

Cardiovasculaire risico's van diclofenac

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Nr 1 | 2019 (53) | Pagina 12-15 | Nieuw

Tags

diclofenac rofecoxib ibuprofen naproxen paracetamol cohortonderzoek cardiovasculair risico

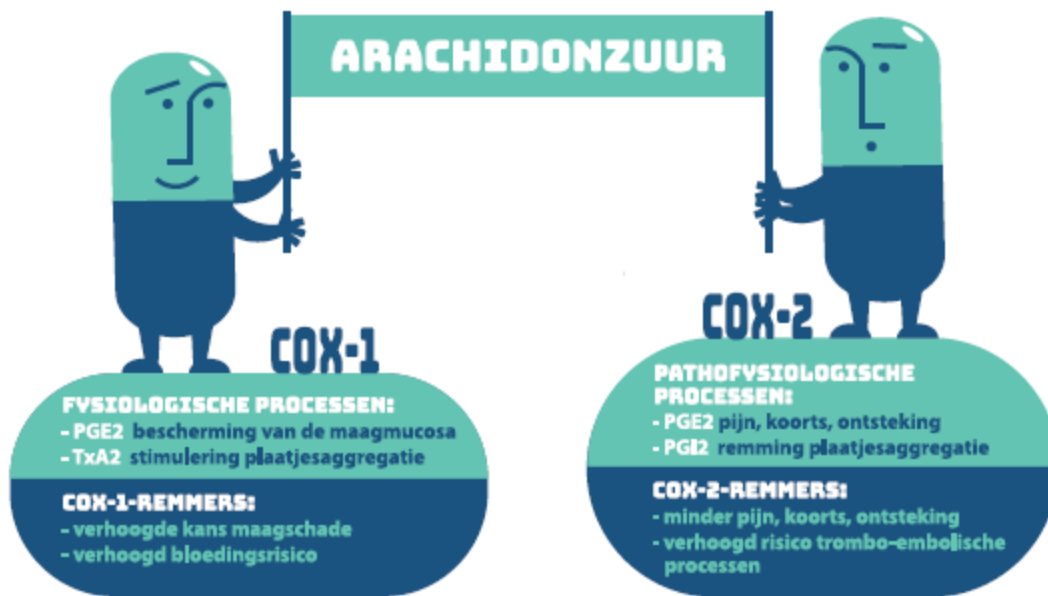
Bijwerkingen van NSAID-gebruik zoals verhoogde risico's op serieuze morbiditeit als maagbloedingen en cardiovasculaire ziekten zijn al jaren bekend. Recent Deens onderzoek laat zien dat dit bij kortetermijngebruik voor een eerste cardiovasculaire ziekte meer geldt voor diclofenac dan voor andere NSAID's. Al binnen 30 dagen gebruik! Een paar weken zelfbehandeling van rugpijn met diclofenac van de drogist moet dan te denken geven. Voor mensen met cardiovasculaire ziekten was dat al, maar dit geldt dus ook voor mensen zonder cardiovasculaire ziekten. Waarom dus niet stoppen met de vrije verkoop van NSAID's zoals diclofenac, en deze middelen alleen voor korte duur op recept verstrekken?

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Uit een omvangrijk Deens cohortonderzoek blijkt het risico op een eerste cardiovasculaire ziekte statistisch significant groter bij 30 dagen diclofenac-gebruik dan bij 30 dagen gebruik van andere NSAID's of paracetamol.**
- **Het besproken onderzoek is een argument voor nog weer meer oplettendheid bij het voorschrijven en afleveren van NSAID's en diclofenac in het bijzonder.**
- **Bij patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen of maagklachten zou, op grond van het besproken onderzoek, bij kortdurend NSAID-gebruik de voorkeur gegeven moeten worden aan naproxen of ibuprofen.**
- **De sterke associatie van diclofenac met een voor het eerst optreden van een cardiovasculaire ziekte binnen 30 dagen, zou een goede reden zijn de vrije verkoop te staken.**

Inleiding

Onlangs werd een grote Deense cohortstudie gepubliceerd waarin de korte-termijn cardiovasculaire risico's van diclofenac werden onderzocht.¹ Diclofenac is een NSAID (niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel) met een grotendeels selectieve werking op het enzym cyclo-oxygenase-2 (COX-2, zie kader). Een middel dat uitsluitend selectief als COX-2-remmer werkt, rofecoxib, werd in 2004 van de markt gehaald vanwege cardiovasculaire problemen en overlijden door cardiovasculaire oorzaken.² De Deense onderzoekers wilden met het onderzoek de vraag beantwoorden of ook het kortetermijngebruik van diclofenac een verhoogd relatief risico geeft op cardiovasculaire gebeurtenissen. Dit artikel bespreekt het onderzoek en de resultaten daarvan.



