

Klinische vraag

Wat is het cardiovasculaire risico bij inname van celecoxib? Varieert dit risico naargelang de dosis en het initiële cardiovasculaire risico van de patiënt?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13.

Achtergrond

Heel wat observationele of interventionele studies (RCT's) toonden aan dat het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verhoogt door het gebruik van cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (COXIBS). De placebogecontroleerde RCT's hadden te weinig power om een mogelijk verband aan te tonen tussen de gebruikte dosis celecoxib, de cardiovasculaire status vóór de behandeling en een mogelijke toename van het cardiovasculaire risico met celecoxib. De APC-studie en vijf andere langetermijnstudies met celecoxib werden vroegtijdig stopgezet omwille van het toegenomen risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Dit risico werd eerder door sommige auteurs¹ en in de promotie van dit geneesmiddel ontkend.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- gepubliceerde literatuur (de geraadpleegde gegevensbanken worden niet vermeld)
- niet-gepubliceerde studies via National Institutes of Health (NIH) en Pfizer (producent van celecoxib)
- verzameling van individuele patiëntgegevens van de studies.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's met celecoxib versus placebo, met een follow-up van minstens drie jaar voor de geïncludeerde patiënten.

Bestudeerde populatie

- preventie van recidief colorectaal adenoom, recidief borstkanker, ziekte van Alzheimer
- gemiddelde leeftijd: 59 tot 75 jaar; 0 tot 68% mannen
- initieel cardiovasculair risico:
 - laag risico: geen risicofactoren
 - matig risico: één van de volgende elementen aanwezig: leeftijd >75 jaar, hypertensie of antihypertensieve behandeling, hyperlipidemie of hypolipidemiërende behandeling, actief roken, gebruik van een lage dosis aspirine
 - hoog risico: diabetes, voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, aanwezigheid van twee of méér elementen die als matig risico worden gedefinieerd
- initieel hoog cardiovasculair risico bij 27 tot 100% van de deelnemers
- 7950 patiënten; 16070 patiëntjaren in totaal.

Uitkomstmeting

Samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hartinsufficiëntie, trombo-embolische gebeurtenis.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: celecoxib versus placebo: HR 1,6 (95% BI van 1,1 tot 1,3)
- volgens de gebruikte dosis celecoxib:
 - 400 mg QD versus placebo: HR 1,1 (95% BI 0,6 tot 2,0)
 - 200 mg BID versus placebo: HR 1,8 (95% BI 1,1 tot 3,1)
 - 400 mg BID versus placebo: HR 3,1 (95% BI 1,5 tot 6,1)
- met verdubbeling van het risico wanneer het initiële cardiovasculaire risico toeneemt van laag naar matig en van matig naar hoog ($p=0,034$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het cardiovasculaire risico varieert naargelang de dosis celecoxib en het initiële cardiovasculaire risico. Ze stellen dat deze bevindingen een hulpmiddel kunnen zijn bij het nemen van therapeutische beslissingen in die gevallen waar COXIBS nuttig kunnen zijn.

Financiering: National Cancer Institute (NIH); originele studies gefinancierd door nationale instellingen, door Pfizer of door beide.

Belangenvermenging: drie auteurs verklaren onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van de firma Pfizer.

1. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-8.

2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

3. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.

4. Chevalier P. Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico? *Minerva* 2007;6(1):12-4.

5. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-40.

