

## LET OP!

### Rofecoxib (Vioxx®) en mogelijke cardiale bijwerkingen

Rofecoxib is een cyclo-oxygenase (COX)-2-selectief NSAID dat is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van artrose (*Gebu 2000; 34: 71-72*). Het middel is sinds april 2000 in Nederland in de handel. De meest voorkomende bijwerkingen van rofecoxib zijn oedeem of vochtretentie, duizeligheid, hypertensie, buikpijn, zuurbranden, pijn in de maagstreek, diarree, misselijkheid, dyspepsie, hoofdpijn en pruritus.<sup>1</sup> Deze bijwerkingen komen in grote lijnen overeen met die van andere NSAID's. Wel veroorzaakt het middel minder ernstige gastro-intestinale complicaties dan de niet-selectieve NSAID's (zie ook pag. 25-31).<sup>2</sup>

Tot 1 december 2000 heeft de Stichting Lareb 83 meldingen ontvangen over rofecoxib. Daaronder bevonden zich vijf gevallen van overlijden, één tot acht dagen na de start van het gebruik van rofecoxib. Bij twee van deze patiënten werd alleen een acuut overlijden gemeld, één patiënt overleed mogelijk ten gevolge van een ritmestoornis na een eerder doorgemaakt myocardinfarct, één patiënt ten gevolge van hartfalen en tenslotte was van één patiënt bekend dat hij direct voorafgaand aan het overlijden een myocardinfarct had doorgemaakt. Alle overleden patiënten hadden een relatief hoge leeftijd, variërend van 63 tot 87 jaar en waren cardiaal belast. Door drie van de vijf patiënten werd rofecoxib gebruikt in de maximale dosering van 25 mg/dag. Slechts twee patiënten gebruikten rofecoxib voor de behandeling van artrose.

De IB-tekst van rofecoxib vermeldt alleen hypertensie, niet nader gespecificeerde pijn op de borst en hartfalen als mogelijke cardiale bijwerking.<sup>1</sup> Omdat het middel vochtretentie kan veroorzaken, dient bovendien voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met hartfalen, linkerkamerdysfunctie en hypertensie. In de Amerikaanse productinformatie wordt echter een uitgebreide opsomming gegeven van mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder angina pectoris, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, boezemfibrilleren, bradycardie, tachycardie en palpities.<sup>3</sup> In een onderzoek bij 8.076 patiënten met reumatoïde artritis werd rofecoxib vergeleken met naproxen.<sup>2</sup> In de rofecoxibgroep trad bij 0,4% van de patiënten een myocardinfarct op, tegen 0,1% van de patiënten in de naproxengroep ( $p < 0,05$ ). In dit onderzoek waren ook patiënten opgenomen die volgens de criteria van de Amerikaanse 'Federal Drug Administration' in aanmerking zouden komen voor secundaire cardiovasculaire profylaxe, maar die geen laaggedoseerd acetylsalicylzuur gebruikten. Indien deze patiënten in een posthoc-analyse buiten beschouwing werden gelaten, bestond er geen statistisch significant verschil meer tussen de beide groepen.<sup>2</sup> De ontlastende bewijskracht van een dergelijke analyse achteraf is echter niet groot.

Bij in-vitro-onderzoek is COX-2 in de wand van de bloedvaten aangetoond, met name in atherosclerotische laesies.<sup>4</sup> Remming van de vorming van vasodilatatoire prostaglandinen door COX-2-remmers zou derhalve theoretisch hart- en vaatziekten kunnen induceren. De klinische relevantie van deze waarneming is echter nog niet duidelijk.<sup>4</sup> <sup>5</sup> Rofecoxib remt, in tegenstelling tot de niet-selectieve NSAID's, de trombocytenaggregatie niet.<sup>3</sup> Onder omstandigheden waar trombocytenaggregatieremming bijdraagt aan de preventie van trombo-embolische

gebeurtenissen, kan het ontbreken van dit effect bijdragen aan bijvoorbeeld coronaire trombose. Ten slotte hebben COX-2-remmers, evenals de niet-selectieve NSAID's, invloed op de prostaglandinesynthese in de nier. Zij kunnen hierdoor bestaand hartfalen verergeren.

Rofecoxib is een middel dat een intensieve marketing kent. Hierdoor bestaat het gevaar dat het middel breder wordt toegepast dan waarvoor het is geregistreerd. Aangezien slechts twee van de vijf patiënten rofecoxib gebruikten voor de behandeling van artrose, is dit een reëel gevaar. Rofecoxib is alleen geregistreerd voor artrose en niet voor reumatoïde artritis of als pijnstillers. Rofecoxib dient alleen te worden gebruikt voor de geregistreerde indicatie en met inachtneming van de aanbevolen dosering en de contra-indicaties. Net als bij andere nieuwe middelen dient rofecoxib terughoudend te worden gebruikt tot er voldoende ervaring mee is opgedaan. Een oorzakelijk verband tussen rofecoxib en de aan de Stichting Lareb gemelde gevallen is onzeker. Toch zijn deze meldingen in combinatie met de gegevens uit de Amerikaanse bijsluiter voldoende om oplettendheid te adviseren. U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan de Stichting Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden achter in het Farmacotherapeutisch Kompas en op de website van Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

1. IB-tekst VIOXX: 2 nov. 1999.
2. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
3. Product Information Vioxx®. In: Physicians' Desk Reference 2000; 1912-1915.
4. Schönbeck U, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Path* 1999; 155: 1281-1291.
5. Jackson LM, et al. COX-2 selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Do they really offer any advantages? *Drugs* 2000; 59: 1207-1216.