPI innemen bv. na kortdurend gebruik van een NSAID. Chronisch gebruik werkt potentieel ernstige ongewenste effecten in de hand en dit vooral bij kwetsbare oudere patiënten met polymedicatie. De duur van het gebruik van een PPI is afhankelijk van de indicatie. In tabel 1 vindt u een overzicht van de indicaties en de behandelingsduur.



Tabel 1 : Goed gebruik van PPI’s.(6)

***3.2.4. Ongewenste effecten(7,8,9)***

De ongewenste effecten van PPI kan men opsplitsen in frequente, mindere ernstige nevenwerkingen en potentieel ernstige nevenwerkingen. Bij de frequente minder ernstige nevenwerkingen worden vooral hoofdpijn, misselijkheid, diarree en huiderupties waargenomen. Ernstigere nevenwerkingen van chronisch en mogelijks onnodig PPI gebruik zijn :

**3.2.4.1 Malabsorptie/tekorten**

* ***Vit B12 : anemie, neurologische problemen, depressie***

De pariëtale cellen van de maagwand produceren maagzuur en intrinsieke factor, die beiden een belangrijke rol spelen bij het vrijstellen en de absorptie van vitamine B12. Men vermoedt dat PPI’s door het remmen van het maagzuur ook de absorptie van vitamine B12 verminderen en zo het risico op deficiëntie verhogen. Een onbehandelde vitamine B12-deficiëntie kan leiden tot dementie, neurologische schade, anemie en andere complicaties. Wellicht ontstaat dit tekort na meerdere jaren van chronisch gebruik. Een tekort geeft vaak geen of moeilijk herkenbare symptomen maar een vitamine B12 deficiëntie kan wel via een bloedonderzoek worden opgespoord. Vitamine B12-suppletie kan zowel met orale preparaten als met maandelijkse of tweemaandelijkse injecties gebeuren.

* ***Magnesium : cerebrale, neuromusculaire en/of cardiale problemen(14).***

Langdurig gebruik van PPI’s kan tot hypomagnesiëmie leiden. Dit bleek uit talrijke observationele studies. Wellicht komt dit door een gedaalde absorptie van magnesium door minder maagzuur. Aangezien een magnesiumbepaling in het serum een slechte voorspeller van de totale magnesiumvoorraad in het lichaam is, moet men steeds aandachtig zijn voor symptomen van magnesiumtekort. Dit vooral bij patiënten die een behandelingsduur hebben van meer dan 1 jaar, en bij patiënten die ook digoxine of andere geneesmiddelen innemen die een hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken zoals lisdiuretica en thiaziden. In het geval van een milde hypomagnesiëmie heeft de patiënt vooral last van apathie en misselijkheid. Bij ernstige hypomagnesiëmie kunnen zich cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen voordoen (o.a. hartritmestoornissen). In het geval van een tekort aan magnesium kan een magnesiumsupplement worden opgestart en/of dient het PPI te worden gestopt. Uit onderzoek blijkt dat het magnesiumtekort verdwijnt wanneer het PPI wordt gestopt.

* ***Ijzer***

In sommige studies wordt een tekort aan ijzer (anemie) waargenomen bij het langdurig gebruik van PPI. Het vermoedelijke mechanisme hierachter is opnieuw een verminderde absorptie door een hogere pH in de maag. Dit tekort aan ijzer heeft meestal geen klinische impact maar men dient extra waakzaam te zijn bij patiënten die regelmatig een ijzersupplement nodig hebben.

**3.2.4.2 Gastro-enteritis**

Chronisch gebruik van PPI’s verhoogt, voornamelijk volgens observationele studies, het risico op gastro-intestinale infecties, voornamelijk door Clostridium difficile. Het vermoedelijke mechanisme is het verminderen van het beschermende effect van het maagzuur tegen micro-organismen. Bij patiënten die een PPI innemen en die diarree hebben dat niet verbetert, dient steeds gedacht te worden aan een Clostridium difficile-geassocieerde diarree.

