

Folia Pharmacotherapeutica april 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Belangrijke toename van het ulcus-risico met de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor**Kernboodschappen**

- In een observationele studie bij 65-plussers was het **risico van gastro-duodenaal ulcus bij gebruik van de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor 9 keer hoger** dan in de periodes dat deze combinatie niet was gebruikt.
- Een risicotoename om rekening mee te houden bij voorschrijven en afleveren van deze combinatie **patiënten met ziekte van Alzheimer**.

Gastro-duodenale problemen door anti-Alzheimermedicatie: wat weten we?

Gastro-duodenaal ulcus is een bekend ongewenst effect van de NSAID's. Voor de cholinesterase-inhibitoren die gebruikt worden bij de ziekte van Alzheimer (donepezil, galantamine, rivastigmine) is het risico op gastro-duodenaal ulcus minder goed gedocumenteerd, maar er zijn gevallen gemeld. Voor de cholinesterase-inhibitoren wordt het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten in verband gebracht met een vertraagde afbraak van acetylcholine, wat de productie van zoutzuur door de maag stimuleert.¹

De combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor verhoogt de kans op ulcus aanzienlijk

Volgens een recent gepubliceerde studie¹, besproken in *La Revue Prescrire*², gaat **de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor bij 65-plussers** gepaard met een **sterke toename van het risico op gastro-duodenaal ulcus**. Deze observationele studie gebruikte alle Zweedse gezondheidsgegevens van 2007 tot 2020 (*nationwide study*). De studie includeerde patiënten die in de periode 2007-2020 65 jaar of ouder waren en een NSAID en/of cholinesterase-inhibitor voorgeschreven hadden gekregen (n=70 060). De patiënten met een eerste gastro-duodenaal ulcus werden geïdentificeerd (n=1 500, mediane leeftijd op moment van ulcus: 80 jaar, 25% had dementie). De voorgeschreven cholinesterase-inhibitoren waren donepezil, galantamine en rivastigmine. De meest voorgeschreven NSAID's waren diclofenac, naproxen en ibuprofen.

Elke patiënt was zijn of haar eigen controle. In de periode tussen 2007 en 2020 werd voor elke patiënt een onderscheid gemaakt tussen de periodes van blootstelling aan een NSAID + cholinesterase-inhibitor, aan een NSAID alleen, aan een cholinesterase-inhibitor alleen of aan geen van beide geneesmiddelen.

Vergeleken met de perioden zonder blootstelling was het risico op gastro-duodenaal ulcus:

- **9 keer hoger in de perioden van blootstelling aan een NSAID + cholinesterase-inhibitor** (adjusted IRR: 9; 95%-BI: 6,8-11,8). In absolute cijfers: 52 events/100 persoonsjaren versus 7 events/100 persoonsjaren. De risicotoename was het sterkst bij vrouwen en bij 80-plussers.



- adjusted IRR bij de vrouwen en de mannen: respectievelijk 10,4 (7,4-14,8) en 6,9 (4,3-10,9)
- adjusted IRR bij 80-plussers en personen 65-79 jaar: respectievelijk 12,6 (8,5-18,5) et 6,9 (4,5-10,6)

- **5 keer hoger in de perioden van blootstelling aan een NSAID alleen** (adjusted IRR: 5,2; 95%-BI: 4,4-6,0). In absolute cijfers: 27 events/100 persoonsjaren versus 7 events/100 persoonsjaren. Ook hier was de risicotoename het sterkst bij vrouwen en bij 80-plussers.



- adjusted IRR bij de vrouwen en de mannen: respectievelijk 6,4 (5,3-7,8) en 3,7 (2,9-4,8)
- adjusted IRR bij 80-plussers en personen 65-79 jaar: respectievelijk 5,6 (4,4-7,2) en 5 (4,1-6,1)

- **niet verhoogd in de perioden van blootstelling aan een cholinesterase-inhibitor alleen.** Volgens de onderzoekers ligt dit mogelijks aan het feit dat de gebruikte doses te laag zijn om een ulcus te veroorzaken. Volgens de auteurs van *La Revue Prescrire* is dit mogelijks ook deels te wijten aan het feit dat patiënten met dementie hun symptomen moeilijk kunnen communiceren en aan de terughoudendheid om bij deze patiënten een endoscopie uit te voeren.

De resultaten wijzigden niet wanneer rekening werd gehouden met gebruik van andere geneesmiddelen die het risico van ulcera of bloedingen beïnvloeden (bepaalde antidepressiva, anti-aggregantia, systemische corticosteroïden) of van PPI's (die een preventief effect hebben op NSAID-geïnduceerde ulcera).

Het gaat hier om een observationele studie, met de gebruikelijke beperkingen van bias en confounding factors. Beperkingen zijn onder andere:

- dat geen rekening gehouden werd met eventueel gebruik van NSAID's of anti-aggregantia afgeleverd zonder voorschrift;
- dat het in de studie gaat om voorgeschreven geneesmiddelen, wat niet noodzakelijk betekent dat de geneesmiddelen ook werkelijk werden genomen;
- dat geen onderscheid kon worden gemaakt tussen bloedende en niet-bloedende ulcera.

Conclusies en commentaren van het BCFI

- Er is een belangrijke toename van het risico op gastro-duodenaal ulcus bij gebruik van de combinatie NSAID + cholinesterase-inhibitor. Een risico om rekening mee te houden bij voorschrijven en afleveren van deze combinatie bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- Volgens de auteurs van de studie suggereren de studieresultaten dat artsen zouden moeten overwegen om NSAID's te stoppen bij chronische gebruikers (bv. omwille van inflammatoire arthropatieën) wanneer een cholinesterase-inhibitor wordt gestart, en alternatieven voor het NSAID te zoeken. Ze raden ook aan om bij pijn geen NSAID te starten bij patiënten die reeds behandeld worden met een cholinesterase-inhibitor.
- De risicobatenverhouding van anti-Alzheimermiddelen (met inbegrip van de cholinesterase-inhibitoren) staat ter discussie, gezien hun effect zeer bescheiden is en zij vrij veel ongewenste effecten hebben [zie Repertorium 10.11.].
- Aangezien sommige NSAID's zonder voorschrift te verkrijgen zijn, is het belangrijk dat de arts ook de mantelzorgers informeert over de belangrijke toename van het ulcus-risico met de combinatie.

Specifieke bronnen:

- 1 Szilcz M, Wastesson JW et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: a self-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:456–466 (DOI:10.1111/jgs.18647).
- 2 Anticholinestérasiques + AINS : ulcères gastroduodénaux. *La Revue Prescrire* 2024;44 : 591 (août 2024).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.