

Indicatie

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma zoals reumatoïde artritis, artrose inclusief spondyloartrose.(1,2)

Diclofenac is ook geregistreerd voor:

- Periarthritis humeroscapularis;
- Acute jichtaanval;
- Nierkoliek en galsteenkoliëk;
- De injectie kan ook worden toegepast als intraveneuze infusie bij intramurale behandeling van matige tot hevige postoperatieve pijn.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Diclofenac wordt door Ephor als mogelijk middel van voorkeur geadviseerd voor de kortdurende behandeling van reumatoïde artritis en artrose, vergelijkbaar met **celecoxib**, **etoricoxib**, **ibuprofen**, **nabumeton** en **naproxen**.(3)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is altijd een maagbeschermer geïndiceerd.

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn extra gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire complicaties en nierfunctiestoornissen.

Dosering: geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 2-3 dd 50 mg; voor de retard tablet 1dd 75 mg. Onderhoudsdosering 75-100 mg per dag in 2-3 doses; voor de retardtablet 1dd 75-100 mg.

Gebruiksgemak: de maagpersistente tabletten van 25 en 50 mg mogen worden fijngemalen, de retard tabletten van 75 en 100 mg mogen door midden worden gebroken. Er zijn ook omhulde tabletten van 12,5 en 25 mg, zetabletten van 25, 50 en 100 mg en een injectievorm (25mg/ml).

Stoppen van de medicatie: diclofenac moet zo snel als kan worden gestopt. Diclofenac kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik diclofenac niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

Ervaring: er zijn een groot aantal (>1000) ouderen in actief gecontroleerde RCTs bestudeerd.(6-9)

Effectiviteit:

Er zijn bij ouderen geen placebo gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met diclofenac voor systemisch gebruik. Bij ouderen zijn 4 actief gecontroleerde studies uitgevoerd, waaruit geen verschil in effectiviteit bleek met andere NSAIDs.(6-9)

Bijwerkingen:

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals zweren, bloedingen en dyspepsie. Hemolytische anemie komt zelden voor, maar wel voornamelijk bij oudere personen. Risicofactoren voor het optreden van een cardiovasculaire bijwerking zijn o.a. ouderdom, mannelijke geslacht, hypertensie, diabetes mellitus, hyperlipidemie en roken.

Interactiepotentieel: diclofenac heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (>65 jaar) bedraagt 3,5 uur en 3,9 uur bij jongere volwassenen. Er wordt geen accumulatie verwacht.

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons bekend. In verband met grotere gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 2-3 dd 50 mg; voor de retard tablet 1dd 75 mg.

Onderhoudsdosering 75-100 mg per dag in 2-3 doses; voor de retardtablet 1dd 75-100 mg.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Voorzichtig toepassen bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. diclofenac is gecontra-indiceerd bij een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van nierfunctie uit te voeren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Wees voorzichtig bij een mild tot matig verminderde leverfunctie, diclofenac is gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van leverfunctie uit te voeren. Indien een gestoorde leverfunctie blijft bestaan of verslechtert, de behandeling met diclofenac staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Oraal: 2-3 keer per dag; tablet met gereguleerde afgifte 1-2 keer per dag

Rectaal: 2-3 keer per dag

Toedieningsvormen:

Maagsapresistente tablet (Na-zout): 25 en 50 mg

Tablet met gereguleerde afgifte (Na-zout): 75 en 100 mg
Omhulde tabletten: 12,5 en 25 mg
Zetpillen (Na-zout): 25, 50 en 100 mg
Injectie vorm: 25mg/ml

Fijnmalen: alleen gewone tablet; tablet mga mag doormiddel gebroken worden

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Diclofenac moet zo snel als kan worden gestopt. Diclofenac kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik diclofenac niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

Gebruik geen diclofenac bij matige tot ernstige hypertensie (kan verergering van hypertensie geven) of bij hartfalen (kan verergering van hartfalen geven).(5)

Gebruik geen diclofenac bij eGFR < 30 ml/min/1.73 m² (risico op verslechtering van de nierfunctie).(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor de behandeling van osteoarthritis of reumatische arthritis met diclofenac is een groot aantal oude patiënten (n=2086) bestudeerd in 4 verschillende RCTs.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 69.311 mannen en 76.050 vrouwen.

≥75 jaar: 29.330 mannen en 44.951 vrouwen.