**3.2.4.3 Acute interstitiële nefritis**(10)

Interstitiële nefritis is een minder bekend en zeldzaam ongewenst effect van PPI’s. Het mechanisme is onbekend maar men moet vooral waakzaam zijn bij patiënten die ook nog andere geneesmiddelen innemen die interstitiële nefritis verhogen zoals NSAID’s en β-lactam antibiotica. Dit risico is wel reversibel bij het stoppen met de PPI.

**3.2.4.4 Reizigersdiarree**(15)

In de aanbevelingen van het Instituut voor Tropische Geneeskunde wordt vermeld dat personen die behandeld worden met PPI’s vatbaarder zouden zijn voor ernstige vormen van reizigersdiarree. Het feit dat een reiziger behandeld wordt met een PPI is onvoldoende reden om preventief antibiotica te gebruiken. De klassieke aanbevelingen inzake reizigersdiarree blijven van toepassing.

**3.2.4.5. Toegenomen fractuurrisico**

Zowel het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) als de Food and Drug Administration (FDA) halen een mogelijke associatie aan tussen het gebruik van protonpompinhibitoren en een toegenomen fractuurrisico (6,11). Deze waarschuwingen werden gebaseerd op meerdere studies. De resultaten van deze studies zijn echter niet eenduidig. Slechts een minderheid van de studies vindt een verband tussen gebruiksduur en risico. Ook het mechanisme achter dit risico is nog onduidelijk. Verschillende verklaringen worden geopperd zoals:

* + - * verminderde absorptie van calcium door minder maagzuur
      * effecten op de botmineralisatie of botkwaliteit
      * verhoogd valrisico door perifere neuropathie door vitamine B12-deficiëntie

Verder onderzoek hierover is noodzakelijk.

|  |
| --- |
| Het is van belang deze potentiële ongewenste effecten in het achterhoofd te houden en zeker in de volgende gevallen er extra aandachtig voor te zijn :   * wanneer er geen indicatie is voor het gebruik van een PPI * bij oudere patiënten * bij patiënten met polymedicatie |

***3.2.4. Interacties***(6,7)

Let vooral op bij polymedicatie. Er is immers een verminderde absorptie van bepaalde geneesmiddelen mogelijk door stijging van de maag-pH. Dat kan worden vermeden door associatie te vermijden of een interval van enkele uren tussen de innames te respecteren. Voorbeelden zijn itraconazole, ijzer, sommige protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren.

Ook remmen bepaalde PPI’s het isoenzym CYP2C19. Op deze manier kan een afremming plaatsvinden van de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet, waardoor het anti-aggregerend effect afneemt. Omeprazol en esomeprazol vertonen de sterkste remming van CYP2C19, terwijl pantoprazol CYP2C19 het minst beïnvloedt. Alhoewel de klinische relevantie hiervan nog onzeker is, kan toch best aangeraden worden om een interval van 12u te respecteren tussen de inname van PPI en clopidogrel of om een andere PPI dan (es)omeprazol te kiezen.

Eveneens omwille van de remmende werking op CYP2C19 kan de fenytoïne concentratie door (es)omeprazol verhogen. Daarom wordt geadviseerd een ander PPI te gebruiken of de fenytoïne dosering aan te passen op geleide van de plasmaspiegel.

Tot slot verhogen zuursecretieremmende middelen in het algemeen de maag pH. Dit heeft een effect op de werking van de azoolantimycotica vooral bij ketoconazol. Dat is slechts goed oplosbaar zijn bij een pH van 3 of lager. Wanneer het PPI én het azoolantimycoticum 1x/dag dienen genomen te worden, kan geadviseerd worden om het azoolantimycoticum 2 à 4 uur vóór het PPI te nemen. Eventueel kan ook overwogen worden om het ketoconazol door een ander antimycoticum te vervangen.

