
ONGEWENSTE CARDIOVASCULAIRE EFFECTEN VAN DICLOFENAC EN ANDERE NSAID'S

Sinds het uit de markt nemen van rofecoxib staat de cardiovasculaire veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) ter discussie. In een recente meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies vond men dat het niet-COX-selectieve NSAID diclofenac aan hoge doses (150 mg p.d.) vergelijkbare cardiovasculaire risico's had als de COX-2-selectieve NSAID's (coxib's). Daarnaast zijn er ook een aantal observationele studies die bijkomende informatie geven. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor diclofenac verscherpt tot op hetzelfde niveau als voor de coxib's, vooral voor hoge doses en langdurig gebruik.

Inleiding

De cardiovasculaire veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) staat al lang ter discussie. De aanleiding daartoe was de vaststelling van een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire events (met inbegrip van myocardinfarct en cerebrovasculair accident) met rofecoxib (Vioxx®, Vioxx Dolor®), wat in 2004 leidde tot het wereldwijd uit de markt nemen van dit geneesmiddel. In vorige publicaties schreven we dat een dosisafhankelijk risico van cardiovasculaire events (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten; naproxen kwam naar voren als het NSAID met het geringste cardiovasculaire risico [zie Folia november 2004, maart 2005 en maart 2009], terwijl de COX-2-selectieve NSAID's (zeker in hoge doses) en diclofenac naar voren kwamen als NSAID's met een groter risico [zie Folia maart 2011]. Het afgelopen jaar verschenen gegevens, o.a. afkomstig uit een meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹, die deze stelling bevestigden. Het is onder andere naar aanleiding van deze meta-analyse dat het EMA de voorzorgsmaatregelen bij voorschrijven van diclofenac verscherpt heeft zoals voor de coxib's². Daarnaast zijn er ook gegevens uit observationeel onderzoek die wijzen op potentiële risico's bij korte behandelingsduur of bij lage doses NSAID's. We besteden daarom opnieuw aandacht aan dit onderwerp.

De CNT meta-analyse bij patiënten met een laag cardiovasculair risico

In mei 2013 verscheen een meta-analyse van 639 gerandomiseerde studies bij meer dan 300.000 patiënten, uitgevoerd door de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹. De studiepopulatie omvatte patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar en een laag cardiovasculair en gastro-intestinaal risico; de voornaamste indicaties voor NSAID-gebruik waren artrose en reumatoïde artritis. De duur van de studies was minstens 4 weken, en gemiddeld minder dan 1 jaar. Er waren voor deze meta-analyse enkel voor de coxib's (celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib,

1 *The Lancet* 2013;382:769-79, met editorial 746-8

2 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm diclofenac; referentienummer: EMA/353084/2013

etoricoxib en valdecoxib) en voor diclofenac, ibuprofen en naproxen voldoende gegevens over cardiovasculaire risico's beschikbaar. De onderzochte doses van de NSAID's waren hoog: celecoxib 400 mg p.d., rofecoxib 25 mg p.d., lumiracoxib 200 mg p.d., etoricoxib 60/90 mg p.d., valdecoxib 20 mg p.d., diclofenac 150 mg p.d., ibuprofen 2.400 mg p.d. en naproxen 1.000 mg p.d.

In deze meta-analyse werd het relatieve risico van de NSAID's, uitgedrukt als *rate ratio*, berekend t.o.v. placebo. Voor sommige NSAID's waren er onvoldoende placebo-gecontroleerde studies beschikbaar: in dat geval werd het relatieve risico berekend, gebruikmakend van een "netwerkm-meta-analyse". Daarbij wordt het relatieve risico van het NSAID versus placebo indirect berekend: voor diclofenac bijvoorbeeld werd het risico ten opzichte van placebo berekend uit de gegevens van studies 'diclofenac versus coxib' en studies 'coxib versus placebo'. Men spreekt dan van een *adjusted rate ratio*.

