



Informatieblad nutriëntenstatus bij gebruik van NSAID's

Het gebruik van niet-selectieve NSAID's kan mogelijk leiden tot verlaagde bloedwaarden van enkele nutriënten, zoals ijzer, vitamine B12 en vitamine C. Het wordt aangeraden de bloedwaarden van deze nutriënten te monitoren bij patiënten die langdurig NSAID's gebruiken. Bij een combinatie van NSAID's en protonpompremmers is het risico van een vitamine B12 deficiëntie verhoogd.

Langdurig gebruik van NSAID's kan mogelijk leiden tot deficiënties van verschillende nutriënten, zoals vitamine B12, ijzer en vitamine C. Wat zijn NSAID's en wat zijn de effecten en bijwerkingen van deze medicijnen? En wat zijn de gevolgen van tekorten aan vitamine B12, ijzer en vitamine C? Dit informatieblad gaat daarop in.

Wat zijn NSAID's en hoe werken ze?

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zijn een groep medicijnen die ontstekingsremmend en pijnstillend werken. Ze worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van acute of chronische aandoeningen waarbij pijn en ontsteking aanwezig zijn. Enkele bekende NSAID's zijn acetylsalicylzuur, ibuprofen, diclofenac en naproxen. Veel NSAID's zijn vrij verkrijgbaar. Jaarlijks zijn er ongeveer 11 miljoen gebruikers van deze NSAID's [1]. Acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet vaak voorgeschreven als pijnstiller. Daarentegen heeft het in een dosering onder de 300 mg een antistollingseffect [2]. Het gaat de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten tegen. Acetylsalicylzuur wordt dan ook voornamelijk voorgeschreven na een hartinfarct, beroerte of TIA (lichte beroerte), bij angina pectoris, bij een verhoogde kans op trombose en bij bepaalde hartritmestoornissen.

NSAID's staan ook wel bekend als prostaglandinesyntheseremmers. Dit verwijst naar het mechanisme waarmee ze ontsteking verlagen en de pijn stillen, namelijk door de remming van het eiwit cyclo-oxygenase (COX). Dit enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandinen. Prostaglandinen hebben een hormoonachtige werking en zijn onder andere betrokken zijn bij het veroorzaken van pijn, ontstekingsreacties en koorts. In de maag spelen prostaglandinen een essentiële rol, omdat ze de maagwand beschermen tegen het maagzuur.

Er zijn twee soorten NSAID's beschikbaar: niet-selectieve en COX-2-selectieve NSAID's (celecoxib, etoricoxib). De meeste niet-selectieve NSAID's (ibuprofen, diclofenac en naproxen) remmen de activiteit van zowel COX-1 als COX-2.

Wat zijn mogelijke bijwerkingen van deze medicijnen?

Niet-selectieve NSAID's remmen naast ontsteking ook de aggregatie van bloedplaatjes en verhogen daarmee het risico op gastro-intestinale zweren en bloedingen [2]. Omdat de niet-selectieve NSAID's de aanmaak van prostaglandinen remmen die bijdragen aan het behoud van de beschermende slijmlaag aan de binnenkant van de maag, zijn de belangrijkste gastro-intestinale bijwerkingen

Bronnen

- 1 *GIP databank*. [21 maart 2020]; Zie www.gipdatabank.nl.
- 2 Walker C., Biasucci L.M., Cardiovascular Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Revisited, *Postgrad Med*. 2018 Jan;130(1):55-71
- 3 Spiegel, B.M., M. Farid, G.S. Dulai, I.M. Gralnek, and F. Kanwal, Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med*, 2006. 119(5): p. 448 e27-36.
- 4 Black, D.A. and C.M. Fraser, Iron deficiency anaemia and aspirin use in old age. *Br J Gen Pract*, 1999. 49(446): p. 729-30.
- 5 Fleming, D.J., P.F. Jacques, J.M. Massaro, R.B. D'Agostino, Sr., P.W. Wilson, and R.J. Wood, Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am J Clin Nutr*, 2001. 74(2): p. 219-26.
- 6 Xiaoxia Wang, Takashi Uzu, Keiji Isshiki, Masami Kanasaki, Kunio Hirata, Mariko Soumura, et al., Iron Status and the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2007. 11: p. 215-219.
- 7 Leibovici, A., N. Lavi, S. Wainstok, J. Herman, and V.W. Greene, Low-dose acetylsalicylic acid use and hemoglobin levels. Effects in a primary care population. *Can Fam Physician*, 1995. 41: p. 64-8.
- 8 Silagy, C.A., J.J. McNeil, G.A. Donnan, A.M. Tonkin, B. Worsam, and K. Campion, Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther*, 1993. 54(1): p. 84-9.
- 9 Szeto, C.C., K. Sugano, J.G. Wang, K. Fujimoto, S. Whittle, G.K. Modi, et al., Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gas-

onder andere misselijkheid, braken, diarree, irritatie van de maag, maagzweren en -bloedingen, en perforatie van de dunne darm. De COX-2-selectieve remmers daarentegen hebben minder gastro-intestinale bijwerkingen, maar bevorderen trombose en verhogen het risico op een hartaanval aanzienlijk.

