

COX-2-remmers: in dubio abstinence

Bèr Pleumeekers

Op 30 september trok MSD de COX-2-remmer rofecoxib (Vioxx[®]) uit de markt terug. In de tussentijdse evaluatie van het APPROVE-onderzoek bleek het relatieve risico op bevestigde cardiovasculaire gebeurtenissen bij gebruik van rofecoxib flink toe te nemen. Dit onderzoek onder 2600 patiënten was opgezet om de werkzaamheid van rofecoxib ter voorkoming van darmpoliepen te beoordelen bij patiënten met een voorgeschiedenis van gezwellen in de dikke darm; het ging dus niet om het effect van pijnbestrijding bij artrose. Patiënten met hart- en vaatziekten werden in dit onderzoek niet ingesloten. In de controlegroep kreeg 1,9% en in de rofecoxibgroep 3,5% een CVA of hartaanval.^{1,2} Volgens MSD is er 'geen sprake van een verhoogd risico op bevestigde cardiovasculaire gebeurtenissen met Vioxx[®] in de eerste 18 maanden', hiermee de suggestie wekkend dat er pas na langdurig gebruik een risico bestaat op cardiovasculaire problemen. Het is echter niet verwonderlijk dat het 18 maanden of zelfs langer duurt voordat bij zo'n laag basisrisico statistisch significante verschillen aantoonbaar zijn, zeker als daarbij de onderzochte populatie relatief klein is.

De toename van het absolute risico op hartinfarcten en CVA's van 1,6% (RR 84%) weerspiegelt een gigantisch probleem als gevolg van de grote schaal waarop dit middel is gebruikt. Bij het relatief lage absolute risico op hart- en vaatziekte in het APPROVE-onderzoek is het *number needed to harm* (NNH) ongeveer 90 per jaar. In een populatie met een hoger absoluut risico van 3% of meer per jaar (ouderen met meerdere risicofactoren, diabetes mellitus, recent infarct of CVA) daalt de NNH naar minder dan 30 personen per jaar. Het verhoogde cardiovasculaire risico van COX-2-remmers berust waarschijnlijk op een remming van het prostaglandine-I₂ dat op zijn beurt leidt tot een verhoging van de bloeddruk, versterkte artrogenese en trombusvorming.³ Het is verbazingwekkend dat een bijwerking, waarop al vanaf de introductie van het middel is geweest, pas na 5 jaar aanleiding is het middel van de markt te halen.¹ Dat dit gebeurt op basis van een secundaire bevinding bij een trial die primair was opgezet om andere reden dan onderzoek naar bijwerkingen, zegt veel over de wijze waarop de fabrikant omgaat met de marketing van zijn producten.

Nu de schadelijkheid van rofecoxib een feit is, rest een tweede, eveneens prangende vraag, namelijk hoe het zit met het risico op cardiovasculaire bijwerkingen bij andere medicamenten uit dezelfde groep van COX-2-remmers. Natuurlijk stellen MSD en Pfizer

(producent van Celebrex[®]) dat de schadelijke effecten niet per definitie voor de hele groep gelden en dat ze vertrouwen hebben in de veiligheid van de huidige middelen. Dat lijkt me volstrekt voorbarig. In een artikel in de NEJM geeft FitzGerald een overzicht van de relatie COX-2-remmers en de toename van hart- en vaatziekte bij gebruikers van deze middelen.⁴ Zo bleek er in het CLASS-onderzoek (het registratieonderzoek van Celebrex[®]) bij analyse van de dataset over een heel jaar wel degelijk sprake te zijn van een verhoogd cardiovasculair risico, maar voor registratie werden alleen gegevens over het eerste halfjaar aangeboden. Dat dit effect niet statistisch significant was, komt doordat het aantal patiënten te klein was om aanwezige cardiovasculaire bijwerkingen ook statistisch significant aan te kunnen tonen.

Hetzelfde probleem van onderzoek met een te lage power doet zich voor bij de TARGET-trial: een onderzoek naar de effectiviteit van lumiracoxib. Ook hier werden in de interventiegroep bijna 50% meer cardiovasculaire gebeurtenissen gevonden en ook hier was het onderzoek niet opgezet om cardiovasculaire bijwerkingen aan te tonen. Aantallen te klein, dus resultaten niet statistisch significant.

Een derde COX-2-remmer (parecoxib[®]) werd getest bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De significante toename aan coronaire hartziekte in deze groep was reden voor de Amerikaanse FDA het middel niet toe te laten tot de markt.

Tot nu toe werd het ontbreken van een hard statistisch bewijs voor cardiovasculaire bijwerkingen van COX-2-remmers ten onrechte beschouwd als het bewijs voor het ontbreken van deze bijwerkingen. Inmiddels heeft de Europese Commissie het European Medicines Agency (EMA) gevraagd alle COX-2 remmers opnieuw te beoordelen op cardiovasculaire bijwerkingen. Het is de vraag of bij zo veel twijfel over de veiligheid van COX-2-remmers het nog wel gerechtvaardigd is deze middelen voor te schrijven. Er zijn immers prima alternatieven als paracetamol en gewone NSAID's al dan niet in combinatie met omeprazol.^{4,5} Totdat werkelijk bewezen is dat coxibs veilig zijn, geldt voor de medicus practicus de oude hippocratische wijsheid: in dubio abstinence.

Literatuur

- 1 Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
- 2 Topol EJ. Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;315:1707-8.
- 3 Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-90.
- 4 Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709.
- 5 Berger M, Thomas S, Bierma-Zeinstra S. Blijven we artrose behandelen met paracetamol? *Huisarts Wet* 2002;45:402-3.

Auteursgegevens

dr. H.J.C.M. Pleumeekers, huisarts. G. Hegelstraat 15, 3076 RE Rotterdam.
Correspondentie: hjcupleu@knmg.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.