

P · R · I · K · B · O · R · D

Variaties

Let op!

Nieuwe onderzoeken

Prof. dr A. de Boer, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Hoe nu verder met de COX-2-remmers?

De introductie van de innovatieve COX-2-remmers ging gepaard met uitgebreide marketing van het mildere bijwerkingenprofiel. Gaandeweg zijn de bij de introductie al aanwezige twijfels over de cardiovasculaire risico's, duidelijk geworden en is van de meeste middelen een verhoogd risico van hart- en vaatziekten aangetoond. Vele patiënten zijn overleden door het gebruik van COX-2-remmers als symptoombestrijder, en rofecoxib en valdecoxib zijn van de markt gehaald. Is er nog een plaats voor COX-2-remmers? En welke lessen kunnen de betrokkenen uit dit enorme geneesmiddeldrama trekken?

(*Gebu 2005; 39: 121-129*)

Inleiding

Recent is er veel aandacht geweest in de vakbladen en media voor de groep van de cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers). De COX-2-remmers behoren tot de prostaglandinesynthetase-remmers, beter bekend als 'Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs' (NSAID's). Deze groep bestaat verder uit middelen die naast het COX-2 ook in wisselende mate het COX-1 remmen (de non-selectieve NSAID's). De COX-2-remmers zijn vanaf 1998 op de markt en zouden het voordeel hebben van minder gastro-intestinale bijwerkingen in vergelijking met de klassieke NSAID's. Dit mogelijke voordeel heeft via goed uitgedachte marketingstrategieën geleid tot verovering van een substantieel deel van de markt van de pijnstillers. Van een aantal van de COX-2-remmers is aangetoond dat ze het risico van hart- en vaatziekten (HVZ) verhogen. Dit ongewenste effect werd voor het eerst in het APPROVe-onderzoek gevonden, een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek waarin het beschermende effect van rofecoxib op darmpoliepen werd onderzocht.¹ De resultaten van dat onderzoek waren aanleiding voor

de firma MSD om het middel op 30 september 2004 van de markt te halen (*Gebu 2005; 39: 1-5*). Inmiddels is ook valdecoxib vanwege het verhoogde risico van HVZ, maar ook vanwege de ernstige huidproblemen die dit middel kan veroorzaken, in april 2005 van de markt gehaald. Momenteel zijn alleen celecoxib, etoricoxib en het parenteraal toe te dienen parecoxib (een 'prodrug' van valdecoxib) nog op de Nederlandse markt beschikbaar. Lumiracoxib is ontwikkeld en geregistreerd in Groot-Britannië, maar is in Nederland niet geregistreerd. Na de terugtrekking van rofecoxib zijn de COX-2-remmers niet meer uit het nieuws geweest. De reden hiervoor waren beschuldigingen dat MSD en de registratieautoriteiten (m.n. de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA)) al veel eerder wisten dat rofecoxib deze bijwerking had.² Ook de acties van advocaten om echte en vermeende slachtoffers van rofecoxib te mobiliseren teneinde MSD in staat van beschuldiging te stellen, hebben hieraan bijgedragen. Bovendien bestaat de verdenking dat ook andere COX-2-remmers dit ongewenste effect hebben. In dit artikel zullen achtergronden, onbeantwoorde vragen

en praktische implicaties van dit nieuwe geneesmiddelen-drama worden besproken. Achtereenvolgens zullen, voorafgegaan door een beschouwing van de klinisch farmacologische effecten, per middel de belangrijkste bedoelde en onbedoelde effecten worden besproken. In een beschouwing komen de onbeantwoorde vragen, de beoordeling en de reacties van de registratieautoriteiten, en de maatschappelijke gevolgen aan de orde. Ten slotte volgt een plaatsbepaling, waarin ook zal worden stilgestaan bij de lessen die de betrokkenen uit deze affaires voor de toekomst kunnen leren. Van de middelen rofecoxib en valdecoxib die van de markt zijn gehaald, zullen in dit artikel alleen de cardiovasculaire problemen worden besproken. Op een aantal plaatsen in de tekst zal, vanwege de omvang en de ernst van de problematiek, in tegenstelling tot wat gebruikelijk is ook soms een 'abstract' van een onderzoek worden besproken.

Klinisch farmacologische effecten

Effecten. De NSAID's grijpen aan op het COX-1 en/of COX-2 waardoor de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandine H_2 intracellulair wordt geremd. Afhankelijk van het NSAID (met verschillende mate van COX-1 en COX-2-remming), de dosering en het celype waarbinnen het geneesmiddel aangrijpt, wordt de vorming van vervolgens andere prostaglandinen, waaronder prostacycline en tromboxanen, die alle weer door andere enzymen uit het prostaglandine H_2 worden gevormd, in wisselende mate geremd. Door de synthese van prostaglandinen te remmen, worden allerlei effecten van deze groep stoffen bij ontstekingen tegengegaan, zoals vasodilatatie, verhoogde doorlaatbaarheid van de capillairen en toegenomen pijnsensatie. Tromboxaan dat afkomstig is uit de bloedplaatjes, stimuleert het plakken van bloedplaatjes aan elkaar (aggregatie), terwijl prostacycline dat afkomstig is uit het endotheel (de binnenbekleding van de bloedvaten), juist de aggregatie remt. Voor het goed functioneren van de bloedplaatjes is een evenwicht tussen beide prostaglandinen van belang.

Selectiviteit. De COX-2-remmers verschillen in selectiviteit: lumiracoxib is de meest selectieve, gevolgd door etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en celecoxib. De klassieke NSAID's zijn veel minder selectief. Diclofenac is daarvan nog het meest selectief gevolgd door meloxicam, indometacine en naproxen/ibuprofen. Er is tot nu toe geen bewijs dat de mate van selectiviteit van de COX-2-remmers van invloed is op bedoelde en onbedoelde effecten van deze middelen.

Indicaties en toepassingen. NSAID's worden toegepast bij aandoeningen die gepaard gaan met pijn, ontstekingen en/of koorts. Voor de behandeling en preventie van HVZ is alleen acetylsalicylzuur (ASA) geregistreerd.

