

De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst?

1 LANGMAN MJ, JENSEN DM, WATSON DJ, et al. *Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs.* JAMA 1999;282:1929-33.

2 SIMON LS, WEAVER AL, GRAHAM DY, et al. *Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial.* JAMA 1999;282:1921-8.

Duiding: M. van Driel, B. Art, K. Soenen, Projekt Farmaka, Gent.



Achtergrond

De schadelijke bijwerkingen van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca (NSAID's), namelijk gastro-intestinale perforaties, ulcera en bloedingen, worden toegeschreven aan inhibitie van het enzym cyclo-oxygenase 1 (COX-1). NSAID's die selectief het COX-2 inhiberen en het COX-1 sparen zouden deze toxische effecten kunnen vermijden. Rofecoxib en celecoxib vertoonden in vitro een selectieve remming van COX-2 en zouden op basis hiervan potentieel een gunstiger gastro-intestinaal bijwerkingenprofiel hebben. Celecoxib is in de Verenigde Staten geregistreerd voor de indicaties reuma en artrose en rofecoxib voor pijncontrole en artrose.

Eerste studie • Klinische vraag

Is de incidentie van ernstige gastro-intestinale complicaties (perforaties, ulcera en bloedingen, "PUB's") lager bij gebruik van rofecoxib dan bij gebruik van ibuprofen, diclofenac en nabumetone?

Bestudeerde populatie

Een totaal van 5.435 artrosepatiënten met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (spreiding 38-94 jaar) werd geïncludeerd. Patiënten bij wie binnen zeven dagen na aanvang van de studie (endoscopisch) een asymptomatisch ulcus werd vastgesteld, werden van analyse uitgesloten, evenals patiënten die meer dan veertien dagen na het staken van de medicatie een complicatie vertoonden. Om niet nader gespecificeerde redenen werden nog elf patiënten met een asymptomatisch ulcus geëxcludeerd. Bij aanvang van de studie had 41%-44,5% van de patiënten een H. pylori-infectie. Ongeveer 10% van de patiënten in elke groep had een PUB in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

De patiëntendata van acht niet-gepubliceerde **fase 2b/3 trials** werden gepoold. De studies waren: een dose-ranging studie van zes weken, twee zes weken durende effectstudies versus ibuprofen en placebo, twee effectstudies gedurende een jaar versus diclofenac, twee endoscopiëstudies versus ibuprofen en placebo met een follow-up van zes maanden en een zes weken durende effectstudie versus nabumetone en placebo. Van alle 5.435 onderzochte artrosepatiënten werden er 3.357 behandeld met rofecoxib (12,5 tot 50 mg per dag), 1.564 met NSAID's en 514 met placebo.

Uitkomstmeting

De cumulatieve incidentie van complicaties (PUB's) voor rofecoxib versus andere NSAID's werd berekend na zes weken en na 4, 6, 12 en 24 maanden.