***3.2.5. Effecten langdurig gebruik***

**3.2.5.1 Rebound effect**8,12

Langdurig gebruik (> 8 weken) aan volledige dosering (>20 mg (es)omeprazole, >20mg pantoprazole, >30mg lansoprazole, >20mg rabeprazole) geeft niet alleen een verhoogde kans op ongewenste effecten maar ook op rebound zuurbranden bij (plots) stopzetten. Klachten hierbij zijn zuurbranden, zure oprispingen en dyspepsie. Deze klachten kunnen 2 tot 8 weken aanhouden, het risico hierop wordt groter naarmate men langer het PPI gebruikt. Langdurig gebruik van PPI’s is soms echter noodzakelijk bv. bij preventie van refluxoesofagitis of bij preventie van ulcus door langdurig NSAID-gebruik. Indien het niet nodig is de PPI verder in te nemen is graduele afbouw de beste optie. Een afbouwschema voor de patiënt kan hierbij ondersteunen.

**3.2.5.2 Hoe afbouwen/stoppen?(13)**

Er is geen specifieke methode voor het afbouwen van PPI’s bekend en geen enkele aanpak is universeel aanvaard. Afbouw wordt meestal aangeraden maar onmiddellijk stoppen is ook een optie. De duur en snelheid van afbouw kan individueel aangepast worden. Afbouwen kan door de dagdosis te verlagen en/of door het interval tussen de innames te verlengen. We stellen de volgende mogelijkheden voorop:

* **Optie 1**

Verlaag de dosis elke week met 50% tot de patiënt de laagst beschikbare dosering van de medicatie inneemt. Eenmaal op de laagste dosering gedurende één week, kan de patiënt de behandeling stopzetten. Voor patiënten die van een twee maal daagse dosering komen, kan de initiële dosisreductie bereikt worden door enkel de inname voor het ontbijt te behouden en de tweede inname te schrappen.

* **Optie 2**

Bouw gradueel de therapie af over een periode van 2 à 4 weken.

* Gebruik 1 tot 2 weken de helft van de dagelijkse dosis.
* Gebruik het geneesmiddel daarna om de dag, 1 tot 2 weken lang.
* Daarna kan de medicatie gestopt worden.

Mocht de patiënt tijdens het afbouwen klachten hebben over een terugkerend zuurbranden, dan kan een antacidum gegeven worden wanneer nodig.

**3.2.5.3 Als stoppen niet lukt..**

Indien volledig afbouwen niet lukt kan men toch best volgende adviezen geven:

* Enkel PPI innemen indien echt nodig (on-demand gebruik): start bij refluxklachten, stoppen bij goede symptoomcontrole.
* Laagst mogelijke effectieve dosis gebruiken.
* Gebruik van minder zuurremmende medicatie i.p.v. PPI bv. antacida, ranitidine.

**3.2.5.4. Niet-medicamenteuze adviezen**

Bij afbouwen van een PPI of bij refluxklachten in het algemeen kan de apotheker de patiënt met enkele leefstijladviezen al een heel stuk op weg helpen. Volgende leefstijladviezen6 worden best besproken:

* **Gewicht**. Mensen met overgewicht hebben vaker last van reflux. Enkele studies tonen aan dat afvallen de refluxklachten kan verminderen.
* **Slapen.** Het hoofdeinde van het bed een tiental centimeter verhogen bij refluxklachten.
* **Roken.** Stoppen met roken kan refluxklachten verminderen.
* **Voeding.** Sommige voedingsmiddelen hebben de reputatie maagklachten te veroorzaken, bv.: alcohol, bruisende dranken, koffie, kruiden, citrusvruchten, tomaten, uien, vet voedsel, chocolade, ... Dit is niet voor elke persoon hetzelfde. De patiënt dient wel voedingsmiddelen die klachten uitlokken te vermijden. Ook is het aan te raden ’s avonds niet te laat te eten en grote maaltijden te vermijden.
* **Stress.** Een jachtige levensstijl, stress, angst en verdriet… Al deze factoren kunnen ook een rol spelen. Deze problemen kunnen echter niet worden opgelost door een maagzuurremmer…
* **Kleding.** Strakke kleding vermijden.