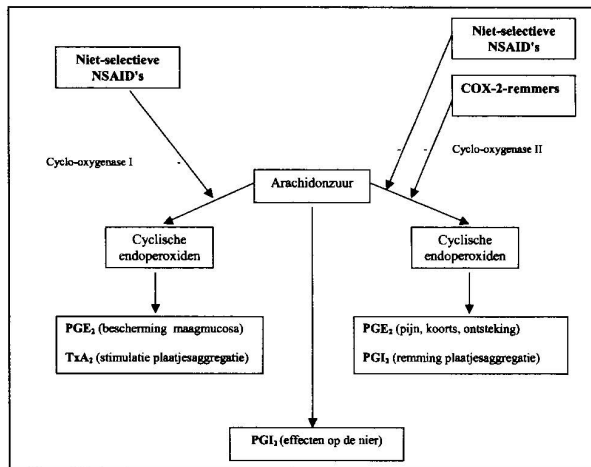
De COX-2-remmers zijn onder meer onderzocht voor de indicaties preventie van de ziekte van Alzheimer, preventie recidief prostaatkanker en colonpoliepen. Omdat wordt aangenomen dat een ontstekingsmechanisme

mogelijk een rol speelt bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer, werden niet-selectieve NSAID's al eerder onderzocht bij deze aandoening (*Gebu 2002; 36: 36*). Er zijn van celecoxib aanwijzingen dat dit middel op surrogateindpunten effectief is bij familiale adenomateuze polyposis.³ Deze indicatie is officieel geregistreerd. Het werkingsmechanisme waarmee celecoxib tot afsterven van darmoliepen leidt, zou kunnen berusten op inductie van apoptose en remming van angiogenese. Direct vergelijkend onderzoek van celecoxib met sulindac, dat in meerdere gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken is onderzocht bij patiënten met colorectale neoplasie en waarvan enige werkzaamheid is aangetoond,^{4,5} is overigens niet verricht. Ten slotte is etoricoxib ook onderzocht voor de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew).⁶

Voor de andere indicaties dan de pijnindicatie is de effectiviteit van COX-2-remmers onbekend, mede omdat de meeste onderzoeken na het bekend worden van de resultaten van het APPROVe-onderzoek zijn gestaakt.

Bijwerkingen. Hierbij zijn vooral bijwerkingen op de maag en de nieren, en de cardiovasculaire bijwerkingen van belang (zie figuur). De aanleiding voor de start van de ontwikkeling van de selectieve COX-2-remmers 15 jaar geleden, was het bijwerkingenprofiel ten aanzien van

Figuur. De COX-2-hypothese. Schematische voorstelling van de invloed van de niet-selectieve NSAID's en COX-2-remmers op de prostaglandinesynthese en de daaraan gerelateerde bijwerkingen. *: remmende werking.



maagschade van de niet-selectieve NSAID's die met name via het COX-1 tot stand komen. Door prostaglandinen welke via het COX-1 in de maag worden gesynthetiseerd te remmen, verzwakt de beschermende slijmlaag in de maag, neemt de doorbloeding van de maagwand af en neemt de zuursecretie van de maag toe. Dit zijn dus allemaal effecten die het risico van schade aan het maagslijmvlies verhogen. Deze schade kan zich uiten in erosies aan het slijmvlies van de maag tot aan gecompliceerde maagzweren. De patiënt kan hierdoor klachten hebben van zuurbranden en pijnklachten in de maagstreek, maar ook kan er een maagbloeding of maagperforatie ontstaan. Op het niveau van de nieren leidt een afname van prostaglandinen door COX-1- en COX-2-remming tot een vasoconstrictie in de toevoerende vaten naar de glomeruli, vooral bij patiënten met een reeds gecompromitteerde

nierwerking. Dit geeft weer aanleiding tot zout- en vochtretentie, hetgeen met name voor patiënten met hypertensie, hartfalen en verschillende graden van nierfalen nadelig is.

Voor wat betreft de waargenomen cardiovasculaire risico's, kunnen de water- en zoutretentie op de langere termijn door bloeddrukverhoging een rol spelen (zie verder). Sommige COX-2-remmers kunnen de oxidatie van het LDL-cholesterol bevorderen, hetgeen via een progressie van atherosclerose ook weer risicoverhogend kan werken en ook is beschreven dat deze middelen de anti-oxidantcapaciteit van het plasma kunnen verlagen.⁷ Naast deze ongunstige effecten van de COX-2-remmers zijn er voor wat betreft het risico van HVZ ook gunstige effecten beschreven, zoals een afname van het C-reactief proteïne en een verbetering van de functie van het endotheel.^{8,9} Het is echter onduidelijk wat de praktische betekenis is van deze effecten.

Bedoelde effecten

Pijnbestrijding. De COX-2-remmers zijn in een groot aantal gerandomiseerde onderzoeken onderzocht voor de indicaties pijn door artrose, reumatoïde artritis, primaire dysmenorroe, acute pijn, postoperatieve pijn en acute jichtartritis. Deze middelen werden vergeleken met verschillende niet-selectieve NSAID's. De uitkomsten van al deze onderzoeken is dat de COX-2-remmers ten opzichte van de niet-selectieve NSAID's niet verschillen in effectiviteit. Dit is op basis van het werkingsmechanisme van deze middelen (COX-2-remming) geen verrassing.

Maagproblematiek. Een belangrijke reden om de COX-2-remmers te ontwikkelen was een groep selectieve NSAID's beschikbaar te krijgen, die ten opzichte van de niet-selectieve NSAID's minder gastro-intestinale problemen zouden veroorzaken. Bij patiënten met een indicatie voor een NSAID en een verhoogd risico van maagschade zouden deze middelen een alternatief kunnen vormen.

Uit vrijwel alle gerandomiseerde onderzoeken is gebleken dat COX-2-remmers ten opzichte van de niet-selectieve NSAID's inderdaad aanleiding geven tot minder maagschade (*Gebu 2001; 35: 25-31*). Dyspeptische klachten, maagerosies, ulcera en gecompliceerde ulcera (bloeding, perforatie en obstructie) nemen statistisch significant af. In het VIGOR-onderzoek (n=8.076) bleek na een mediane onderzoeksduur van negen maanden dat de incidentie van ernstige gastro-intestinale complicaties inclusief symptomatisch ulcus duodeni en ventriculi 2,1% was bij patiënten die rofecoxib (1 dd 50 mg) gebruikten, tegenover 4,5% bij patiënten die naproxen (2 dd 500 mg) gebruikten.¹⁰ Het 'Number Needed to Treat' (NNT) bedroeg 42. In een ander onderzoek, het CLASS-onderzoek (n=8.059) bleek na een vervolgduur van zes maanden dat het NNT voor celecoxib (2 dd 400 mg) ten opzichte van diclofenac (2 dd 75 mg) voor het samengestelde eindpunt van gecompliceerde en symptomatische ulcera voor alle patiënten 68 was.¹¹ Omdat deze onderzoeken primair waren opgezet om de effecten op ulcera te bepalen, wordt het NNT als uitkomstmaat gebruikt.

Hiermee wordt in dit geval bedoeld het aantal patiënten dat men met rofecoxib in plaats van met diclofenac moet behandelen om bij één patiënt een gecompliceerd of symptomatisch ulcus te voorkomen. In subgroepen van patiënten zonder ASA was het NNT 66, terwijl bij patiënten mét ASA celecoxib geen beschermend effect had. Ook voor het eindpunt alleen gecompliceerde ulcera bleek het verschil niet significant. Tevens toonde analyse van alle patiënten (dus met en zonder ASA) na een vervolgduur van 12 maanden geen significant verschil.¹² Achteraf werd het verdwijnen van het verschil ten dele toegeschreven aan het medegebruik van ASA door 21% van de patiënten. Voor etoricoxib ten opzichte van diverse niet-selectieve NSAID's bleek uit een meta-analyse van 12 gerandomiseerde onderzoeken (n=5.441) met een maximale vervolgduur van 44 maanden dat het NNT voor het samengestelde eindpunt van ulcusperforaties, ulcusbloedingen en symptomatische gastroduodenale ulcera 80 was, een statistisch significante uitkomst, waarvan de klinische relevantie ter discussie staat.¹³ In het gerandomiseerde TARGET-onderzoek (n=18.325) met een vervolgduur van 12 maanden was het NNT van lumiracoxib versus naproxen of ibuprofen voor het eindpunt gecompliceerde ulcera 139 bij patiënten die geen ASA gebruikten, eveneens een significante uitkomst.¹⁴ Bij patiënten die ASA gebruikten bleek lumiracoxib geen beschermend effect te hebben.