Pathofysiologie

NSAID's remmen de werking van de enzymen cyclo-oxygenase 1 en 2 (COX-1 en COX-2). Een deel van de cardiovasculaire bijwerkingen van de selectieve COX-2-remmende NSAID's kunnen door het werkingsmechanisme worden verklaard.

Zowel COX-1 als COX-2 zetten arachidonzuur om in verschillende voorloper prostaglandinen die weer worden omgezet in verschillende prostanoiden (prostaglandine, prostacycline en tromboxaan A₂). De prostanoiden die via COX-1 worden gesynthetiseerd hebben een functie in diverse fysiologische processen, waaronder bescherming van de maagmucosa en stimulering van de trombocytenaggregatie. De via COX-2 gesynthetiseerde prostanoiden spelen een rol in pathologische processen zoals koorts, pijn en ontsteking en remming van de trombocytenaggregatie.

Een selectieve COX-2-remmer antagoniseert de remming van de trombocytenaggregatie (COX-2), maar niet de stimulering van de trombocytenaggregatie (COX-1). Het netto-effect is een verhoogd risico op trombotische processen en met name arteriële trombose. **34**

Diclofenac wordt pas recent ingedeeld bij de COX-2-selectieve NSAID's. Bij hoge plasmaconcentraties, zoals vlak na inname, remt diclofenac zowel COX-1 als COX-2. Met dalende plasmaconcentraties neemt de COX-1 remming af en blijft alleen de COX-2-remmende werking over. Deze dosisafhankelijke selectiviteit wordt niet gevonden bij ibuprofen en naproxen. Bij deze middelen blijft de COX-1-remmende werking tijdens het gehele doseringsinterval behouden. **1**

Andere aan COX-2 toegeschreven effecten die een verhoogd cardiovasculair risico kunnen verklaren zijn een versnelde atherogenese, verhoging of destabilisatie van de bloeddruk, een verhoogd risico op hartfalen, en vermindering van het antiaritmische effect van prostacycline. **1**

Onderzoek

De studie bestond uit een serie van cohortonderzoeken met een follow-up van maximaal 30 dagen, en bestreek een periode van januari 1996 tot en met december 2016.¹ Het onderzoek werd uitgevoerd met gegevens uit databanken van de 'Danish National Health Service', waarin de medische informatie van alle Deense inwoners ligt opgeslagen. De onderzoekers maakten voor elke maand vanaf januari 1996 een selectie van alle patiënten met een eerste verstrekking van diclofenac in de betreffende maand (in Denemarken is diclofenac alleen op recept te verkrijgen). In totaal ontstond zo een onderzoek met 252 perioden van 30 dagen. De geselecteerde patiënten werden gevolgd tot een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis, overlijden, 'loss-to-follow-up' of een totale follow-up van 30 dagen.

De diclofenac-groep werd vergeleken met alle patiënten met een eerste verstrekking van ibuprofen of naproxen in dezelfde

maand. Daarnaast werd de diclofenac-groep vergeleken met twee controlegroepen, namelijk patiënten die in deze maand een eerste verstrekking van paracetamol kregen en patiënten die in deze maand geen recept voor een NSAID of paracetamol hadden gekregen (niet-gebruikers). Deze twee controlegroepen werden gematcht op geslacht, leeftijd, onderzoeksjaar, comorbiditeit en comedicaatie. Een gedeelte van de patiënten in de diclofenac-groep kon niet worden gematcht (patiënten met een hoge leeftijd). Ingesloten patiënten konden gedurende de 12 daarop volgende maanden niet opnieuw worden ingesloten om een wash-out periode te garanderen. De primaire uitkomstmaat was de 'incidence rate ratio' (IRR) voor ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen binnen 30 dagen na aanvang van het geneesmiddel. Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen waren een eerste episode van atriumfibrilleren, herseninfarct, hartfalen, myocardinfarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaken.

