

November 2000

Rofecoxib en cardiale bijwerkingen

1. Inleiding

Rofecoxib (Vioxx[®]) is een cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID die vanaf eind 1999 is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van artrose. Na nabumeton en meloxicam is dit de derde COX2-remmer die in Nederland op de markt komt. De selectiviteit van deze groep NSAID's voor COX-2 is niet absoluut. In hogere dosering zal tevens remming van COX-1 optreden.

De meest voorkomende bijwerkingen van rofecoxib zijn oedeem/vochtretentie, duizeligheid, hypertensie, abdominale pijn, zuurbranden, pijn in epigastrio, diarree, misselijkheid, dyspepsie, hoofdpijn en pruritus. [1] Dit bijwerkingenprofiel komt in grote lijnen overeen met dat van andere NSAID's. Stichting Lareb heeft tot 23 oktober 2000 62 meldingen ontvangen op rofecoxib. Daaronder bevonden zich 8 meldingen van vermoede cardiale bijwerkingen, waarvan 4 met fatale afloop.

2. Meldingen

Stichting Lareb ontving de volgende meldingen met fatale afloop:

Patiënt A, een 63-jarige vrouw gebruikt dagelijks 25 mg rofecoxib in verband met artrose.

Daarnaast gebruikt zij dagelijks 38 mg carbasalaatcalcium, losartan/hydrochloorthiazide 50/12,5 mg, 10 mg barnidipine en 1200 mg piracetam. Twee jaar eerder heeft patiënte een TIA gehad. Verder is zij bekend met een matig gereguleerde hypertensie. Gedurende twee dagen ontwikkelt zij twee uur na elke inname van rofecoxib een aanval van pijn op de borst. De tweede aanval was heviger dan de eerste. Enige uren na inname van het tweede tablet is zij overleden. Aanvullende gegevens zijn niet beschikbaar, obductie werd niet toegestaan.

Patiënt B, een 82-jarige man gebruikt 12,5 mg rofecoxib per dag in verband met artrose.

Daarnaast gebruikt hij chronisch diltiazem, nadroparine, isosorbidedinitraat en bisacodyl. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren en myocardinfarct, een doorgemaakt hemibeeld rechts en een diabetes mellitus type 2, waarvoor ten tijde van het overlijden geen medicatie gebruikt werd. Vier dagen na start van rofecoxib overlijdt patiënt plotseling, waarbij een cardiale ritmestoornis als vermoedelijke doodsoorzaak wordt geopperd. De doodsoorzaak is niet geobjectiveerd.

Patiënt C, een 86 jarige man gebruikt rofecoxib 25 mg 1dd1 in verband met rugpijn. Patiënt was bekend met een bypass operatie in 1988, en zou daarna cardiaal 'stabiel' geweest zijn.

Acht uur na inname van het eerste tablet rofecoxib ontwikkelt patiënt pijn op de borst. Een dag later wordt hij opgenomen en blijkt hij een groot voorwandinfarct te hebben, waaraan hij uiteindelijk overleden is.

Patiënt D, een 86 jarige man is bekend met COPD en matig hartfalen. Als comedatie gebruikt hij disopyramide, salbutamol, fluticason, captopril, temazepam en acetylcysteïne. In verband met pijnklachten op de borst bezocht patiënt zijn cardioloog, die een cardiale oorzaak onwaarschijnlijk acht en in verband met een mogelijke myogene oorzaak van de klachten rofecoxib 25 mg 1dd1 voorschrijft. Twee dagen na de start van het gebruik krijgt hij een toename van de pijnklachten, alsmede benauwdheid. Twee dagen later volgt ziekenhuisopname en 6 dagen hierna overlijdt patiënt.

Patiënten C en D zijn gemeld door dezelfde huisarts. Bij patiënt D is het niet duidelijk of er ten tijde van het voorschrijven van de rofecoxib toch niet sprake was van acute cardiale problematiek. Aanvullende gegevens zijn opgevraagd. De overige cardiale bijwerkingen waarbij geen sprake was van een fatale afloop zijn opgenomen in onderstaande tabel.

Tabel 1: Overzicht van Larebmeldingen van rofecoxib en cardiale bijwerkingen, zonder fatale afloop.

Melding	Patiënt	Latentietijd, dosering	comedicatie	Gemelde bijwerking	Bijzonderheden
---------	---------	------------------------	-------------	--------------------	----------------

E	M,55	7 weken na start, 25 mg 1dd1	onbekend	Decompensatio cordis	Hersteld Behandeld met furosemide 80 mg en quinapril.
F	V,30	a inname, 1dd1	ethinylestradiol/gestodeen	Hevige pijn op de borst, kortademigheid	Hersteld. Onduidelijk in hoeverre de klachten cardiaal bepaald zijn
G	M, 69	2 uur na inname, 25 mg 1dd1	Atenolol, acetylsalicylzuur "cardio", famotidine	Pijn op de borst, irregulaire hartactie. Freq. ongev. 120 per minuut.	Pos rechallenge
H	M,53	Enkele uren na inname, 25 mg 1dd1	Hydrokinine, cisapride (zo nodig)	Hartkloppingen benauwdheid	Indicatie: Syndr. V. Raynaud. Klachten nemen geleidelijk af.