| | |
|--|--|
| <p><i>Resultaten</i></p> | <p>Van de 49 geregistreerde PUB's werden er 38 geconfirmeerd. Na zes weken was het relatieve risico voor PUB's in de rofecoxibgroep versus de NSAID-groep 0,21 (95% BI 0,06-0,67; p=0,04). De cumulatieve incidentie in twaalf maanden van geconfirmeerde PUB's was 1,33 per 100 patiëntjaren in de rofecoxibgroep vergeleken met 2,60 per 100 patiëntjaren in de NSAID-groep (RR 0,51 met 95% BI 0,26-1,00 en p=0,046). Na stratificatie voor protocoltype bleef het relatief risico gelijk (RR 0,53 met 95% BI 0,27-1,03 en p=0,06). De cumulatieve incidentie van dyspeptische klachten was lager in de rofecoxibgroep (23,5%) dan in de NSAID-groep (25,5%) over een periode van zes maanden (p=0,02), waarna dit verschil verdween. De auteurs concluderen dat behandeling met rofecoxib bij artrosepatiënten tot significant minder PUB's aanleiding geeft dan behandeling met NSAID's.</p> |
| <p><i>Belangenvermenging/financiering:</i></p> <p><i>Tweede studie • Klinische vraag</i></p> | <p>De auteurs van deze studie zijn allen verbonden aan de firma Merck.</p> <p>Hoe effectief is celecoxib vergeleken met naproxen en veroorzaakt het minder gastro-intestinale bijwerkingen?</p> |
| <p><i>Bestudeerde populatie</i></p> | <p>In totaal werden 1.149 volwassen patiënten met symptomatische reuma gerekruteerd uit poliklinieken van 79 centra in de Verenigde Staten en Canada. De diagnose was minstens drie maanden geleden gesteld aan de hand van de American College of Rheumatology-criteria voor reuma (ACR-20). Exclusiecriteria waren onder andere: actieve gastro-intestinale aandoeningen of stollingsstoornissen, een oesofagus- of maagulcus minder dan dertig dagen geleden of een maag/duodenumoperatie en ten slotte patiënten met endoscopisch aangetoonde ulcera of erosies in maag of duodenum. Patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis werden niet uitgesloten.</p> <p>De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 54-55 jaar; ongeveer driekwart was vrouw en gemiddeld was de diagnose tien jaar geleden gesteld.</p> |
| <p><i>Onderzoeksopzet</i></p> | <p>Een gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek (RCT). De diagnose werd bevestigd aan het begin van de studie na een medicatievrije periode van twee tot zeven dagen aan de hand van een aantal klinische en subjectieve (patiënt en arts) criteria. Patiënten werden aselekt verdeeld over vijf groepen (waarvan drie groepen met celecoxib): tweemaal daags 100 mg celecoxib (n=240), tweemaal daags 200 mg celecoxib (n=235), tweemaal daags 400 mg celecoxib (n=218), naproxen 500 mg tweemaal daags (n=225) en een placebogroep (n=231). Het gebruik van aspirine tot 325 mg/d of paracetamol tot 2 g/d maximaal drie dagen was toegestaan, maar gebruik van NSAID's corticosteroïdinjecties, anticoagulantia en ulcusmedicatie was tijdens de studie verboden. De totale onderzoeksduur bedroeg twaalf weken met follow-up contacten na twee, zes en twaalf weken.</p> |
| <p><i>Uitkomstmeting</i></p> | <p>Verbetering van klachten en klinische symptomen werd gemeten aan de hand van een achttal klinische (onder andere ACR-20) en subjectieve criteria zoals bij aanvang van de studie. Veiligheid werd beoordeeld met behulp van het percentage endoscopisch vastgestelde ulcera (mucosa-onderbreking van 3 mm of meer) en het optreden van bijwerkingen na twaalf weken.</p> |

Resultaten

Van de 1.149 patiënten voltooidde 60% de studie. Van de uitval was 75% te wijten aan gebrek aan effect en dit significant vaker in de placebogroep ($p < 0,001$ voor alle groepen). Alle doseringen van celecoxib en naproxen gaven een significante verbetering van klinische en subjectieve criteria ten opzichte van placebo (op vijf van de acht criteria bij celecoxib 100 mg bid; zeven van de acht bij celecoxib 200 mg bid en 400 mg bid en vier van de acht criteria voor naproxen). De verbetering (ook met placebo) trad op na twee weken, waarna deze stabiel bleef.

Endoscopisch onderzoek (na twaalf weken) werd verricht bij 57% van de onderzoekspatiënten. Een ulcus (erosie (3 mm) werd vastgesteld bij 4% (95% BI 0,1-7,9) in de placebogroep, bij 6% (2,2-10,0) in de 100 mg celecoxibgroep, bij 4% (0,9-7,3) in de 200 mg groep, bij 6% (2,0-10,4) in de 400 mg groep en bij 26% in de naproxengroep. De verschillen tussen celecoxib en placebo waren niet-significant ($p > 0,40$) en niet-dosisafhankelijk. Het verschil met naproxen was wel significant ($p < 0,001$). In het algemeen kwamen bijwerkingen (vooral gastro-intestinaal en hoofdpijn) voor bij 19% in de placebogroep, bij 28%, 25% en 26% in de celecoxibgroepen (respectievelijk 100, 200 en 400 mg bid) en bij 31% van de naproxengroep.

De auteurs concluderen dat alle doseringen van celecoxib werkzaam waren in de behandeling van reuma en geen effect hadden op de COX-1 activiteit van de gastro-intestinale mucosa, vastgesteld aan de hand van een lagere incidentie van ulcera vergeleken met naproxen.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd gefinancierd door de firma Searle & Co waarmee de auteurs geaffilieerd zijn.