Financiering: Department of Clinical Epidemiology's Research Foundation Aarhus University/Program for Clinical Research Infrastructure (opgericht door de Lundbeck foundation, Novo Nordisk foundation en de Danish Research Council)

Belangenverstrengeling: geen van de drie auteurs

Onderzoeksopzet: serie van retrospectieve cohortonderzoeken met gegevens uit Deense nationale gezondheidszorgdatabanken

Insluitlecriteria: volwassenen (vanaf 18 jaar) met een eerste verstrekking voor diclofenac of, ter vergelijking, een eerste verstrekking voor naproxen of ibuprofen en ter controle paracetamol of geen verstrekking van een NSAID of paracetamol

Belangrijke uitsluitingscriteria: gebruik van een NSAID gedurende 12 maanden voorafgaand aan het inclusiemoment, bestaande cardiovasculaire ziekten of gebruik van digoxine, nitraten, trombocytenuitremmers of anticoagulantia, chronische nier- of leveraandoeningen, ziekten ontstaan door alcoholmisbruik, maligniteiten, schizofrenie, dementie of gebruik van antipsychotica

Analyse van de resultaten: Cox-proportional hazard regressieanalyse, voor de vergelijking tussen de NSAID's onderling gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, onderzoeksjaar, comorbiditeit en gebruik van geneesmiddelen, ter bepaling van IRR's met 95% betrouwbaarheidsintervallen

Onderzoeksduur: per cohort 30 dagen, in totaal werd de periode van januari 1996 tot en met december 2016 (252 keer 30 dagen) bekeken

Aantal patiënten: in de totale onderzoeksperiode:

vergelijking NSAID's: 1.370.832 diclofenac-starters, 3.878.454 ibuprofen-starters, 291.490 naproxen-starters

vergelijking diclofenac-paracetamol: 764.781 diclofenac-starters en 764.781 gematchte paracetamol-starters

vergelijking diclofenac-niet-NSAID/niet-paracetamol: 1.303.209 diclofenac-starters en 1.303.209 gematchte niet-NSAID-/niet-paracetamol-gebruikers

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd 46-48 jaar voor de vergelijking van de NSAID-gebruikers, 56 jaar voor de vergelijking tussen diclofenac en paracetamol-gebruikers en 49 jaar voor de vergelijking tussen diclofenac en niet-gebruikers. In de vergelijking tussen de NSAID's was 44,6% van het mannelijk geslacht, dit was 36,9% voor de vergelijking tussen diclofenac en paracetamol en 45,7% voor de vergelijking tussen diclofenac en niet-gebruikers

De IRR voor ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen binnen 30 dagen was 1,2 (95% BI=1,1-1,3) en 1,3 (1,1-1,5) voor diclofenac ten opzichte van ibuprofen en naproxen. Ten opzichte van paracetamol-gebruikers was de 'incidence rate ratio' 1,2 (1,1-1,3), en ten opzichte van niet-gebruikers was deze 1,5 (1,4-1,7) (tabel 1).

De onderzoekers bekeken de verschillen tussen een aantal subgroepen. In de vergelijking tussen diclofenac en niet-gebruikers was het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen hoger voor vrouwen dan voor mannen met een IRR van respectievelijk 1,9 (1,6-2,1) en 1,3 (1,2-1,5). Verder was bij patiënten met een initieel laag cardiovasculair risico in de vergelijking van diclofenac met niet-gebruik het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen significant meer verhoogd dan bij patiënten met een initieel hoog risico, met een IRR van 1,5 (1,4-1,7) ten opzichte van 1,1 (1,0-1,3). Het risico bij een hoge dosering (100 mg) van diclofenac bleek in geen enkele vergelijking significant te verschillen ten opzichte van een lage dosering (<100 mg). In beide gevallen was het risico verhoogd. Hetzelfde geldt voor leeftijd, het risico was voor elke leeftijdsgroep hoger, maar verschilde niet significant tussen de groepen.