Om te beschermen tegen deze bijwerkingen, worden niet-selectieve NSAID's vaak in combinatie met protonpompremmers (zoals omeprazol en esomeprazol; PPI's) genomen [3]. Het gebruik van NSAID's, ook in combinatie met maagzuurremmers, kan gevolgen hebben voor de nutriëntstatus van een patiënt.

Wat zijn mogelijke nutritionele gevolgen van het gebruik van NSAID's?

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van niet-selectieve NSAID's kan leiden tot verlaagde bloedwaarden van enkele nutriënten, zoals ijzer, vitamine B12 en vitamine C.

IJzer en NSAID's

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van (niet-selectieve) NSAID's mogelijk kan bijdragen aan het ontstaan van ijzertekorten, voornamelijk in ouderen, wat mogelijk kan leiden tot bloedarmoede [4-8]. Ongeveer 10-15% van de patiënten die langdurig NSAID's gebruiken, krijgen te maken met bloedarmoede door ijzertekort [9]. Dit kan verklaard worden door het optreden van gastro-intestinale bloedingen [10, 11].

Vitamine B12 en acetylsalicylzuur

Een humane studie uit 2004 laat een sterke relatie zien tussen het gebruik van acetylsalicylzuur als bloedverdunner door hartpatiënten en het optreden van een vitamine B12-deficiëntie [12]. Naast deze studie is er weinig ander wetenschappelijk bewijs voor een directe relatie tussen het gebruik van NSAID's (en specifiek acetylsalicylzuur) en het ontstaan van vitamine B12-deficiënties. Het is dus niet bekend of andere NSAID's ook een tekort aan vitamine B12 kunnen veroorzaken.

De relatie tussen acetylsalicylzuur en vitamine B12 kan mogelijk verklaard worden door de schadelijke effecten die acetylsalicylzuur heeft op het slijmvlies van de maag. Als gevolg hiervan is er vermindering van de secretie van intrinsieke factor en hypochloorhydrie. Beide factoren spelen een belangrijke rol bij de opname van vitamine B12. Een gevolg hiervan is dat een vitamine B12-deficiëntie kan ontstaan [12]. Als bescherming tegen deze effecten van acetylsalicylzuur (en andere NSAID's), wordt over het algemeen een PPI voorgeschreven. Het gebruik van PPI's is ook gerelateerd aan het optreden van een vitamine B12-deficiëntie. In gevallen waarbij acetylsalicylzuur gelijktijdig gebruikt wordt met PPI's, zal de opgetreden deficiëntie in vitamine B12 niet direct gerelateerd worden aan het gebruik van acetylsalicylzuur, maar juist aan het gebruik van de PPI. Over de relatie tussen het gebruik van PPI's en het ontstaan van een vitamine B12-deficiëntie is eerder een factsheet gepubliceerd door NPN [14].

Tekort vitamine B12

Er wordt gesproken over een verlaagde vitamine B12-spiegel wanneer de serumconcentratie lager is dan 148 pmol/l. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een verlaagde vitamine B12-spiegel zonder klinische verschijnselen (subklinische deficiëntie) en een verlaagde vitamine B12-spiegel met klinische verschijnselen. Pas bij een verlaagde spiegel met klinische verschijnselen is er sprake van een tekort aan vitamine B12. Klinische verschijnselen van vitamine B12-tekort komen incidenteel voor bij laag-normale spiegels van 148-260 pmol/l [13]. Wanneer de spiegels onder de 148 pmol/l komen, treden symptomen veel vaker op.

triointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut, 2020. 69(4): p. 617-629.