Methodologische beschouwingen

Het sterke punt van deze studie is dat men over de individuele gegevens van alle studies beschikt. Dit laat de auteurs toe om gebeurtenissen toe te wijzen volgens de studieprotocollen en vooral om het initiële cardiovasculaire risico van elke patiënt te bepalen. Op die manier verdwijnt de heterogeniteit van de geïncludeerde populaties in de verschillende studies (de ADAPT-studie die patiënten met een hoge (75 jaar) gemiddelde leeftijd includeert, de CDME-studie die enkel diabetespatiënten includeert, terwijl hun aandeel in de andere studies minder dan 10% bedraagt). Het gebruik van een geneesmiddel (aspirine, antihypertensiva, hypolipidemiërende middelen) opnemen als criterium om het cardiovasculaire risico te bepalen, lijkt ons echter zéér arbitrair. In een aantal studies ontbraken sommige patiëntgegevens (tabagisme, gebruik van hypolipidemiërende middelen). In dit geval namen de auteurs aan dat het risico afwezig was voor alle patiënten (tabagisme) of bepaalden ze pathologische drempels (hypercholesterolemie). De schatting van het initiële cardiovasculaire risico is dus onvoldoende precies omdat niet voor elke studie de noodzakelijke gegevens beschikbaar waren. Het aantal gebeurtenissen in de laag-risicogroep is klein wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs tonen aan dat de incidentie versus placebo toeneemt voor 400 mg eenmaal per dag (statistisch niet-significante tendens), verder voor 200 mg tweemaal per dag (significant) en nog verder voor 400 mg tweemaal per dag (significant). In hun discussie leggen de auteurs de nadruk op een variabele respons op COXIBS, zowel op het vlak van effectiviteit als van veiligheid, onder andere omwille van genetische oorzaken (vooral CYP2C9). De gevolgen van deze variabiliteit op het cardiovasculaire risico zijn niet bekend. Zoals verwacht, tonen de uitgevoerde analyses in deze meta-analyse aan dat patiënten met het hoogste initiële risico het hoogste absolute risico van een gebeurtenis hebben. Ook het relatieve risico van een cardiovasculaire gebeurtenis met celecoxib, vooral aan een hoge dosis, is het hoogst in deze groep. Het includeren van 'hartinsufficiëntie' in de samengestelde uitkomstmaat kan in vraag worden gesteld; het uitsluiten van 'hartinsufficiëntie' verandert de resultaten nochtans niet. De gebruikte doses in deze studies zijn de maximale doses zoals vermeld in de wetenschappelijke bijsluiter voor artrose en reumatoïde artritis. Men moet ook benadrukken dat, naargelang de studie, 14 tot 62% van de patiënten een lage dosis aspirine innam (≤ 162 mg per dag).

Gezien de relatieve toename van het risico met celecoxib in deze patiëntengroep, is het verleidelijk om hieruit te concluderen dat het beschermende effect van aspirine verdwijnt bij gebruik van celecoxib aan de onderzochte doses. Het ontbreken van een rechtstreekse vergelijking laat echter niet toe om harde conclusies te trekken.

Andere publicaties

Talrijke andere publicaties onderzochten het cardiovasculaire risico van alle COXIBS samen. Een meta-analyse², eerder besproken in Minerva³, toonde aan dat het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen hoger is met COXIBS dan met placebo (NNH van 357 per jaar) of met naproxen (NNH van 256 per jaar) maar niet met COXIBS versus alle niet-COX-2-selectieve NSAID's samen aan hoge doses. Deze meta-analyse van Kearney et al. toonde ook een mogelijk toegenomen risico aan met sommige (niet met alle) niet-COX-2-selectieve NSAID's (zoals diclofenac, gebruikt als vergelijkingsproduct met lumiracoxib in de MEDAL-studies⁴). Een vroegere meta-analyse met celecoxib¹ toonde geen toename aan van het cardiovasculaire risico met celecoxib: RR 1,1; 95% BI van 0,47 tot 2,67; $p=0,81$. In tegenstelling tot de hier besproken meta-analyse, includeerde deze meta-analyse echter niet de APC-, PreSAP- en ADAPT-studies en includeerde ze studies met een veel kortere follow-up. Een andere meta-analyse van alle vergelijkende studies met celecoxib stelde een toegenomen risico vast van myocardinfarct: OR 1,88 (95% BI van 1,15 tot 3,08)⁵.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse includeert alleen studies met betrouwbare onderzoeksgegevens over de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib op middellange of lange termijn (minstens drie jaar). Het gaat in deze studies niet over patiënten met artrose of reumatoïde artritis. Toch gaat het voor een deel over de (maximale) doses die voor deze ziektes gebruikt worden en tonen de studies met deze maximale doses een toegenomen risico aan van een cardiovasculaire gebeurtenis, vooral bij patiënten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel (zoals diabetes). Voor de minder hoge doses van celecoxib, verdeeld over één of twee innamen per dag, beschikken we niet over studies van voldoende lange duur (drie jaar) en met een nauwkeurige methodologie (RCT).

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse, gebaseerd op individuele patiëntgegevens, toont een toename aan van het risico van een cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten die over een lange termijn celecoxib nemen (minstens drie jaar). Dit risico is duidelijk hoger voor personen met een initieel hoog cardiovasculair risico (zoals diabetes, cardiovasculaire voorgeschiedenis, ouder dan 75 jaar en een andere risicofactor). De meta-analyse levert geen informatie over de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib aan een dosis van minder dan 400 mg per dag. Deze resultaten zijn een bevestiging van vorige vaststellingen. De arts zal dus zorgvuldig het potentiële voordeel van een behandeling met celecoxib moeten afwegen tegenover de risico's voor de patiënt.

