

Geven COX-2-remmers een betere verlichting van artroseklachten dan paracetamol?

ANTWOORD VAN DR. D. BIJL, ARTS-EPIDEMIOLOOG EN HOOFDREDACTEUR GENEESMIDDELENBULLETIN, EN PROF. DR. A. DE BOER, ARTS-EPIDEMIOLOOG-KLINISCH FARMACOLOG, UNIVERSITEIT UTRECHT.

Met behulp van de trefwoorden acetaminophen of paracetamol, COX-2-inhibitors of celecoxib/rofecoxib/parecoxib/valdecoxib/etoricoxib, osteoarthritis werden in Medline en de Cochrane-library (tot begin 2005) drie gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met een COX-2-remmer (1,2,3). Kosteneffectiviteitsonderzoeken, 'addon'-onderzoeken en onderzoeken naar snelheid van werking werden buiten beschouwing gelaten.

De standaarddagdosering van paracetamol is 3000 mg per dag, van celecoxib 200 mg per dag en van rofecoxib was deze 12,5 mg per dag.

In het VACT-1 (Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial)-onderzoek werden 382 patiënten (≥ 40 jaar) met gonartrose, die met NSAID's of paracetamol werden behandeld, gerandomiseerd naar een behandeling met rofecoxib 12,5 mg of 25 mg, celecoxib 200 mg of paracetamol 4000 mg (1). Eindpunten waren (behalve beoordelingen na zes dagen die verder buiten beschouwing blijven omdat ze niet klinisch relevant zijn voor een chronische aandoening) pijn bij lopen, pijn in rust, ochtendstijfheid, nachtelijke pijn, en de uit-

komsten op de Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC)-subschalen pijn, stijfheid en lichamelijke functie.

Na zes weken bleek dat behandeling met rofecoxib 25 mg een significant grotere afname van nachtelijke pijn en van de WOMAC-pijn subschaal gaf dan de drie andere behandelingen.

Op de WOMAC-subschalen voor stijfheid gaf rofecoxib 25 mg een significant grotere afname dan celecoxib en paracetamol en op de subschaal voor lichamelijk functioneren alleen in vergelijking met paracetamol. Er waren na zes weken op geen van de onderzochte eindpunten statistisch significante verschillen tussen rofecoxib 12,5 mg, celecoxib en paracetamol.

Op het VACT-1-onderzoek is de kritiek gekomen dat verschillen in therapietrouw tot verschillen in werkzaamheid aanleiding zouden kunnen geven, omdat paracetamol 4x daags werd gedoseerd en rofecoxib 1x daags (4). Een ander probleem is dat het risico van deblindering met deze doseringsverschillen aanzienlijk is. Ten slotte is van belang dat twee doseringen (12,5 en 25 mg) van rofecoxib werden bestudeerd ten opzichte van de maximaal toegestane dosering van paracetamol en de 200 mg dosering van celecoxib, terwijl zonodig 2x daags 200 mg is toegestaan.

Het VACT-2-onderzoek is in opzet en uitvoering identiek aan het VACT-1-onderzoek, maar omvatte meer patiënten ($n = 1579$). Deze patiënten werden gerandomiseerd naar paracetamol 4000 mg ($n = 269$), celecoxib 200 mg ($n = 523$), rofecoxib 12,5 mg ($n = 259$) of rofecoxib 25 mg ($n = 527$). De resultaten toonden eveneens dat rofecoxib 25 mg significant grotere reducties gaf op alle eindpunten dan de drie andere behandelingen.

De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in één artikel en in hetzelfde artikel werd ook een 'gepoolde' analyse verricht met het VACT-1-onderzoek (2). De gepoolde analyse ($n = 1960$) toonde na zes weken dat rofecoxib 25 mg op het eindpunt 'Patient Global Assessment of Response to Therapy' (PGART), dat tevens de primaire hypothese van het onderzoek was, significant betere resultaten had dan celecoxib (56,1 versus 49,8%).