- 10 Short, M.W. and J.E. Domagalski, Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician, 2013. 87(2): p. 98-104.
- 11 Liu, K. and A.J. Kaffes, Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. 24(2): p. 109-16.
- 12 van Oijen, M.G.H., R.J.F. Laheij, W.H.M. Peters, J.B.M.J. Jansen, F.W.A. Verheugt, and B. study, Association of Aspirin Use With Vitamin B12 Deficiency (Results of the BACH Study). J Cardiol, 2004. 94 ((7)): p. 975-7.
- 13 Wiersma T and W.-K. HJ., NHG- Standpunt Diagnostiek vitamine-B12- deficiëntie. Huisarts Wet, 2014. 57((9)): p. 472-5.
- 14 NPN, Factsheet 'Nutriëntenstatus bij protonpompremmers'.
- 15 Sahud, M.A. and R.J. Cohen, Effect of aspirin ingestion on ascorbic-acid levels in rheumatoid arthritis. Lancet, 1971. 1(7706): p. 937-8.
- 16 Basu, T.K., Vitamin C-aspirin interactions. Int J Vitam Nutr Res Suppl, 1982. 23: p. 83-90.
- 17 Schulz, H.U., M. Schurer, S. Krupp, H.G. Dammann, J. Timm, and U. Gessner, Effects of acetylsalicylic acid on ascorbic acid concentrations in plasma, gastric mucosa, gastric juice and urine—a double-blind study in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004. 42(9): p. 481-7.
- 18 Loh, H.S. and C.W.M. Wilson, The Interactions of Aspirin and Ascorbic Acid In Normal Men. J. Clin. Pharmacol., 1975. 15: p. 36-45.
- 19 Wilson, C.W. and M. Greene, The relationship of aspirin to ascorbic acid metabolism during the common cold. J Clin Pharmacol, 1978. 18(1): p. 21-8.

Funcities vitamine B12

Vitamine B12 functioneert als co-enzym in het cellulair metabolisme. Daarin is het samen met foliumzuur betrokken bij de omzetting van homocysteïne in methionine via methylering. Methionine is nodig voor de eiwitsynthese en voor de methylering van DNA. Een verstoorde methylering door een tekort aan vitamine B12 kan leiden tot neurologische stoornissen, zoals hallucinaties en psychoses.

Vitamine C en acetylsalicylzuur

Vitamine C is de bekendste vitamine en heeft een essentiële functie als anti-oxidant in het lichaam. Daarnaast heeft het lichaam vitamine C nodig voor de vorming van bindweefsel, de opname van ijzer en het in standhouden van een goede weerstand.

Er zijn aanwijzingen dat verlaagde vitamine C-waarden gerelateerd zijn aan het gebruik van acetylsalicylzuur [15-17], ondanks dat enkele studies tegenstrijdige gegevens laten zien [18,19]. Zo worden in één van deze studies verlaagde vitamine C-waarden aangetoond in de urine, het bloed en voornamelijk het maagslijmvlies van gezonde vrijwilligers na inname van acetylsalicylzuur [17]. Een mogelijke verklaring voor de lagere vitamine C-waarden in het maagslijmvlies is het toegenomen verbruik van antioxidanten, zoals vitamine C, voor de bescherming tegen acetylsalicylzuur-geïnduceerde maagschade [20]. Deze hypothese wordt bevestigd door verschillende *in vitro* en dierstudies waarbij de co-administratie van vitamine C en acetylsalicylzuur het aantal gevallen van maagletsel vermindert [20-23]. Er is tot op heden echter nog geen duidelijke verklaring voor verlaagde plasma vitamine C-waarden door het gebruik van acetylsalicylzuur. Resultaten uit één van de humane studies waarbij vitamine C en acetylsalicylzuur gelijktijdig ingenomen werden [3] en een dierstudie [24], suggereren dat acetylsalicylzuur de gastro-intestinale opname van vitamine C kan belemmeren. Een *in vitro* studie suggereert dat remming van de vitamine C-transporter hierbij een rol kan spelen [25]. Dit mogelijke mechanisme werd echter ontkracht in een recentere interventiestudie met gezonde mannen waarbij de plasmawaarden van vitamine C niet werden beïnvloed door acetylsalicylzuur [18].

Kortom, hoewel er enkele aanwijzingen zijn dat acetylsalicylzuur de opname van vitamine C kan beïnvloeden, zijn de beschikbare bewijzen tegenstrijdig en het is dus nog onduidelijk wat de effecten zijn van langdurige inname van acetylsalicylzuur op de vitamine C-status en wat mogelijke klinische implicaties hiervan zijn.

Gebruik van supplementen en therapeutische dosering vitamine B12 en ijzer

Voor vitamine B12 is geen aanvaardbare bovengrens opgesteld. De dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine B12 is voor mannen en vrouwen vanaf 19 jaar 2,8 µg. Voor vrouwen die zwanger zijn en vrouwen die borstvoeding geven, is de aanbevolen hoeveelheid respectievelijk 3,2 en 3,8 µg [26, 27]. De therapeutische dosering vitamine B12 is vele malen hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid. Er zijn vitamine B12-supplementen beschikbaar met een dosering van 1000 µg. Daarnaast zijn er multivitaminen, waarbij de dosering van de vitaminen is afgestemd op de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid, of hoger.