COX-2-remmers zijn ontwikkeld vanwege de bijwerkingen op de maag van de klassieke NSAID's.

Zoals boven gesteld, zouden de COX-2-remmers bij patiënten met een verhoogd risico van maagproblemen een alternatief kunnen vormen voor niet-selectieve NSAID's. Voor de onderbouwing van deze indicatie zijn onderzoeken nodig waarin de COX-2-remmers worden vergeleken met de huidige aanbevolen therapieën: de combinatie van een klassiek NSAID met een protonpompremmer of misoprostol.¹⁵⁻²¹ Helaas is er in de literatuur maar één onderzoek gepubliceerd met een dergelijke vraagstelling. In dat onderzoek werd celecoxib vergeleken met diclofenac en omeprazol bij patiënten die waren hersteld van een ulcusbloeding tijdens NSAID-gebruik.²² Na zes maanden bleek dat het aantal recidiefbloedingen relatief hoog was, namelijk 4,9% bij celecoxib en 6,4% bij diclofenac+protonpompremmer, hetgeen niet-significant verschilde.

Samenvattend veroorzaken de COX-2-remmers minder gastro-intestinale problemen dan de niet-selectieve NSAID's, waarbij voor celecoxib geldt dat het effect op de langere termijn afneemt. ASA doet het gunstige effect van de COX-2-remmers ten opzichte van de niet-selectieve NSAID's, teniet. Ten slotte is niet aangetoond dat bij patiënten met een indicatie voor een NSAID en een verhoogd risico van gastro-intestinale problemen, de COX-2-remmers wat dit betreft een lager risico hebben ten opzichte van de combinatie van een klassiek NSAID met alternatieve beschermende middelen.

Onbedoelde effecten

Hart- en vaatziekten. Vanaf het begin van de ontwikkeling van de COX-2-remmers was men zich bewust van het feit dat deze middelen de prostacyclinesynthese in het endotheel kunnen onderdrukken (via COX-2-remming), terwijl de tromboxaansynthese in de bloedplaatjes (via COX-1) ongemoeid blijft. De balans in het lichaam voor wat betreft de geneigdheid van bloedplaatjes tot aggregatie (tromboxaan stimuleert en prostacycline remt aggregatie) zou dus nadelig kunnen uitpakken (protrombotische toestand). In het vervolg zal niet voor elk onderzoek apart worden genoemd welke aandoeningen onder de HVZ vielen. Van belang is dat in vrijwel alle onderzoeken de acute coronaire syndromen en CVA's werden meegenomen. Waar het van belang is, wordt het relevant eindpunt apart genoemd

Effectieve marketing van COX-2-remmers heeft geleid tot de verovering van een aanzienlijk deel van de markt van pijnstillers.

Rofecoxib. De eerste gepubliceerde aanwijzing dat de COX-2-remmers een verhoogd risico zouden kunnen geven van HVZ kwam uit het VIGOR-onderzoek (rofecoxib 1 dd 50 mg (n=4.047) versus naproxen 2 dd 500 mg (n=4.029) bij patiënten met reumatoïde artritis).¹⁰ Het relatieve risico (RR) van myocardinfarcten in de groep patiënten met rofecoxib bleek 5 keer groter (95%BI=1,4-10,0) dan in de groep die met naproxen werd behandeld (resp. bij 0,4 en 0,1% van de patiënten). Omdat van naproxen bekend is dat het naast de remming van prostacycline ook de synthese van tromboxaan in bloedplaatjes remt²³ (remming tromboxaanproductie met 95% en plaatjesaggregatie met 88%) konden er geen eenduidige conclusies uit het onderzoek worden getrokken. Mogelijk werd het verschil in risico verklaard door ongewenste effecten van rofecoxib, door een beschermend effect van naproxen of door een combinatie van beide effecten. Overigens was er geen verschil tussen rofecoxib en naproxen voor wat betreft de totale mortaliteit (0,5 vs. 0,4%). Geconcludeerd werd dat de resultaten van het VIGOR-onderzoek de hypothese ondersteunden dat COX-2-remmers mogelijk via remming van prostacycline het risico van HVZ verhogen. Vanwege de onzekerheid over de cardiovasculaire effecten van rofecoxib, werd een meta-analyse verricht van alle (n=23) op dat moment beschikbare gecontroleerde onderzoeken van rofecoxib.²⁴ Van de 12 placebogecontroleerde onderzoeken met 9.772 patiënten die statistisch werden samengevoegd, toonden de resultaten dat er geen sprake was van een significant verhoogd risico van HVZ bij gebruik van rofecoxib in vergelijking met placebo (RR 0,85 [0,51-1,38]). Indien de onderzoeken met een rofecoxib-dosering van 50 mg apart werden geanalyseerd, bleek het RR ook niet significant verhoogd (RR 2,08 [0,57-7,51]). Het is van belang te melden dat de vervolgdur

van de onderzoeken varieerde tussen vier weken en vier jaar en slechts drie onderzoeken hadden een vervolgdur langer dan 18 maanden (hetgeen op basis van de resultaten van het APPROVe-onderzoek te kort is). De meeste onderzoeken waren overigens met een dagdosering van 25 mg of minder uitgevoerd.

Naast deze meta-analyse werden bij MSD al voor de publicatie van het VIGOR-onderzoek plannen gemaakt voor de start van drie grote gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken voor de indicaties preventie adenomateuze colonpoliepen, preventie recidief colorectale kanker en preventie prostaatkanker, respectievelijk het APPROVe (n=2.586 patiënten), het VICTOR (n=1.976) en het ViP-onderzoek (n=2.201). Uit het onderzoek (rofecoxib 1 dd 25 mg vs. placebo) bij patiënten met darmoliepen in de voorgeschiedenis, bleek dat er de eerste 18 maanden geen verschil in risico was voor HVZ (de overlevingscurven die het risico weergaven toonden geen enkele divergentie). Echter na 18 maanden nam het risico van HVZ in de rofecoxibgroep ten opzichte van de placebogroep toe met als eindresultaat dat na 36 maanden over de gehele vervolperiode een RR van 1,92 (1,19-3,11) werd gevonden. Naar aanleiding van het van de markt halen van rofecoxib, is een cumulatieve meta-analyse uitgevoerd.²⁵ Ook in deze meta-analyse met onderzoeken gepubliceerd tot en met 2001 bleek rofecoxib ten opzichte van placebo het risico van HVZ niet te verhogen. In het nog niet gepubliceerde VICTOR-onderzoek bleek het RR niet verhoogd en in het ViP-onderzoek bleek het RR van HVZ 3,14 (1,01-9,75). Het aantal ingesloten patiënten in deze onderzoeken is kleiner dan de bedoeling was, omdat ze voortijdig zijn gestaakt vanwege de uitkomsten van het APPROVe-onderzoek.