Resultaten

- **Hoge doses diclofenac.** Het risico van majeure vasculaire events (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident of vasculaire dood) was ongeveer 40% verhoogd ten opzichte van placebo (*adjusted rate ratio* 1,41 95%-BI 1,12 tot 1,78), wat vergelijkbaar is met het risico voor coxib's. Er werd geschat dat bij patiënten met hoog cardiovasculair risico (2% kans op een fataal of niet-fataal majeur vasculair event per jaar) dit zou overeenkomen met 8 extra events per 1.000 patiënten die een jaar behandeld worden met diclofenac 150 mg p.d.; dit is een *number needed to harm* (NNH) van 125; waarschijnlijk is het risico in werkelijkheid nog hoger.
- **Hoge doses ibuprofen.** Het risico van majeure vasculaire events was niet significant verhoogd ten opzichte van placebo maar het risico van majeure coronaire events wel (*adjusted rate ratio* 2,22; 95%-BI 1,10 tot 4,48).
- **Hoge doses naproxen.** Er was geen verhoogd risico voor wat betreft majeure vasculaire en coronaire events.
- **Alle NSAID's** (met inbegrip van naproxen). Alle NSAID's verdubbelden het risico van hartfalen. Daarnaast verhoogden alle NSAID's ook significant het risico van maagulcus en andere gastro-intestinale bloedingen met een factor 2 tot 4, met het hoogste risico voor naproxen en ibuprofen aan hoge doses (x4). De coxib's en diclofenac waren geassocieerd aan een geringere toename (x2) van het risico van maag-ulcus en gastro-intestinale bloedingen.

Conclusies

Deze meta-analyse toont aan dat hoge doses van diclofenac en van ibuprofen het risico van cardiovasculaire events verhogen, en dit in dezelfde mate als de coxib's; naproxen verhoogt dit risico niet. De patiëntengroep omvatte patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar en een laag cardiovasculair en gastro-intestinaal risico. De conclusies van de *CNT meta-analyse* zijn dus niet zomaar van toepassing op oudere patiënten of patiënten met een hoog cardiovasculair risico: voor hen is het risico waarschijnlijk nog groter. Hoewel er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over andere NSAID's, kan men besluiten dat een dosisafhankelijk risico

van cardiovasculaire events waarschijnlijk voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten. Deze conclusies zijn vergelijkbaar met deze uit het rapport van het EMA in oktober 2012³. Het EMA nam verscherpte veiligheidsmaatregelen voor diclofenac (zie verder) en in juni 2014 startte het ook met een evaluatie van ibuprofen aan zeer hoge doses (2.400 mg p.d.).⁴

Verscherpte veiligheidsmaatregelen voor diclofenac

Naar aanleiding van de conclusies van de CNT-meta-analyse en nieuwe gegevens uit observationeel onderzoek, verscherpte het EMA in juli 2013 de veiligheidsmaatregelen voor diclofenac tot op hetzelfde niveau als voor de coxib's.⁵

- Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige cardiovasculaire problemen, zoals hartfalen (NYHA-klassen II tot IV), ischemisch hartlijden, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculair lijden.
- Patiënten met belangrijke cardiovasculaire risicofactoren (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen slechts na zorgvuldige evaluatie worden behandeld met diclofenac.
- Langdurige behandeling met diclofenac moet vermeden worden.

Gegevens over NSAID's uit observationeel onderzoek: lage doses, kortdurend gebruik en patiënten met hoog cardiovasculair risico

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies over cardiovasculaire ongewenste effecten bij kortdurende behandeling met NSAID's en over gebruik van lage doses NSAID's, noch over de risico's bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten. Enkel uit observationeel onderzoek zijn gegevens beschikbaar die helpen om deze risico's in te schatten. Hoewel observationeel onderzoek minder betrouwbaar is om oorzakelijke verbanden aan te tonen, lijken de gegevens uit observationeel onderzoek deze van de gerandomiseerde gecontroleerde studies met hoge doses te versterken.