De aanvaardbare bovengrens van ijzer is 45 mg per dag. De dagelijks aanbevolen hoeveelheid ijzer is voor mannen vanaf 18 jaar en postmenopauzale vrouwen 11 mg en voor premenopauzale vrouwen 16 mg [26, 27].

- 20 Konturek, P.C., J. Kania, E.G. Hahn, and J.W. Konturek, Ascorbic acid attenuates aspirin-induced gastric damage: role of inducible nitric oxide synthase. *J Physiol Pharmacol*, 2006. 57 Suppl 5: p. 125-36.
- 21 Brzozowski, T., S. Kwiecien, P.C. Konturek, S.J. Konturek, M. Mitis-Musiol, A. Duda, et al., Comparison of nitric oxide-releasing NSAID and vitamin C with classic NSAID in healing of chronic gastric ulcers; involvement of reactive oxygen species. *Med Sci Monit*, 2001. 7(4): p. 592-9.
- 22 Dammann, H.G., M. Saleki, M. Torz, H.U. Schulz, S. Krupp, M. Schurer, et al., Effects of buffered and plain acetylsalicylic acid formulations with and without ascorbic acid on gastric mucosa in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(3): p. 367-74.
- 23 Pohle, T., T. Brzozowski, J.C. Becker, I.R. Van der Voort, A. Markmann, S.J. Konturek, et al., Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001. 15(5): p. 677-87.
- 24 Ioannides, C., A.N. Stone, P.J. Breacker, and T.K. Basu, Impairment of absorption of ascorbic acid following ingestion of aspirin in guinea pigs. *Biochem Pharmacol*, 1982. 31(24): p. 4035-8.
- 25 Biondi, C., B. Pavan, A. Dalpiaz, S. Medici, L. Lunghi, and F. Vesce, Expression and characterization of vitamin C transporter in the human trophoblast cell line HTR-8/SVneo: effect of steroids, flavonoids and NSAIDs. *Mol Hum Reprod*, 2007. 13(1): p. 77-83.
- 26 Gezondheidsraad, *Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen*. 2018: Den Haag.
- 27 EFSA, *Dietary Reference Values for nutrients*. Summary report 2017.

Wat is het advies voor het gebruik van NSAID's?

Bij het voorschrijven van NSAID's is het belangrijk om de dosering zo laag en de duur van het gebruik zo kort mogelijk te houden vanwege de mogelijke bijwerkingen van NSAID's.

Langdurig gebruik van niet-selectieve NSAID's kan leiden tot gastro-intestinale bloedingen, waardoor er een ijzerdeficiëntie kan ontstaan. Indien gebruikers van niet-selectieve NSAID's symptomen van een bloedarmoede door ijzertekort vertonen, wordt aangeraden om het gebruik van de betreffende NSAID te stoppen en ijzerwaarden van het bloed te monitoren. In het geval van een bloedarmoede die ook aanblijft na het stoppen van de NSAID, wordt ijzersuppletie (100-200 mg 1-3 dd) voorgeschreven.

Indien het risico op gastro-intestinale bijwerkingen is verhoogd, is het advies om een niet-selectieve NSAID met een protonpompremmer te combineren. Het is belangrijk dat u gebruikers van NSAID's gecombineerd met protonpompremmers informeert dat langdurig gebruik kan leiden tot vitamine B12-deficiëntie en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn. Daarnaast wordt geadviseerd om preventief ook de vitamine B12 spiegels te monitoren bij het gebruik van NSAID's of acetylsalicylzuur als bloedverdunner. In geval van een vitamine B12-deficiëntie schrijft de huisarts bij volwassenen oraal vitamine B12 voor in de vorm van cyanocobalamine 1.000 µg per dag. Op dit moment zijn helaas (nog) geen studies bekend over het preventief gebruik van vitamine B12-supplementen bij gebruik van een protonpompremmer met een NSAID.

Daarnaast kan er op basis van enkele aanwijzingen bij klachten door gebruik van acetylsalicylzuur extra gemonitord worden op vitamine C-niveaus, die mogelijk verlaagd zouden kunnen zijn.

Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat patiënten, artsen en apothekers alle mogelijke interacties van NSAID's melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Door het melden van interacties leveren zij een belangrijke bijdrage aan het veiliger gebruik van geneesmiddelen en supplementen (www.lareb.nl).

Dit informatieblad is opgesteld door dr. M.F. Vrolijk en drs. H.P. van Steenwijk, Universiteit Maastricht, in opdracht van NPN.

Een bijdrage is geleverd door: Mw. Drs. L.K. de Munck-Khoe, apotheker niet-praktiserend; Mw. Drs. A.H. Palsma, voedingswetenschapper; Mw. Dr. Alie de Boer, Universitair Docent bij Maastricht University en Mw. Drs. M.J. Bakker, orthomoleculair therapeut en apotheker.