Observationele onderzoeken. Vanaf 2002 zijn inmiddels 10 observationele onderzoeken (6 patiëntcontrole²⁶⁻³¹ en 4 historische cohortonderzoeken³²⁻³⁵) gepubliceerd waarvan de resultaten van 8 onderzoeken zijn samengevat in een artikel.³⁶ In de 4 observationele onderzoeken waarin apart naar de doseringen ≤ 25 mg en > 25 mg werd gekeken,^{27 28 31 32} bleek rofecoxib in een dosering van 50 mg het risico van HVZ te verhogen (RR varieerde van 1,73 tot 3,58^{27 28 32} vs. geen NSAID-gebruik en 1,70 vs. celecoxib³¹), terwijl de analyses met ≤ 25 mg dit risico niet toonden. In de andere observationele onderzoeken waarin niet op dosis werd gestratificeerd, werd in twee onderzoeken een hoger risico van HVZ waargenomen ten opzichte van geen NSAID-gebruik,^{29 30} in twee onderzoeken een hoger risico versus celecoxib²⁶ en versus meloxicam³⁵ en in twee onderzoeken werd versus geen NSAID-gebruik geen verhoogd risico vastgesteld^{33 34}. Een probleem van de observationele onderzoeken is dat zij achteraf beschouwd de duur van de blootstelling aan rofecoxib (pas na 18 maanden rofecoxibgebruik van 25 mg ontstond het verhoogde risico van HVZ in het APPROVe-onderzoek) niet adequaat hebben onderzocht. De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd als patiëntcontrole-onderzoeken en bestudeerden de zogenoemde huidige blootstelling ('current exposure'), waarbij alleen op de indexdatum, de datum van het optreden van de HVZ en de gematchte datum van de controlepatiënten, naar de bloot-

stelling van de COX-2-remmer werd gekeken, naar blootstelling in het verleden ('past or remote exposure') en geen blootstelling ('no exposure'). Observationale onderzoeken kunnen last hebben van vertekening door 'confounding by indication' (*Gebu 1999; 33: 127-134*), de COX-2-remmers kunnen immers juist zijn gebruikt ter bestrijding van angineuze bezwaren voorafgaand aan het acute coronaire syndroom. Echter alle gerandomiseerde en observationele onderzoeken overziend, lijkt het redelijk te veronderstellen dat een dosis van 25 mg rofecoxib pas na meer dan een tot ander halfjaar het risico van HVZ verhoogt (op basis van het APPROVe-onderzoek en de meta-analyse²⁴) en dat een dosis van 50 mg dit risico sterker verhoogt en mogelijk al eerder optreedt (op basis van het VIGOR-onderzoek en de observationele onderzoeken).

Celecoxib. Na het bekend worden van het APPROVe-onderzoek zijn inmiddels ook van de andere COX-2-remmers resultaten van gerandomiseerde onderzoeken bekend geworden met betrekking tot het risico van HVZ. Uit het APC-onderzoek (preventie colonpoliepen), een gerandomiseerd onderzoek bij 2.400 patiënten en een geplande vervolgduur van 5 jaar, bleek bij een interimanalyse na drie jaar dat celecoxib ten opzichte van placebo een dosisgerelateerd verhoogd risico van HVZ (myocardinfarct, CVA en hartfalen) te geven.³⁷ Bij de dosis van 2 dd 200 mg was het RR ten opzichte van placebo niet significant verhoogd (RR 2,3 [0,9-5,5]) en bij de dosis van 2 dd 400 mg wel: 3,4 (1,4-7,8). Opmerkelijk is dat de overlevingscurven weer tonen dat er voor beide doseringen pas na 8-12 maanden een verhoogd risico ontstaat. Dus net als bij het rofecoxib, is er tijdens de eerste maanden van gebruik geen verhoogd risico van HVZ. Bij de hoge celecoxibdosering is er dus niet duidelijk sprake van een snel optredend effect. Mogelijk dat ook voor de hoge doseringen van COX-2-remmers geldt dat het risicoverhogende effect van HVZ pas na maanden gebruik ontstaat. Net als bij rofecoxib zijn er ook voor celecoxib gepubliceerde^{11 38} en ongepubliceerde (PreSAP en ADAPT) resultaten bekend van gerandomiseerde onderzoeken die het verhoogde risico van HVZ niet tonen. In het PreSAP-onderzoek (preventie metastasering kanker) waarin celecoxib 400 mg (n=933) met placebo (n=628) werd vergeleken, bleken de risico's van HVZ na 36 maanden gelijk (resp. 1,7 vs. 1,8%). In het ADAPT-onderzoek (preventie ziekte van Alzheimer), ook een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij 2.400 patiënten, bleek na een volgperiode van drie jaar dat celecoxib geen verhoogd risico van HVZ gaf.

Observationale onderzoeken. Ook celecoxib is in een tiental observationele onderzoeken onderzocht voor wat betreft het risicoverhogend effect op HVZ.^{26-34 39} In zeven onderzoeken was er geen verhoogd risico van celecoxib^{27 28-30 32-34} ten opzichte van NSAID-gebruik, in twee onderzoeken ook niet ten opzichte van geen NSAID-gebruik^{29 30} en in één onderzoek alleen voor cerebrovasculaire aandoeningen³⁰. Verder bleek celecoxib versus rofecoxib in een onderzoek een lager risico te hebben²⁶ en in een ander onderzoek versus meloxicam een hoger risico.³⁹ Zoals eerder genoemd werd in deze observati-

onale onderzoeken niet adequaat rekening gehouden met de duur van de blootstelling aan de COX-2-remmers, kan er mogelijk sprake zijn van confounding en werd er voor celecoxib slechts in één onderzoek²⁷ op dosis gestratificeerd (≤ 200 mg en > 200 mg per dag).

Lumiracoxib. In het TARGET-onderzoek, een gerandomiseerd onderzoek bij 18.325 patiënten met artrose, bleek lumiracoxib (1 dd 400 mg) ten opzichte van naproxen (2 dd 500 mg) en ibuprofen (3 dd 800 mg) geen verhoogd risico van HVZ te geven.⁴⁰ Het RR van lumiracoxib ten opzichte van beide NSAID's was 1,14 (0,78-1,66). Van belang is dat in het licht van de relatie tussen de blootstellingsduur van rofecoxib en celecoxib en het risico van HVZ dat de gemiddelde vervolgduur van een jaar in dit onderzoek mogelijk tekort was om het verhoogde risico van HVZ van lumiracoxib te tonen. Een ander punt is dat indien de twee niet-selectieve NSAID's zelf ook een verhoogd risico van HVZ geven (hierop wordt later teruggekomen), het risico verhogend effect van lumiracoxib wordt gemaskeerd.

De farmaceutische industrie en ook de registratieautoriteiten zouden veel meer aandacht moeten hebben voor de veiligheidsaspecten van geneesmiddelen.

