

COX-2-SELECTIEVE NSAID'S: STAND VAN ZAKEN I.V.M. DE ONGEWENSTE EFFECTEN

In de Folia werd reeds meerdere malen aandacht besteed aan de COX-2-selectieve NSAID's celecoxib (CELEBREX) en rofecoxib (VIOXX) [Folia juli en maart 2001, juli 2000]. Steeds werd aanbevolen de voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties die gelden voor de klassieke NSAID's, ook voor deze middelen te respecteren. Deze voorzichtige houding wordt nogmaals onderstreept door recente berichten over deze geneesmiddelen.

Wat betreft de gastro-intestinale ongewenste effecten

Recent zijn in de Verenigde Staten de bijsluiters van de specialiteiten op basis van rofecoxib en celecoxib aangepast [website <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01145.html> en <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01151.html>].

- Voor rofecoxib (VIOXX) zijn de aanpassingen een gevolg van de resultaten van de VIGOR-studie [*New Engl. J. Med.* **343**, 1520-1528 (2000)]. Een lagere incidentie van ulcera met complicaties (bloeding, perforatie, obstructie) met rofecoxib (50 mg p.d.) t.o.v. naproxen (1 g p.d.) wordt vermeld, maar de klassieke waarschuwingen over ulcera en bloedingen die voor eender welk NSAID worden vermeld, blijven behouden.
- Voor celecoxib (CELEBREX) zijn de aanpassingen een gevolg van de resultaten van de CLASS-studie. De CLASS-studie betreft in feite twee studies (de ene gedurende 12 maand, de andere gedurende 16 maand) waarin celecoxib (800 mg p.d.) wordt vergeleken met diclofenac (150 mg p.d.) en ibuprofen (2,4 g p.d.). De resultaten tonen op het einde van de studieperiodes geen verschil in het primair eindpunt "ulcera met complicaties (bloeding, perforatie of obstructie)" tussen celecoxib enerzijds, en diclofenac en ibuprofen anderzijds [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc]. In de *JAMA* [**284**, 1247-1255 (2000)] werden enkel de resultaten van de eerste 6 maanden van deze studies weergegeven: over deze periode was de gecombineerde incidentie van symptomatische ulcera en ulcera met complicaties lager met celecoxib dan met diclofenac en ibuprofen. In een editoriaal in de *British Medical Journal* [**324**, 1287-1288 (2002)] wordt verontwaardigd gereageerd op het feit dat in de *JAMA* enkel deze partiële resultaten werden gepubliceerd, wat op zijn minst gezegd misleidend is. Het bedrijf dat celecoxib (CELEBREX) commercialiseert, verrechtvaardigt dit publiceren van enkel de resultaten van de eerste 6 maanden door de hoge uitval ("drop-out") in de diclofenac- en ibuprofen-groepen in de maanden die volgen; de Amerikaanse Food and Drug Administration aanvaardde deze uitleg niet.

Wat betreft de cardiovasculaire ongewenste effecten

De COX-2-selectieve NSAID's beïnvloeden bij de therapeutische dosis de bloedplaatjesaggregatie niet, in tegenstelling tot de klassieke NSAID's. In

de hoger vermelde VIGOR-studie vond men een hogere incidentie van myocardinfarct in de rofecoxib-groep vergeleken met de naproxen-groep [zie Folia maart 2001]. Is deze bevinding te verklaren door een eigen ongunstig effect van rofecoxib, of door een cardioprotectief effect van naproxen? De resultaten van drie recent gepubliceerde observationele (patiënt-controle) onderzoeken suggereren dat de uitleg inderdaad is dat naproxen door zijn anti-aggregerend effect een beschermend effect biedt dat niet aanwezig zou zijn met andere - klassieke of COX-2-selectieve - NSAID's [Arch. Intern. Med. 162, 1099-1104, 1105-1110, 1111-1115 (2002)]. Deze studies kunnen evenwel geen definitief bewijs leveren gezien de niet uit te sluiten problemen van *bias* en „*confounding factors*”. De auteur van een bijbehorend editoriaal [Arch. Intern. Med. 162, 1091-1092 (2002)] merkt op dat een eventueel protectief effect van naproxen op het optreden van myocardinfarct in ieder geval lager is dan dit van acetylsalicylzuur, en dat acetylsalicylzuur als anti-aggregans moet overwogen worden bij patiënten met risico van myocardinfarct behandeld met naproxen, [n.v.d.r.: maar zeker ook bij behandeling met COX-2-selectieve middelen].

Wat betreft de renale ongewenste effecten

In de Folia van juli 2001 werd aandacht besteed aan de renale ongewenste effecten van COX-2-selectieve NSAID's. De beschikbare gegevens wijzen er op dat, zoals de klassieke NSAID's, de COX-2-selectieve NSAID's de nierfunctie verminderen en natriumretentie veroorzaken bij patiënten met voorafbestaand nierfalen en waarschijnlijk ook bij sommige bejaarden met b.v. hypovolemie.

Recent is op Europees niveau een herevaluatie van de risico-batenverhouding (vooral in verband met gastro-intestinale en cardiovasculaire ongewenste effecten) van de verschillende COX-2-selectieve NSAID's gestart.

FLASH

- ➔ Recente krantenberichten maken allusie op een congresmededeling waarbij gemeld werd dat bij drie patiënten een **farmacokinetische interactie** werd gezien tussen **Sint-Janskruid** en het antitumorale middel **irinotecan** (CAMPTO), met mogelijk verlies van doeltreffendheid. Deze bevinding sluit aan bij de talrijke interacties die reeds zijn beschreven met Sint-Janskruid [Folia november 2001, december en maart 2000].