Bespreking

Begin jaren '90 ontdekte men dat cyclo-oxygenase (COX), een katalysator van de prostaglandinesynthese, uit twee iso-enzymen bestaat. Het COX-1 komt in vrijwel alle lichaamcellen (met name in bloedplaatjes, maag en nier) in min of meer constante concentraties voor. Het COX-2 echter komt vooral bij inflammatie tot expressie. De schadelijke effecten van de bestaande NSAID's, maag-darmulcera en bloedingen, zouden te wijten zijn aan remming van de "mucosabeschermende" COX-1 variant. Vanaf dat moment zocht men naar moleculen die de fysiologische variant (COX-1) sparen en selectief de inflammatoire COX-2 aanpakken¹.

Nimesulide, meloxicam en aceclofenac werden als COX-2 selectieve NSAID's op de markt gebracht. Uit postmarketingonderzoek bleek de winst echter zeer beperkt: minder gastro-intestinale bijwerkingen (abdominale pijn, dyspepsie, nausea, diarree) dan piroxicam of diclofenac, maar niet significant minder ulcera, perforaties of bloedingen^{2,3}. De hoop is nu gevestigd op een nieuwe klasse van COX-2 selectieve NSAID's die onlangs (1999) werd geïntroduceerd, celecoxib en rofecoxib. Celecoxib werd in 1999 op de Amerikaanse markt gelanceerd en werd een bestseller, evenals rofecoxib dat sinds kort ook in België verkrijgbaar is.

Werkzaamheid van de coxibs

Rofecoxib (25 mg of 125 mg per dag) was in één gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek bij 219 artrosepatiënten superieur aan placebo⁴. Een studie vond bij 784 artrosepatiënten bewijs voor vergelijkbare werkzaamheid ten opzichte van diclofenac⁵. Een ver-

gelijking met ibuprofen (bij 736 artrosepatiënten) is slechts in abstractvorm gepubliceerd ⁶. De meta-analyse van Langman is opgezet om de veiligheid van rofecoxib te onderzoeken en doet geen uitspraken over de werkzaamheid.

Celecoxib doorstaat de vergelijking met placebo, diclofenac en naproxen ¹.

De vraag naar de meerwaarde van de coxibs spitst zich dus toe op het bewijs voor een beter veiligheidsprofiel.

Hoe selectief zijn de COX-2 selectieven?

Een recent geïntroduceerde maat voor COX-selectiviteit van een NSAID is de verhouding van COX-2 remming ten opzichte van COX-1 remming, onderzocht op menselijk (vol)bloed. Een ratio <1 duidt op COX-2 selectiviteit. De “selectieve NSAID’s”, zoals meloxicam, nimesulide en de beide coxibs scoren allen onder de één ⁷. Maar ook enkele “niet selectieve NSAID’s” staan aan de selectieve kant van de één, namelijk piroxicam (ratio 0,79) en diclofenac (ratio 0,05). Diclofenac is zelfs even COX-2 selectief als rofecoxib (ratio 0,05) en selectiever dan celecoxib (ratio 0,11). De test op bloed is al beter dan de vroegere testen op niet-menselijk materiaal, maar blijft een surrogaat; uiteindelijk gaat het om het effect op de cellen van de maagmucosa. Peterson en Cryer suggereren in een editoriaal om in plaats van “Cox-2 selectief” te spreken van “Cox-1 sparende NSAID’s”, aangezien dit bepalend is voor de gastro-intestinale veiligheid ⁸.

Is COX-2 selectiviteit een garantie voor klinische veiligheid?

De “meta-analyse” van Langman poolt de resultaten van acht ongepubliceerde RCT’s van de firma Merck. Er zijn echter belangrijke methodologische bedenkingen te maken bij deze studie. Slechts twee studies waren opgezet om de patiënten één jaar op te volgen; voor vier van de acht studies was de geplande follow-up duur slechts zes weken. Bij de verlengingen wordt de placebobehandeling gestaakt of wordt een ander product geïntroduceerd. Toch worden extrapolaties gemaakt naar een follow-up van één jaar. Desondanks kunnen de auteurs geen overtuigend bewijs leveren voor een lagere incidentie van gastro-intestinale complicaties (PUB, perforaties, ulcera en bloedingen) in vergelijking met nadere NSAID’s: de p-waarde mag dan onder de grens van 0,05 liggen, het betrouwbaarheidsinterval omvat het getal 1 (d.w.z. de twee risico’s zijn gelijk).