Valdecoxib en parecoxib. Van valdecoxib en de pro-drug parecoxib zijn inmiddels ook twee gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd, waaruit min of meer blijkt dat zij het risico van HVZ verhogen.^{41 42} In een onderzoek werd valdecoxib plus parecoxib versus placebo vergeleken in het kader van postoperatieve pijnbestrijding na een coronaire 'bypass'-operatie en kwamen er in de COX-2-groep vaker myocardinfarcten en CVA's voor, maar de verschillen waren niet statistisch significant.⁴¹ De statistische zeggingskracht ('power') van dit onderzoek was relatief laag en een vergelijkbaar onderzoek met meer patiënten (parecoxib+valdecoxib (n=544) versus placebo (n=548)) toonde dat deze COX-2-remmers een 3,7 (1,0-13,5) keer verhoogd risico van HVZ gaven, hetgeen significant was.⁴² Opmerkelijk in dit onderzoek is dat dit verhoogde risico wel binnen vier weken nadat met de COX-2-remmers was begonnen kon worden aangetoond en dat er naast het verhoogde risico van HVZ ook sprake lijkt van meer veneuze complicaties (diepveneuze trombose en longembolie). Bij een bypass-operatie vindt een enorme activatie plaats van bloedplaatjes, leukocyten en endotheel door de hart-longmachine.⁴³ Te samen met de ongunstige prostacycline-tromboxaanbalans is het goed voorstelbaar dat na een bypass-operatie COX-2-remmers op korte termijn meer HVZ veroorzaken.

Etoricoxib. In een analyse waarin de resultaten zijn samengevat van 12 gerandomiseerde onderzoeken (n>6.700) van etoricoxib (vs. placebo, niet-naproxen NSAID's en naproxen) met een gemiddelde vervolgduur minder dan een jaar, bleek het middel geen verhoogd risico van HVZ te geven.⁴⁴ Dit onderzoek is in 2003 als abstract verschenen, maar nog steeds niet als volledig

'peer reviewed'-artikel gepubliceerd. In het ook nog niet gepubliceerde EDGE-onderzoek (etoricoxib 90 mg vs. diclofenac 3 dd 50 mg, n=7.111) met een interimanalyse na 9 maanden was er geen significant verhoogd risico van het middel (incidentie myocardinfarct, instabiele angina pectoris, ischemische hersenberoerte en CVA 3,2%) ten opzichte van diclofenac (incidentie 0,8%).^{45,46} Gezien de relatief korte blootstellingstijden aan etoricoxib kan het mogelijk risicoverhogend effect van het middel van HVZ net als bij lumiracoxib nog niet goed worden beoordeeld.

Acetylsalicylzuur. Een interessante vraag is in hoeverre ASA het risicoverhogend effect van de COX-2-remmers van HVZ kan verlagen. Uit de gerandomiseerde onderzoeken waar COX-2-remmers ten opzichte van placebo een verhoogd risico gaven van HVZ en waar ASA-gebruik was toegestaan, bleek ASA geen bescherming te geven. Dit blijkt uit het APPROVe-onderzoek (ASA-gebruik bij ca. 16% van de patiënten),¹ het APC-onderzoek (ASA-gebruik ca. 30%)³⁷ en het onderzoek waarin valdecoxib plus parecoxib na coronaire bypass-operatie werden onderzocht (alle patiënten gebruikten ASA)⁴². Alleen in het TARGET-onderzoek, waarin lumiracoxib geen verhoogd risico van HVZ gaf, zijn er geringe aanwijzingen dat de effectschattingen van lumiracoxib op het risico van HVZ bij de patiënten die ASA gebruikten lager zijn dan bij de patiënten zonder ASA (echter geen significante effectmodificatie).⁴⁰

Samenvattend is van rofecoxib, celecoxib en valdecoxib/parecoxib aangetoond dat zij het risico van HVZ verhogen. Dit effect is vermoedelijk dosis- en tijdsafhankelijk. Laaggedoseerd ASA biedt onvoldoende bescherming tegen dit risicoverhogende effect. Van lumiracoxib en etoricoxib kan nog geen definitieve uitspraak worden gedaan in hoeverre zij het risico van HVZ verhogen, omdat de onderzoeken met deze middelen tot op heden een te korte vervolgdur hadden. Alhoewel er nog veel onzekerheden zijn, lijkt er toch sprake van een klasse-effect voor wat betreft het risico van deze middelen van HVZ.

Bloeddruk en hartfalen door water- en zoutretentie. Uit een meta-analyse op basis van 19 gerandomiseerde onderzoeken (waarvan enkele slechts als abstract zijn verschenen) is gebleken dat de COX-2-remmers (rofecoxib, celecoxib en etoricoxib) ten opzichte van placebo en de klassieke NSAID's de bloeddruk verhogen.⁴⁷ Ten opzichte van placebo waren de systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,85/1,06 mmHg hoger en ten opzichte van de niet-selectieve NSAID's 2,83/1,34 mmHg hoger. De onderzoekers konden vanwege ontbrekende gegevens geen betrouwbaarheidsinterval berekenen en concluderen dat onduidelijk is wat de klinische relevantie is van deze bevinding. Verder bleek uit dit onderzoek dat bij patiënten met COX-2-remmers er niet significant vaker hypertensie ontstaat in vergelijking met placebo en niet-selectieve NSAID's. In het later gepubliceerde APPROVe-onderzoek ontstond bij de patiënten met rofecoxib versus placebo vaker hypertensie (RR 2,02 [1,71-2,38]).¹ Uit het TARGET-onderzoek bleek dat ten opzichte van de uitgangswaarde de patiënten met lumiracoxib een statistisch significant lagere bloeddruk hadden dan de patiënten die ibuprofen of naproxen gebruikten.⁴⁰ Uit de resultaten van een interimanalyse van het EDGE-onderzoek blijkt etori-

coxib vaker hypertensie te veroorzaken dan diclofenac.⁴⁵ In een overzichtsartikel van etoricoxib waarin acht placebogecontroleerde onderzoeken waren opgenomen, bleek de incidentie van hypertensie significant groter bij etoricoxib dan bij placebo.⁴⁸ In vergelijking met ibuprofen en naproxen was er volgens de auteurs geen klinisch belangrijk verschil wat betreft de incidentie van hypertensie.⁴⁸ Overigens geldt volgens de IB-tekst dat etoricoxib niet mag worden voorgeschreven aan patiënten met niet voldoende gereguleerde hypertensie.

Academisch gevormde voorschrijvers en afleveraars dienen zich steeds opnieuw af te vragen waarom zij nieuwe geneesmiddelen willen voorschrijven en welke marketingstechnieken de industrie daarbij hanteert om hen daarvan te overtuigen.