In Denemarken is van de NSAID's alleen ibuprofen 200 mg zonder recept te koop. Volgens de onderzoekers zou zelfzorggebruik van ibuprofen de verschillen tussen de groepen moeten hebben verkleind. De gevonden verschillen kunnen hiermee volgens hen niet worden verklaard. Diclofenac was gedurende een periode van anderhalf jaar (2007-2008) zonder recept te koop in Denemarken. De resultaten van het onderzoek verschilden volgens de onderzoekers niet wanneer deze periode uit de resultaten werd weggelaten.

De onderzoekers concluderen dat zelfs bij kortdurend gebruik het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij diclofenac hoger is dan bij gebruik van naproxen, ibuprofen, paracetamol of ten opzichte van geen gebruik van NSAID's of paracetamol.¹

Tabel 1. 'Incidence rate ratio' (IRR) voor cardiovasculaire gebeurtenissen diclofenac vs. de andere groepen

Primaire uitkomstmaat	Afzonderlijke uitkomstmaten	IRR diclofenac vs. ibuprofen (95% BI)	IRR diclofenac vs. naproxen (95% BI)	IRR diclofenac vs. paracetamol (95% BI)	IRR diclofenac vs. niet-NSAID (95% BI)
-----------------------	-----------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	---	--

ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen		1,2 (1,1-1,3)	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,1-1,3)	1,5 (1,4-1,7)
	atriumfibrilleren	1,1 (1,0-1,3)	1,3 (1,0-1,7)	1,4 (1,2-1,6)	1,2 (1,1-1,4)
	herseneninfarct	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (0,8-1,8) NS	1,2 (1,0-1,5)	1,6 (1,3-2,0)
	hartfalen	1,1 (1,0-1,3)	1,5 (1,1-2,1)	1,2 (1,0-1,4)	1,7 (1,4-2,0)
	myocardinfarct	1,2 (1,1-1,4)	1,4 (1,0-1,8)	1,4 (1,2-1,7)	1,9 (1,6-2,2)
	overlijden door cardiovasculaire oorzaken	1,5 (1,2-1,8)	1,3 (0,9-1,9) NS	1,0 (0,8-1,2) NS	1,7 (1,4-2,1)

IRR: 'incidence rate ratio', NS: niet significant.

Beschouwing

Hoewel 'slechts' een retrospectief cohortonderzoek, zijn de resultaten relatief betrouwbaar te noemen, onder meer door de omvang en de methodologische kwaliteit van het onderzoek.

Het kortdurend gebruik van diclofenac blijkt in alle onderzochte vergelijkingen statistisch significant geassocieerd met ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Wanneer ongeveer 3.000 patiënten met diclofenac worden behandeld in plaats van ibuprofen treedt één extra cardiovasculaire gebeurtenis op. Ten opzichte van naproxen zijn dit ongeveer 2.700 patiënten voor één extra cardiovasculaire gebeurtenis. Ten opzichte van niet-gebruikers blijkt het risico bij diclofenac-gebruikers met een laag cardiovasculair uitgangsriscico zelfs meer verhoogd dan bij patiënten met een hoog uitgangsriscico. Door de observationele onderzoeksopzet kan causaliteit van de sterke associatie tussen het gebruik van diclofenac en het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen nog niet worden aangetoond, maar wel aannemelijk gemaakt.

Een beperking van dit onderzoek was dat de drie vergelijkingen (NSAID's onderling, diclofenac vs. paracetamol en diclofenac vs. niet-gebruikers) iets anders van opzet waren. In de vergelijking tussen diclofenac en paracetamol, en diclofenac en niet-gebruikers werd de controlegroep vooraf gematcht. Dit was niet het geval voor de vergelijking tussen de NSAID's waardoor niet geheel is uit te sluiten dat zorgverleners bijvoorbeeld bij patiënten met een hoger risicoprofiel (bv. patiënten met diabetes) minder vaak diclofenac voorschreven, hetgeen tot onderschatting zou hebben kunnen leiden. Bovendien wijken de patiëntkenmerken in de vergelijking diclofenac vs. paracetamol af van die in de vergelijking diclofenac vs. niet-gebruikers. Zo was de mediane leeftijd in de paracetamol-vergelijking hoger en waren er minder mannen ingesloten. Dit maakt de resultaten onderling niet goed vergelijkbaar, en kunnen er alleen conclusies worden getrokken over de directe vergelijking met diclofenac.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen werden in dit onderzoek uitgesloten. Bij patiënten die daarom ook acetylsalicylzuur gebruiken, zal het negatieve effect van de COX-2-remmers op tromboxaan A₂ waarschijnlijk worden tegengegaan. De conclusies uit dit onderzoek kunnen daarom niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