Op de subschalen van de PGART en WOMAC waren de resultaten met rofecoxib 25 mg eveneens significant beter dan met celecoxib en paracetamol. De werkzaamheid van rofecoxib 12,5 mg was na zes weken niet verschillend van die van celecoxib. Ook was de werkzaamheid van rofecoxib 25 mg statistisch niet significant verschillend van rofecoxib 12,5 mg.

Kritiek op beide onderzoeken is, behoudens hetgeen hierboven al is aangegeven, dat gebruik werd gemaakt van de 'Last Observation Carried Forward' (LOCF)-methode, hetgeen niet adequaat is voor een chronische aandoening.

Dit komt neer op een gemodificeerde 'intention-to-treat'-analyse waarbij wordt verondersteld dat de laatst gescoorde uitkomsten van patiënten die vroegtijdig het onderzoek verlaten tot het eind van het onderzoek ongewijzigd blijven. Voorts geldt dat de primaire eindpunten van het VACT-2-onderzoek de vergelijking van rofecoxib met celecoxib was. De vergelijking met paracetamol kan slechts als een secundair of wellicht zelfs tertiair eindpunt worden gekenschetst.

Het derde onderzoek bestaat uit twee gerandomiseerde gekruiste en placebogecontroleerde deelonderzoeken (Patient Preference for Placebo, Acetaminophen or Celecoxib Efficacy Studies: PACES-a en PACES-b) waar bij 1070 patiënten met gon- of coxartrose gedurende twee maal zes weken de werkzaamheid van celecoxib 1x daags 200 mg werd vergeleken met paracetamol 1000 mg 4x daags (3). De gemiddelde leeftijd van de patiënten lag rond 63 jaar en de aandoening bestond bij hen zo'n 8-10 jaar. Er werd gebruik gemaakt van een 'double-dummy'-methode. De primaire uitkomstmaten waren de totale WOMAC score, de pijnscore op de visuele analoge schaal (VAS) en de voorkeur van de patiënten voor behandeling in periode I of periode II. De resultaten toonden dat de werkzaamheid van celecoxib op de meeste uitkomstmaten van WOMAC- en VAS-score significant hoger was dan bij paracetamol. Significant meer patiënten gaven de voorkeur aan celecoxib boven paracetamol (respectievelijk 53 versus 24% in het eerste deelonderzoek en 50 versus 32% in het tweede deelonderzoek).

De bovenstaande onderzoeken leveren aanwijzingen op dat celecoxib en rofecoxib in kortetermijnonderzoeken bij patiënten met al langer bestaande artrose van knie en/of heup een sterkere reductie geven van klachten die behoren bij artrose. Er zijn wel de nodige methodologische problemen met deze onderzoeken. Aangezien artrose een chronische aandoening is, ligt het niet voor de hand om kortetermijnonderzoeken te verrichten.

De onderzoeken zijn bovendien verricht bij patiënten bij wie de aandoening al gemiddeld zo'n 8-10 jaar bestond.

In de VACT-onderzoeken was een aanzienlijk risico van deblinding van artsen en patiënten, terwijl in de PACES a- en b-onderzoeken tweederde van de patiënten al NSAID's gebruikten. De resultaten van de onderzoeken kunnen dus zijn beïnvloed door vertekende factoren.

De betekenis van de COX-2-remmers is in het afgelopen jaar echter drastisch gewijzigd. Recent is daarover in het Geneesmiddelenbulletin een overzichtsartikel verschenen (5).

COX-2-remmers blijken niet effectiever dan de niet-selectieve NSAID's voor onder andere de indicatie artrose. Bij patiënten met een indicatie voor een NSAID én een verhoogd risico van gastro-intestinale problemen is niet aangetoond dat zij significant beter werken dan de huidige combinatie van een niet-selectief NSAID met een protonpompremmer of misoprostol.

De COX-2-remmers zijn vooral in de belangstelling gekomen vanwege hun lichtere bijwerkingenprofiel in vergelijking met de klassieke NSAID's. Dat bleek echter niet zo te zijn. Gaandeweg is duidelijk geworden dat de meeste COX-2-remmers een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen hebben.