Uit de grote gerandomiseerde onderzoeken zijn voor het eindpunt hartfalen de volgende resultaten bekend. Rofecoxib blijkt in het APPROVe-onderzoek ten opzichte van placebo het relatieve risico van het samengestelde eindpunt van congestief hartfalen, longoedeem en hartfalen met 4,61 (1,5-18,8) te verhogen (bij 17 van de 1.287 patiënten in de rofecoxibgroep, tegenover 4 van de 1.299 patiënten in de placebogroep).¹ In het APC-onderzoek, waarin werd aangetoond dat celecoxib een dosisafhankelijk verhoogd risico veroorzaakt van HVZ, was hartfalen een onderdeel van het samengestelde eindpunt.³⁷ Een aparte analyse op hartfalen was niet mogelijk vanwege de te kleine aantallen (in de placebogroep 2 patiënten met hartfalen en in de twee celecoxibgroepen 5). In het al genoemde overzichtsartikel van etoricoxib waarin acht placebogecontroleerde onderzoeken waren opgenomen, werd geen verhoogd risico van hartfalen vastgesteld, echter de incidentie was te laag om hierover goed onderbouwde uitspraken te kunnen doen.⁴⁸ Uit het CLASS-onderzoek bleek dat het risico van hartfalen bij patiënten met celecoxib gelijk was aan het risico bij patiënten die ibuprofen of diclofenac gebruikten.^{11,38} Ook in het TARGET-onderzoek bleek lumiracoxib niet vaker hartfalen te veroorzaken dan naproxen en ibuprofen (RR 0,71 [0,39-1,27]).⁴⁰ In een groot observationeel cohortonderzoek bleek celecoxib ten opzichte van geen NSAID-gebruik geen verhoogd risico van ziekenhuisopname voor hartfalen te geven (RR 1,0 [0,8-1,3]), terwijl rofecoxib en de klassieke NSAID's wel een verhoogd risico gaven (resp. RR 1,8 [1,5-2,2] en RR 1,4 [1,0-1,9]).⁴⁹

Samenvattend verhogen de COX-2-remmers in het algemeen de bloeddruk en incidenteel veroorzaken dan wel verslechteren ze hartfalen. Er zijn mogelijk verschillen tussen de COX-2-remmers onderling (celecoxib misschien gunstiger bij hartfalen en voor sommige COX-2-remmers is de relatie onvoldoende onderzocht), echter vooralsnog zou meer onderzoek (directe vergelijkingen met doseringen die klinisch relevante bedoelde effecten bewerkstelligen) nodig zijn om dit te bewijzen.

Onbeantwoorde vragen, rol van de registratieautoriteiten en maatschappelijke gevolgen.

Onbeantwoorde vragen. Het is niet duidelijk waarom het effect op HVZ, dat vermoedelijk via de bloedplaatjes tot stand komt, pas na 18 maanden tot uiting komt. Ook is niet duidelijk waarom het effect dosisafhankelijk is. Voorts is het voor een aantal COX-2-remmers (etoricoxib en lumiracoxib) nog onvoldoende duidelijk of zij hetzelfde risicoverhogende effect hebben op HVZ als voor rofecoxib, celecoxib en valdecoxib/parecoxib is vastgesteld.

Een interessante vraag is in hoeverre de niet-selectieve NSAID's het risico van HVZ ook verhogen. Ook zij remmen de prostacyclinesynthese meer dan dat zij tromboxaan remmen. Totaal onverwacht werd een aantal maanden geleden gemeld dat een onderzoek (het ADAPT-onderzoek), waarin onder meer naproxen met placebo werd vergeleken voor wat betreft het preventieve effect voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, vroegtijdig is gestaakt omdat in de naproxengroep statistisch significant vaker HVZ werd waargenomen. Dit is nog maar één niet-gepubliceerd onderzoek waarvan de resultaten eerst moeten worden bevestigd (er is altijd kans op een type 1-fout), maar indien naproxen inderdaad het risico van HVZ verhoogt, zijn alle NSAID's verdacht. De reden hiervoor is dat naproxen ten opzichte van de andere klassieke NSAID's (ASA uitgezonderd) het sterkst remmende effect op de tromboxaansynthese heeft. Alle remmen ze prostacycline en uiteindelijk gaat het om het effect op de balans prostacycline-tromboxaan inhibitie. Er zijn vanzelfsprekend veel meer gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd en gepubliceerd met de niet-selectieve NSAID's, maar deze onderzoeken waren vaak van korte duur (zeker indien het risicoverhogende effect pas na 1 tot 1,5 jaar ontstaat) en vaak is in deze onderzoeken het optreden van HVZ niet vermeld. De observationele onderzoeken waarin het risico van de niet-selectieve NSAID's van HVZ is onderzocht tonen een zeer wisselend beeld. Twee recente onderzoeken tonen dat de niet-selectieve NSAID's ten opzichte van geen NSAID-gebruik het risico van HVZ verhogen^{29, 30}, terwijl andere onderzoeken deze associatie niet tonen.^{26-33, 50} Problemen bij deze onderzoeken zijn het niet goed bestuderen van de duur van de blootstelling aan de NSAID's en de aanwezigheid van 'rest bias' (m.n. het probleem van confounding by indication en het feit dat de cardiovasculaire risicofactoren in de meeste onderzoeken beperkt beschikbaar waren). Er zijn dus nog veel onzekerheden.

Het is opmerkelijk dat, terwijl aangenomen mag worden dat de cardiovasculaire bijwerkingen berusten op een groepseffect en waarschijnlijk zijn toe te schrijven aan een effect op de bloedplaatjesaggregatie, alleen rofecoxib door MSD en valdecoxib door Pfizer vrijwillig van de markt zijn gehaald. De vraag doet zich voor waarom de andere COX-2-remmers niet van de markt zijn gehaald, aangezien zij vermoedelijk dezelfde problemen hebben als rofecoxib.

Registratieautoriteiten. De FDA, EMEA en het CBG hebben sinds het uitkomen van het APPROVe-onderzoek alsnog uitgebreid de risico's van de COX-2-remmers en de niet-selectieve NSAID's onderzocht. De evaluaties (EMEA/CBG) hebben er niet toe geleid dat COX-2-rem-

mers van de markt zijn gehaald. Wel dienden de 1B-teksten van alle COX-2-remmers te worden aangepast. Bij patiënten met een uiting van een hart- en vaatziekte zijn de COX-2-remmers gecontraïndiceerd, terwijl bij aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren voorzichtigheid dient te worden betracht. Indien de middelen worden toegepast dienen de dosis en de duur respectievelijk zo laag en kort mogelijk te zijn. Voor de niet-selectieve NSAID's heeft de EMEA recent geconcludeerd dat de huidige gegevens onvoldoende zijn om vast te kunnen stellen dat er sprake is van een verhoogd trombotisch risico (in het bijzonder myocardinfarct en CVA). Alle NSAID's hebben cardiorenale risico's en deze onderscheiden zich niet van die van de COX-2-remmers, maar er moet een duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen trombotisch risico en cardiorenale risico's. Met betrekking tot de gastro-intestinale en huidbijwerkingen zullen er in oktober 2005 geen extra waarschuwingen door het CBG worden gegeven. De EMEA raadt op dit moment dus geen wijziging aan met betrekking tot het advies aan patiënten en voorschrijvers voor niet-selectieve NSAID's.