In drie van de acht ziektegeschiedenissen treden de klachten op binnen circa drie uur na inname van de rofecoxib. Dit is in overeenstemming met het farmacokinetisch profiel van rofecoxib, waarbij de piekplasmaconcentratie 2 tot 4 uur na inname bereikt wordt.

Alle patiënten die overleden zijn in vermoede samenhang met het gebruik van rofecoxib hadden een relatief hoge leeftijd en waren allen cardiaal belast. Bovendien werd rofecoxib gebruikt in de maximale dosering van 25 mg, terwijl de aanbevolen dosering 12,5 mg per dag bedraagt. Tot slot gebruikten slechts twee van de vier patiënten rofecoxib voor artrose, de enige geregistreerde indicatie.

3. Overige gegevens

Literatuur

In de lb-tekst worden alleen hypertensie en niet nader gespecificeerde pijn op de borst als bijwerking van rofecoxib vermeld. [1] In de Amerikaanse productinformatie wordt echter een uitgebreide opsomming gegeven van cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder angina pectoris, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, atriumfibrilleren, bradycardie, tachycardie en palpitaties. [2] Er zijn aanwijzingen dat COX-2 geïnduceerd kan worden in vasculair weefsel, met name in atherosclerotische laesies. De inhibitie van de prostaglandinesynthese door de COX-2 remmers zou derhalve theoretisch vasculaire schade kunnen geven en hart-vaatziekten kunnen induceren. [3] Daarnaast zouden ook COX-2 remmers invloed hebben op de renale prostaglandineproductie en derhalve hartfalen in de hand kunnen werken. In een recent gepubliceerde gecontroleerde studie onder 8076 patiënten met reumatoïde artritis waarin het gebruik van naproxen vergeleken werd met het gebruik van rofecoxib trad in de groep rofecoxib gebruikers bij 0.4% een myocardinfarct op, tegen 0.1% bij de gebruikers van naproxen ($p < 0.05$). In deze studie waren echter ook patiënten opgenomen die in aanmerking zouden kunnen komen voor secundaire cardiovasculaire profylaxe volgens de FDA criteria, maar die geen acetylsalicylzuur gebruikten. Indien deze patiënten buiten beschouwing gelaten werden, waren er geen verschillen tussen beide groepen aantoonbaar.

Databanken:

In de Lareb databank is het aantal meldingen van overlijden tijdens het gebruik van rofecoxib naar verhouding hoog. De berekende reporting odds ratio bedraagt 12,4 (95% CI 4,5-35). Ook ten opzichte van de andere NSAID's wordt een naar verhouding hoge ROR van 12.0 (95% CI 3.8-38.2) gevonden.

De WHO-databank bevat tot op heden 1682 gemelde bijwerkingen in samenhang met rofecoxib. Daarnaast werden 113 meldingen (1.3%) van overlijden gemeld. Bij 28 van deze meldingen

spelen cardiale factoren mogelijk een rol. Bij 11 meldingen wordt alleen melding gemaakt van overlijden. De summiere aard van de beschrijvingen maakt analyse van WHO meldingen echter moeizaam. Cardiale bijwerkingen zijn als volgt onder te verdelen.

Tabel 2: Overzicht van cardiale bijwerkingen op rofecoxib in de WHO-databank.

Bijwerking	Aantal maal gemeld	Reporting rate (%)
Chest pain	21	1.2
Angina pectoris	1	0.06
Angina pectoris aggravated	1	0.06
Myocardial infarction	4	0.2
Palpitation	15	0.8
Tachycardia	4	0.2
Tachycardia supraventricular	1	0.06
Bradycardia	2	0.1
Arrhythmia	1	0.06
Extrasystoles	1	0.06
Totaal	51	3.0

4. Beschouwing en conclusie

Het aantal meldingen van cardiale klachten en acuut overlijden tijdens het gebruik van rofecoxib die ontvangen zijn, is relatief hoog. Opvallend is dat alle patiënten de maximale dosering rofecoxib gebruikten en dat alle overleden patiënten een cardiale voorgeschiedenis hadden. Ernstige decompensatio cordis wordt in de Ib-tekst als contra-indicatie genoemd. Aangezien behandeling met rofecoxib tot vochtretentie kan leiden, moet verder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikel-dysfunctie of hypertensie en bij patiënten bij wie oedeem al om een andere reden bestond. In de Ib-tekst worden alleen hypertensie en pijn op de borst als mogelijk cardiovasculaire bijwerkingen vermeld. Desalniettemin is het aantal meldingen reden het middel intensief te blijven volgen.

Referenties

1. b-tekst VIOXX <http://www.cbq-meb.nl/nl/spc/24440-1.htm>
2. Product Information Vioxx®. In: Physicians' Desk Reference 2000; 54th ed.:1912-5.
3. Jackson LM, Hawkey CJ. COX-2 selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Do they really offer any advantages? Drugs 2000;59:1207-16.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. NEJM 2000;(343(21):1520-28.