Rofecoxib is vanwege deze cardiovasculaire risico's van de markt gehaald. Omdat er een reëel risico is dat de andere COX-2-remmers net als rofecoxib op de lange termijn het cardiovasculaire risico verhogen, is het ongewenst deze middelen bij de indicatie artrose voor te schrijven.

In het Geneesmiddelenbulletin is derhalve geconcludeerd dat er geen plaats meer is voor COX-2-remmers in de pijnbestrijding. Indien deze middelen toch worden voorgeschreven dan 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 op cardiovasculaire aandoeningen uit te sluiten.

Concluderend kan gesteld worden dat hoewel COX-2-remmers bij artrose op de korte termijn mogelijk wat effectiever zijn dan paracetamol deze middelen laatstekeuzemiddelen blijven voor deze indicatie. Eerste keuze blijft paracetamol en bij onvoldoende effectiviteit gaat de voorkeur uit naar een niet-selectief NSAID. Indien de patiënt een verhoogd risico op maagproblemen heeft, dient aan het niet-selectieve NSAID een maagprotectivum te worden toegevoegd.

Referenties:

- 1. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. JAMA 2002; 287: 64-71.
2. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. J Rheumatol 2005; 32: 1093-05.
3. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 931-39.
4. Bierma-Zeinstra SMA, Bohnen AM, Berger MY, Thomas S. Rofecoxib vs celecoxib vs acetaminophen for treatment of osteoarthritis. Letters. JAMA 2002; 287: 1799-800.
5. Boer A de. Hoe nu verder met de COX-2-remmers? Geneesmiddelenbulletin 2005; 39: 121-29.

Leiden hoge hakken tot artrose, deformaties of andere voetklachten?

ANTWOORD VAN PROF. DR. R.G.H.H. NELISSEN, ORTHOPEDISCH CHIRURG, LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM.

Pijnklachten in de onderste extremiteit nemen toe met de leeftijd. De prevalentie van artrose van de onderste extremiteit is hoger bij vrouwen. Maar bestaat er een relatie tussen het gebruik van 'hoge hakken', die doorgaans door vrouwen gedragen worden, en deze artrose.

Probleem bij het onderzoek naar een relatie is dat de huidige generatie oudere vrouwen veelal 'hoge hakken' hebben gedragen vanuit een modebeeld dat actueel was toen zij jong waren.

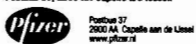
In een cohort van 127 vrouwen (50-70 jaar) had 92% van de vrouwen ooit 5 cm hoge hakken gedragen (tweederde zelfs 7,5 cm hoge hakken). In de gehele populatie had 83% voetproblemen.

CELEBREX (CELECOXIB)

Relieving pain. Empowering lives.

Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis 0800-MEDINFO (833 46 36) of kijk voor meer informatie over CELEBREX op www.celebrax.nl.

Referenties: 1. Morone F et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. A placebo-controlled, randomised, double-blind comparison. Scand J Rheumatism 2001; 30(1): 11-18. 2. Deeken WJ et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomised controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74(10): 1095-109. 3. Smeyers-Verbeke R et al. Celecoxib versus rofecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. A randomised controlled trial. Lancet 1999; 354(9162): 2111-14. 4. Kivitz AJ et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and rofecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2001; 28(4): 715-718. 5. Deeken WJ et al. Efficacy, tolerability, and safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002; 325(7219): 623-629. 6. Moore RA et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. Arthritis Research & Therapy 2003; 7: R644-R666. 7. Mandema M et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2002; 325(7244): 677-681. 8. Nagler B et al. COX-2 selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal disease: a population-based case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2004; 18(8): 1021-1028. 9. Werhane G et al. Celecoxib versus celecoxib (brand name Celebrex) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A randomised controlled trial. JAMA 2002; 287: 1799-800. 10. Boer A de. Hoe nu verder met de COX-2-remmers? Geneesmiddelenbulletin 2005; 39: 121-29.



CEL-08-007