In opdracht van het CBG is een observationeel onderzoek uitgevoerd naar de relatie van het gebruik van COX-2-remmers en het optreden van hart- en vaatziekten in Nederland. De conclusie was dat er geen associatie is tussen het gebruik van COX-2-remmers en het optreden van myocardinfarct of acute hartdood. Wel werd een licht verhoogd risico van beroerte/TIA en het gebruik van COX-2-remmers gevonden. De conclusies golden vooral rofecoxib. De kritiek op dit onderzoek betrof de korte duur ervan en het feit dat de duur van de blootstelling niet goed werd meegenomen (*Gebu 2005; 39: 87-88*). De waarde van dit onderzoek is derhalve zeer beperkt.

De FDA heeft voor de COX-2-remmers vergelijkbare maatregelen als de EMEA genomen. Met de non-selectieve NSAID's is men al een stap verder gegaan en heeft men besloten bij alle middelen uit deze groep de waarschuwing voor een verhoogd risico van HVZ op te nemen. Dit in afwachting van verdere evaluaties.

Maatschappelijke gevolgen. De maatschappelijke onrust sinds het bekend worden van de cardiovasculaire risico's van de COX-2-remmers, is groot.

De hoofdredacteur van *The Lancet* beschuldigde in december 2004 naar aanleiding van de publicatie van een cumulatieve meta-analyse⁴ (waarin foutief werd gesteld dat al in 2001 vaststond dat rofecoxib het risico van HVZ verhoogt) MSD en de FDA ervan, niet adequaat te hebben gereageerd op de mogelijke cardiovasculaire risico's van rofecoxib.² MSD zou belastende informatie over rofecoxib hebben achtergehouden, de risico's van het middel verkeerd hebben ingeschat en ten slotte de risico's richting zorgverleners en patiënten hebben gebagatelliseerd. Direct na het bekend worden van de ernstige bijwerking van rofecoxib zijn advocaten met name in Amerika, maar ook in Nederland begonnen met het vinden van 'rofecoxibslachtoffers'. In de media zijn schattingen van het aantal doden door rofecoxib verschenen. In Amerika is de schatting 18.000 en in Nederland liepen de schattingen uiteen van aanvankelijk 1.200 (Trouw 23 januari 2005) tot later 200 (Trouw 2 februari 2005, rectificatie). In augustus 2005 werd bekend dat de eerste claim van een rofecoxibslachtoffer is toegewezen (230 miljoen dollar).

Plaatsbepaling COX-2-remmers en lessen voor de toekomst

Plaatsbepaling. Wat voor consequenties heeft de huidige kennis voor de dagelijkse praktijk? Er lijkt geen plaats meer voor de COX-2-remmers bij pijnbestrijding. Deze middelen zijn niet effectiever dan de niet-selectieve NSAID's. Er is niet aangetoond dat zij bij patiënten met een indicatie voor een NSAID (reumatoïde artritis, artrose, dysmenorroe) en een verhoogd risico van gastro-intestinale problemen significant beter werken dan de huidige alternatieve middelen (combinatie van een niet-selectief NSAID met een protonpompremmer of misoprostol). Ten slotte geven de COX-2-remmers een dosis- en expositieduurafhankelijk verhoogd risico van HVZ (dit is nog niet aangetoond voor etoricoxib en lumiracoxib, echter de vervolgduur van de tot nu uitgevoerde onderzoeken is te kort om hen veilig te achten) en gelden de bekende relatieve contra-indicaties hypertensie en hartfalen voor de niet-selectieve NSAID's ook voor de COX-2-remmers. Op theoretische gronden zouden COX-2-remmers in aanmerking kunnen komen bij patiënten met een contra-indicatie of allergie voor misoprostol, maar dat lijkt in de praktijk niet relevant. Een duidelijk indicatiegebied voor het gebruik van COX-2-remmers in de huisartsenpraktijk kan niet worden gegeven.⁵¹

Indien een COX-2 remmer toch wordt voorgeschreven is het van belang de dosis zo laag mogelijk te houden, de middelen zo kort mogelijk voor te schrijven en patiënten met een verhoogd risico van HVZ (reeds een uiting van HVZ of cardiovasculaire risicofactoren aanwezig) uit te sluiten.

Lessen voor de toekomst. Het jaar 2004 is in *Gebu 2005; 39: 1-5* betiteld als het 'Jaar van de bijwerkingen'. De problemen met de COX-2-remmers maakten daarvan een aanzienlijk deel uit. Voorschrijvers en patiënten zijn weer een keer geconfronteerd met de latent aanwezige risico's van het gebruik van geneesmiddelen. Risico's die pas aan het licht komen na langdurig gebruik of nadat de middelen buiten de strak gereguleerde omgeving van het registratieonderzoek worden voorgeschreven. Hoewel deskundigen het erover eens zijn dat ook in de toekomst calamiteiten niet zijn uit te sluiten, wordt er veel nagedacht over maatregelen om deze risico's verder te beperken. Onderstaande punten zouden daar een bijdrage aan kunnen leveren.

Farmaceutische industrie. Het is evident dat de farmaceutische industrie haar maatschappelijke verantwoordelijkheid dient te aanvaarden en te dragen. In de Jaaroverzichten van het Geneesmiddelenbulletin is hieraan de afgelopen jaren veel aandacht besteed. De fabrikanten zouden de onderzoeksresultaten kritischer moeten bekijken en daarnaast bij de vervolgonderzoeken de veiligheidsoverwegingen veel zwaarder dan tot nu toe mee moeten laten

wegen. Artsenbezoekers zouden bij het bekend worden van een bijwerking (in dit geval de cardiovasculaire risico's van rofecoxib uit het VIGOR-onderzoek) hier niet over moeten zwijgen, maar juist in een vroeg stadium de artsen en apothekers bij hun bezoek hier op moeten wijzen. In het algemeen zou het aan te bevelen zijn dat de farmaceutische industrie haar marketing voorzichtiger uitvoert dan nu het geval is, om het 'boemerangeffect' van negatieve publiciteit te voorkomen.

Redacties van tijdschriften. Redacteuren van wetenschappelijke tijdschriften zouden veel kritischer moeten zijn bij het publiceren van onderzoeken. In hun commentaren zouden zij meer aandacht moeten besteden aan de tekortkomingen van de onderzoeken. In het geval van het CLASS-onderzoek bleek bijvoorbeeld dat de auteurs na het bekend worden van de onderzoeksresultaten het onderzoeksprotocol hadden gewijzigd (*Gebu 2003; 37: 6-7*). Dergelijke wetenschappelijke fraude kan alleen worden opgespoord indien redacties het volledige onderzoeksprotocol van een onderzoek ter beschikking hebben. In 2003 bleek toen dat celecoxib wat betreft de gastro-intestinale bijwerkingen geen statistisch significant voordeel had in vergelijking met diclofenac. Voorts dienen bij het weergeven van onderzoeksresultaten naast relatieve risico's en relatieve risicoreducties (die de resultaten vaak veel groter en indrukwekkender maken) ook de absolute risico's en absolute risicoreducties en het daaraan gerelateerde NNT te worden weergegeven.