***3.2.6. Terugbetaling PPI in België***

Er is terugbetaling voorzien voor patiënten met volgende risicofactoren:

* 65 jaar
* belangrijke co-morbiditeit
* antecedenten van peptische ulcera
* antecedent van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie)
* NSAID + corticoïden
* NSAID + acetylsalicylzuur
* NSAID + anti-aggregans
* NSAID + anticoagulans (coumarine of ander)

Het gaat om een a posteriori controle. Vergoeding volgens categorie B of C.

Opgelet! Wijziging vanaf 01/04/2017 : PPI's in de hoogste dosering in verpakkingen met meer dan 60 tabletten worden niet meer terugbetaald.

**3.3. Misoprostol**

Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E1. Het inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

Indicatie: preventie van ulcera bij toediening van NSAID’s bij risicopatiënten.

Posologie: de aanbevolen profylactische dosis is 200 µg 2 tot 3 keer per dag.

Ongewenste effecten:

* Frequent: diarree, rash.

Diarree is de reden waarom misoprostol zelden wordt voorgeschreven. PPI’s vormen hierdoor de eerste keuze.

Contra-indicatie:

* Zwangerschap: gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap, gezien het risico van abortus en het vermoeden van teratogeniteit.
* Borstvoeding: optreden van diarree bij zuigeling gevoed door een moeder behandeld met misoprostol.

Misoprostol is beschikbaar in combinatiepreparaat met diclofenac (Arthrotec).

1. **Bronnen**

1. EBMPracticeNet, Het veilig gebruik van NSAID, Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update : 27/12/2013; laatste review 11/12/2015.( Aanbeveling met aanpassingen aan de Belgische context)

2. Masterproef Bie Pennewaert : Adaptatie van Duodecim richtlijn “Safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID’s)” op EBMPracticeNet.be. Focus op gastro-intestinale ongewenste effecten. Universiteit Gent

3. Eindrapport HARM-onderzoek Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, 2006; 33,34. https://www.knmp.nl/downloads/harm-rapport.pdf

4. BCFI; Gecommentariëerd Geneesmiddelen Repertorium; maagzuursecretie-inhibitoren,H2-antihistaminica; http://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=2519

5. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. The American journal of gastroenterology. 2009;104 Suppl 2 : S5-9.

6. Farmaka, Landurig PPI gebruik? Februari 2017; RIZIV 2010, Forgacs 2008

7. Masterproef “Afbouw van chronisch PPI-gebruik in de huisartsenpraktijk”, Montbailliu Evelien, KULeuven, 2016.

8. Farmaka, presentatie “Langdurig PPI-gebruik?”, Februari 2017; https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/langdurig-gebruik-van-ppi-s-presentatie.pdf

9. BCFI; Gecommentariëerd Geneesmiddelen Repertorium;Protonpompinhibitoren (PPI’s); http://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=2543&matches=PPI%27s%7CPPI

10. BCFI, Folia Maart 2007, Protonpompinhibitoren en acute interstitiële nefritis; http://www.bcfi.be/nl/articles/1578?folia=1567

11. BCFI, Folia april 2009, Verhoging van het risico van osteoporotische fracturen door bepaalde geneesmiddelen; http://www.bcfi.be/nl/articles/1849?folia=1773

12. GheOP3S-tool- Versie2-sept 2014-UGent, item 8

13. GheOP3S-tool- Versie2-sept 2014-UGent, item 9

14. BCFI, Folia juli 2013, Protonpompinhibitoren (PPI’s) en hypomagnesiëmie; http://www.bcfi.be/nl/articles/2141?folia=2121

15. BCFI, Folia mei 2012, Zomer, reizen en geneesmiddelen: een update (reizigersdiarree); http://www.bcfi.be/nl/articles/2060?folia=2029

16. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. Lancet 2013;382:769-79. [*http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/10274*](http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/10274)

1. **Bijlage**
2. Schema “Wanneer maagprotectie opstarten bij het voorschrijven of afleveren van een NSAID?