In Nederland geldt voor diclofenac, evenals de selectieve COX-2-remmers een contra-indicatie bij cardiovasculaire aandoeningen, zoals angina pectoris, een doorgemaakt myocardinfarct, TIA of herseneninfarct. Ibuprofen is voor patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken geen alternatief omdat ibuprofen en in mindere mate naproxen een interactie geeft met acetylsalicylzuur en het antitrombotisch effect van acetylsalicylzuur doet afnemen. De interactie wordt in Nederland alleen klinisch relevant geacht voor ibuprofen (en het hier niet besproken indometacine).³⁵⁶

De NHG-Standaard Pijn uit 2018 houdt, gebaseerd op een meta-analyse uit 2013⁷, ook rekening met gastro-intestinale complicaties bij het maken van een keuze voor een NSAID. Uit deze meta-analyse wordt uit indirecte vergelijkingen geschat dat ibuprofen en naproxen zes gastro-intestinale complicaties per 1.000 gebruikers meer geven dan bij placebo. Voor diclofenac is dit twee complicaties per 1.000 gebruikers. In dezelfde richtlijn wordt echter huisartsen ook aangeraden bij patiënten met

maagklachten alle NSAID's te combineren met protonpompremmers om complicaties te voorkomen, zeker als zij bekend zijn met een maag- of duodenum ulcus.⁸

In Nederland is diclofenac als tablet van 12,5 mg als zelfzorgproduct in de apotheek en drogist te koop. De sterke associatie van diclofenac met voor het eerst optreden van een cardiovasculaire ziekte binnen een termijn van slechts 30 dagen, zoals blijkt uit het besproken onderzoek, zou een goede reden zijn de vrije verkoop te staken. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft eerder dit jaar een nieuwsbericht gepubliceerd waarin wordt aangegeven dat op grond van het hier beschreven onderzoek diclofenac 'de volledige aandacht' blijft houden. Bij het CBG wordt overwogen of de bijsluiter van diclofenac moet worden aangepast en of er aanleiding bestaat de vrije verkoop van bepaalde NSAID's te heroverwegen.⁹

Tabel 2. Aantal gebruikers diclofenac, ibuprofen, naproxen (excl. combinatiepreparaten en zelfzorg) in Nederland¹⁰

	Aantal gebruikers 2015	Aantal gebruikers 2016	Aantal gebruikers 2017
diclofenac	1.202.000	1.156.000	1.097.000
ibuprofen	517.000	512.770	478.050
naproxen	620.630	673.250	699.350

Literatuurreferenties

1. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018;362:k3426.
2. EMEA statement following withdrawal of Vioxx (rofecoxib) Doc. Ref. EMEA/97949/2004. Via: www.ema.europa.eu/documents/press-release/emea-statement-following-withdrawal-vioxx_en.pdf
3. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2018. Via: [KNMP Kennisbank](#).
4. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 13th edition. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. New York: Mc Graw Hill Medical, 2018.
5. Commentaren Medicatiebewaking 2017/2018. Houten: Stichting Health Base, augustus 2017.
6. Vollaard EJ, Kramers C, Brouwers JRB. Interactie NSAID's en acetylsalicylzuur genegeerd. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158: A7893.
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769-79.
8. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn 2018. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>
9. Nieuwsbericht CBG. Diclofenac blijft de aandacht houden van het CBG. 7 september 2018. Via: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2018/09/07/diclofenac-blijft-de-aandacht-houden-van-het-cbg>
10. GIPdatabank. College voor Zorgverzekeringen. Via: www.gipdatabank.nl

Gerelateerde artikelen

- [NSAID's bij kinderen](#)
24-06-2018 | dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens
- [Medicatieafhankelijke hoofdpijn](#)
18-03-2011 | drs K.R. van Deventer
- [I. Pandemische influenzavaccins en neuraminidaseremmers: werkzaamheid en bijwerkingen](#)
18-11-2010 | dr D. Bijl
- [Antipyretische analgetica bij kinderen](#)

28-09-1983

- [Antireumatica](#)
12-09-1980
- [Analgetica \(4\)](#)
24-10-1969

Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>