Opinieelers. De 'medical opinion leaders' (ook wel 'mol' genoemd) zijn medisch specialisten die vaak het voortouw nemen bij de prescriptie en marketing van een nieuw geneesmiddel in een bepaalde regio. Door hun optreden werkt hun invloed vaak door op andere voorschrijvers, met name huisartsen, in dezelfde regio. Deze mols dienen veel meer dan nu het geval is, hun belangenverstrengeling met de farmaceutische industrie bekend te maken. Zo leiden deze personen vaak nascholingsactiviteiten die mede zijn georganiseerd door de industrie en waarin vaak de nieuwe middelen worden gepromoot. Bovenal mag van deze personen worden verwacht dat zij de onderzoeksresultaten kritisch kunnen beoordelen en dat zij deze ook communiceren naar hun achterban. Zij kunnen daartoe gebruik maken van informatie die verspreid wordt door onafhankelijke bronnen, zoals tijdschriften die zijn aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins (ISDB).

Registratieautoriteiten. Allereerst wordt aanbevolen, indien van een geneesmiddel wordt verwacht dat het langdurig aan grote groepen mensen zal worden voorgeschreven, dat er eerst een onderzoek (bij voorkeur gerandomiseerd) met voldoende patiënten van voldoende lange vervolgduur wordt uitgevoerd. Wat voor de fabrikant geldt, zou ook voor de registratieautoriteiten behoren te gelden, namelijk kritischer naar onderzoeksresultaten kijken en ook het verdere onderzoek meer moeten laten sturen door veilig-

heidsoverwegingen. Indien het farmacologisch profiel van een middel daar aanleiding toe geeft, dienen de bijwerkingen adequaat te worden onderzocht. Ook wordt bepaald dat er een onafhankelijk veiligheidsbureau ('safety office') zou moeten komen. Dus de registratieautoriteiten die een middel hebben toegelaten op de markt, dienen niet mee te beslissen over het al of niet handhaven van de registratie, ten einde belangenverstrengeling te voorkomen. Ook voor Nederland geldt dat Lareb een onafhankelijke positie ten opzichte van het CBG zou dienen in te nemen. Daarmee zou actiever moeten worden ingespeeld op veronderstelde problemen met bijwerkingen van (nieuwe) geneesmiddelen.

Artsen en apothekers. Voorschrijvers en afleveraars, allen academisch gevormde beroepsbeoefenaars, dienen zich steeds opnieuw af te vragen waarom zij nieuwe geneesmiddelen willen voorschrijven en welke marketingstechnieken de farmaceutische industrie daarbij hanteert om hen daarvan te overtuigen. Zij moeten zich ervan bewust zijn en erkennen dat ook zij gevoelig zijn voor marketing. In het geval van de COX-2-remmers werd geappelleerd aan het feit dat pijnstilling in de dagelijkse praktijk nogal eens frustrerend kan zijn. Nieuwe pijnstillers zijn daarom altijd welkom. Bovendien zouden deze middelen minder bijwerkingen hebben. Maar dat is bij de introductie van een nieuw geneesmiddel op de markt vrijwel altijd het geval. Naarmate een middel langer op de markt is, wordt gaandeweg het bijwerkingenpatroon pas duidelijk. Dit kan worden versneld

door het eerder signaleren en melden van vermoede bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen bij Lareb. Uit onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken kwam naar voren dat direct na de introductie van rofecoxib het off-label voorschrijven van rofecoxib begon. Tussen april 2000 en december 2001 liep het percentage off-label voorschriften uiteen van 60 tot 76%.⁶² Derhalve dient de marketing van de farmaceutische industrie en het off-label voorschrijven van middelen opnieuw kritisch tegen het licht te worden gehouden. Het off-label gebruik kan duidelijk worden gemaakt door de indicatie op het recept te vermelden.

Trefwoorden: COX-2-remmers, NSAID's, cardiovasculaire aandoeningen, gastro-intestinale complicaties

Literatuurreferenties: deze zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl

Stofnaam	Merknaam®
acetylsalicylzuur	merkloos, Alka-Seltzer, Aspegic, Aspirine, Aspro
celecoxib	Celebrex, Onsenal
diclofenac	merkloos, Cataflam, Voltaren, Voltaren K
etoricoxib	Arcoxia, Auxib
ibuprofen	merkloos, Advil, Antigrippine, Brufen, Femapirin, Nurofen
indometacine	merkloos, Dometin, Indocid
meloxicam	Movicox
misoprostol	Cytotec
naproxen	merkloos, Aleve, Naprocoat, Naprovote, Nycopren
paracetamol	merkloos, Panadol
parecoxib	Dynastat
sulindac	merkloos, Sulindac
valdecoxib	Bextra

combinatiepreparaten
diclofenac/misoprostol Arthrotec

geneesmiddelenbulletin

Het Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Geneesmiddelenbulletin. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Adviesraad

prof dr FM Helmerhorst (voorzitter), gynaecoloog/Leiden
prof dr JN van den Anker, kinderarts/Rotterdam
JA Baart, kaakchirurg/Amsterdam
prof dr A de Boer, arts-epidemioloog-klinisch farmacoloog/Utrecht
prof dr JE Degener, medisch microbioloog/Groningen
prof dr JMA van Gerven, neuroloog-klinisch farmacoloog/Leiden
H Groen, verpleeghuisarts/Groningen
dr RP Koopmans, internist/Amsterdam
dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede
dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen
CJ Overdijk, huisarts/Sneek
T Schalekamp, apotheker/Utrecht
prof dr AFAM Schobben, ziekenhuisapotheker/Utrecht
MF Scholten, cardioloog/Rotterdam
prof dr P Smits, internist-klinisch farmacoloog/Nijmegen
dr DJ Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog/Den Haag
dr RJ Verkes, psychiater/Nijmegen
OJ de Vries, klinisch geriater/Amsterdam
SC Walland, oogarts/Lelystad

Redactiecommissie

mw DP Bruring (voorzitter), apotheker/Leiden
mw dr WM Böttger, ziekenhuisapotheker/Emmen
prof dr MNG Dukes (adviseur), arts/Oslo (N)
FMJM Donders, huisarts/Nuth
prof dr JRE Haalboom, internist/Utrecht
dr C Kramers, internist-klinisch farmacoloog/Nijmegen
JR van der Laan, huisarts/Utrecht
mw dr AGG Stuurman-Bieze, apotheker/Emmeloord

Redactiebureau

D Bijl, arts-epidemioloog/hoofdedacteur
dr AJFA Kerst, internist/vaste medewerker
mw drs M. Verduijn, apotheker/vaste medewerker
mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven, redactie-assistente
mw MJC Ruyters, redactie-assistente

Druk: Plantijn/Casparie Utrecht; oplage 51.500

Abonnementen/adreswijzigingen

Het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Abonnementprijs: € 39,00 per jaar. Extra nummer: € 3,90. Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactieadres.

Opbergbanden

Opbergbanden met opdruk € 13,00 (incl. verzendkosten) zijn te bestellen via e-mail gebu@cvzn.nl, of telefonisch: 020-797 88 52.

Hoewel het redactiebureau en de redactiecommissie van het Geneesmiddelenbulletin de grootst mogelijke zorgvuldigheid betrachten bij het verzamelen van gegevens en het bewerken van de teksten, kunnen zij geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor fouten in de gepubliceerde tekst.

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevens-bestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629