Simon vindt in zijn studie met celecoxib weliswaar significant minder endoscopische ulceraties ten opzichte van naproxen (en evenveel als met placebo), maar een verband tussen deze mucosalesies en het optreden van ernstige complicaties is nog niet aangetoond ^{9,10}. Ondanks het feit dat Simon meer dan duizend reumapatiënten onderzoekt, is de studie te klein om PUB’s te detecteren. Een grote studie bij reumapatiënten vond een PUB-incidentie van ongeveer 1,5% per jaar ¹¹. Dit betekent dat over de studieperiode van Simon (twaalf weken) 0,8 PUB’s per onderzoeksgroep te verwachten zijn.

Peterson en Cryer berekenen in de JAMA dat bij de gevonden risicoreductie van ongeveer 50% bij laagrisicopatiënten het risico bij gebruik van rofecoxib en celecoxib afneemt van 0,4% tot 0,2; dit betekent dat 500 laagrisicopatiënten behandeld moeten worden om één PUB te voorkomen. Bij patiënten met een hoog risico wordt het uitgangrisico geschat op 5%; COX-2 selectieve NSAID’s kunnen dit reduceren tot 2,5%, hetgeen een NNT inhoudt van 40. Volgende stap is het maken van een kosten-batenanalyse, waarbij de hoge kostprijs van de coxibs niet in hun voordeel spreekt ⁸.

Nog onduidelijk is het effect van de coxibs op andere COX-gevoelige systemen, zoals bij

voorbeeld nierfunctie en bloedingstijd, maar ook fertiliteit ¹. Opvallend is dat bovenste luchtweginfecties frequent als bijwerking worden gemeld bij zo'n 10% ¹² tot 25% ⁵ van de patiënten. Waakzaamheid is ook nodig voor mogelijke zeldzame (vaak ernstige) bijwerkingen, die meestal pas na enkele jaren gebruik bij patiënten in de dagdagelijkse praktijk bekend worden.

Literatuur

- 1 KERR S, GAILER J. *Cox-2-selective NSAIDs: new wonder drugs? National Prescribing Service Australia*, 1999.
- 2 DEQUEKER J, HAWKEY C, KAHAN A, et al. *Improvement in gastro-intestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
- 3 HAWKEY CJ, KARRASH JA, SZCZEPANSKI L, et al. *Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 4 EHRICH EW, SCHNITZER TJ, MCLLWAIN H, et al. *Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. J Rheumatol* 1999;26:2438-47.
- 5 CANNON G, CALDWELL J, HOLT P, et al. *MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26-week controlled trial. Arthritis & Rheumatism* 2000;43:978-87.
- 6 SAAG K, FISHER C, MCLAY J, et al. *MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial. Arthritis & Rheumatism* 1999;41:S196.
- 7 FELDMAN M, MCMAHON AT. *Do Cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann Intern Med* 2000;132:134-43.
- 8 PETERSON WL, CRYER B. *COX-1-sparing NSAIDs. Is the enthusiasm justified? JAMA* 1999;282:1961-3.
- 9 *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:71-72.
- 10 WALT RP. *Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. N Eng J Med* 1992;327:1575-80.
- 11 SILVERSTEIN FE, GRAHAM DY, SENIOR JR, et al. *Misoprostol reduced serious complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
- 12 LAINE L, HARPER S, SIMON T, BATH R, et al. *A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Gastroenterology* 1999;117:776-83.



Aanbeveling voor de praktijk

De nieuwere NSAID's zijn voorlopig geen eerste keus in de behandeling van artrose (rofecoxib) of reuma (celecoxib). Voor artrose is paracetamol nog altijd eerste keus. Alhoewel zij actief zijn ten opzichte van placebo, zijn er nog steeds geen studies gepubliceerd met paracetamol als referentie. De winst op het voorkomen van endoscopisch vastgestelde erosies heeft zich nog niet overtuigend vertaald in een vermindering van het aantal ernstige complicaties op lange termijn. Bovendien zijn de beide coxibs nog niet getest bij personen met een hoog risico voor gastro-intestinale complicaties (zoals ouderen en personen met een ulcus in de voorgeschiedenis), terwijl zij juist voor deze groep patiënten een grote aanwinst zouden kunnen zijn. Besluit: voorlopig geen aanwinst.

De redactie