- In 2011 werd een meta-analyse van 51 observationele studies gepubliceerd over de risico's bij lage doses NSAID's. Zelfs lage doses diclofenac (< 150 mg p.d.) zouden het risico van cardiovasculaire en cerebrovasculaire events verhogen (relatief risico 1,40; 95%-BI 1,27 tot 1,55), wat vergelijkbaar is met het risico voor rofecoxib.⁶
- Een Deense onderzoeksgroep onderzocht de impact van de behandelingsduur met NSAID's bij patiënten met een recent myocardinfarct (\leq 5 jaar)⁷. Bij deze patiënten zou reeds binnen de eerste week van gebruik een verhoogd risico van mortaliteit of van recidief van myocardinfarct optreden met alle NSAID's, inclusief naproxen (*hazard ratio* 1,45; 95%-BI 1,29 tot 1,62 na 0-7 dagen). Het risico met diclofenac (*hazard ratio* 3,26;

3 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "non-steroidal anti-inflammatory drugs"; referentienummer: EMA/696137/2012

4 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "ibuprofen"; referentienummer EMA/348597/2014

5 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm "diclofenac"; referentienummer: EMA/353084/2013

6 *PLoS Med* 2011;8:e1001098

7 *Circulation* 2011;123:2226-35

95%-BI 2,57 tot 3,86 na 0-7 dagen) zou het hoogst zijn, en bleek zelfs hoger dan met rofecoxib (*hazard ratio* 1,37; 95%-BI 0,98 tot 1,93 na 0-7 dagen). Bij patiënten die reeds een myocardinfarct hebben doorgemaakt zou er bovendien geen veilig therapeutisch tijdsvenster zijn: tot 5 jaar na het myocardinfarct blijft het cardiovasculaire risico ongewijzigd en dit ook voor korte behandeling (1 week) met een NSAID⁸.

Algemene conclusie

In het algemeen worden NSAID's nooit aanbevolen in hoge doses voor langdurig gebruik en moeten ze vermeden worden bij patiënten met risico van hartfalen of nierfalen. Naast de lang gekende risico's van maag-darmulcera en nierlijden is er de laatste jaren toeneemende ongerustheid op het cardiovasculaire vlak.

- *Bij patiënten met hoog cardiovasculair risico* is een zeer conservatieve aanpak nodig.
 - De coxib's en diclofenac verhogen reeds bij lage doses het risico van majeure cardiovasculaire events, en zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico.
 - Voor risicopatiënten met chronische pijn (bv. ten gevolge van artrose) zijn paracetamol, lokale NSAID's en niet-farmacologische behandeling (bv. revalidatie-oefeningen, gewichtsverlies) de eerste keuze.
 - Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico aan wie toch een NSAID moet worden gegeven, krijgt naproxen de voorkeur, tenzij bij verhoogd gastro-intestinaal risico (bv. antecedent van maagbloeding of ulcus). Ook lage doses ibuprofen (<1.200 mg p.d.) kunnen worden voorgeschreven.
 - Uit voorzichtigheid moet een NSAID bij een hoogrisicopatiënt zoveel mogelijk vermeden worden: tot minstens 5 jaar na een myocardinfarct zouden zelfs korte behandelingen (<7 dagen) risicovol zijn.

- *Bij patiënten met laag tot matig cardiovasculair risico*
 - Bij patiënten met een laag gastro-intestinaal risico kunnen naproxen of lage doses ibuprofen (<1.200 mg/d) worden voorgeschreven.
 - De behandeling met coxib's en diclofenac moet zorgvuldig afgewogen worden in functie van de andere risicofactoren. Ook al vertonen de coxib's en diclofenac een relatief gunstig gastro-intestinaal risicoprofiel binnen de groep van NSAID's, toch is bij hoge doses het risico van complicaties ter hoogte van de bovenste gastro-intestinale tractus nog steeds verdubbeld ten opzichte van placebo [zie Folia maart 2011].

8 *Circulation* 2012;126:1955-63