Diclofenac is sinds 1974 in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo gecontroleerde studies

Er zijn voor systemisch diclofenac geen placebo gecontroleerde studies gevonden bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies bij ouderen

In een multicenter dubbel-blinde RCT werden patiënten met artrose en reumatoïde arthritis (n=2446; gemiddelde leeftijd 70±5 jaar; 82% vrouw) gedurende 6 maanden behandeld met een combinatie van 75 mg diclofenac 2x daags plus 20 mg omeprazol 1x daags (n=1227) of met 200 mg celecoxib 2x daags (n=1219). De patiënten beoordeelden de artrose bij aanvang van het onderzoek met een 3,2 ±0,7. Na de behandeling was de score 2,4 ±0,8 in de diclofenac groep en 2,5 ±0,8 in de celecoxib-groep. Er was na 6 maanden geen significant verschil met baseline en niet tussen de verschillende

behandelingen. Beide behandelingen werden na 6 maanden door 55% van de patiënten als goed tot erg goed beoordeeld.(6)

In een dubbel-blinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar het effect van diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) vergeleken met 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) bij patiënten met artrose (gemiddelde leeftijd 71±7 jaar; 68% vrouw). De globale beoordeling van de artrose aan het begin van de studie scoorde goed of erg goed bij 63±14 met diclofenac en 53±11 met celecoxib. Aan het eind van de studie was dit respectievelijk 164±36 en 163±36 (p=0,51). De score van de arts gaf een vergelijkbaar beeld. De beoordeling van pijn met de Visueel Analoge schaal (VAS, 100 punten is maximale pijn) was vergelijkbaar: 50 aan het begin en na 4 weken een daling tot rond de 40, die verder stationair bleef (p≥0,05). In de eerste 4 weken van de behandeling was de verlichting van de pijn in de gewrichten vergelijkbaar voor beide middelen die verder stationair bleef. Er was geen significant effect op het lopen en de buigzaamheid van de gewrichten.(7)

In een multicenter RCT studie werden patiënten met gemiddelde tot ernstige artrose (n=335, gemiddelde leeftijd 72 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken behandeld met 10-150 mg per dag diclofenac (n=164) of 1000 tot 2000 mg per dag nabumeton (n=163). Aan het eind van de behandelperiode kregen 66% van de patiënten met diclofenac de maximale dosis en met nabumeton 46%. Op de Physicians Global Assessment scale en de Patients Global Assessment Scale was er voor beide groepen een vergelijkbare verbetering van 75-80%. De 10 cm VAS pijnscore gaf een verbetering van 3,7±0,2 cm voor diclofenac en 3,1±0,2 cm voor nabumeton. Beperking van beweging verbeterde in 50% met diclofenac en in 45% met nabumeton (niet statistisch significant). Diclofenac en nabumeton verschillen niet qua effectiviteit.(8)

In een open-label, multicenter RCT werd de effectiviteit bij ouderen (≥65 jaar) gedurende 3 maanden vergeleken van diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) bij patiënten met osteoartritis of reumatische artritis. Artsen beoordeelden dat 43% van alle behandelingen een verbetering tot gevolg had. Patiënten beoordeelden dat nabumeton effectiever was (p=0,003). De gemiddelde verbetering in het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren was voor diclofenac 13%, nabumeton 15%, naproxen 19%, ibuprofen 18% en voor piroxicam 9,5%. Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering van het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor diclofenac 7%, nabumeton 14%, naproxen 15%, ibuprofen 17% en piroxicam <1%.(9)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Voor artrose was de effectiviteit van alle gebruikte middelen even groot voor ouderen in vergelijking met jongere volwassenen (oordeel arts), voor reumatoïde artritis was de

effectiviteit voor ibuprofen en piroxicam beter bij ouderen in vergelijking met jongere volwassenen.(9)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij ouderen (>75 jaar) vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. (Vigilyze database)

In een case-controle studie, werd het gebruik van verschillende NSAID's gedurende 3 maanden voorafgaande aan ziekenhuisopname met een gastro-intestinale bloeding (n=1144) vergeleken met 2 controles (in het ziekenhuis opgenomen met een andere aandoening n=1126 en buiten het ziekenhuis n=989) van dezelfde leeftijd (verdeling: 34% 60-69 jaar, 40% 70-79 jaar en 25% 80 jaar) en sexe (55% man).

De kans op een maagbloeding was verhoogd na gebruik van alle NSAIDs, voor diclofenac was de odds ratio 4,2 (CI 2,6-6,8). In vergelijking met de andere NSAIDs was het risico het laagst is (al dan niet significant) voor ibuprofen en diclofenac.(10)

De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen werd bestudeerd in een prospectieve RCT waarbij patiënten met artrose (72%) of reumatoïde artritis (28%) gedurende gemiddeld 18 maanden werden behandeld met 150 mg dd diclofenac (n=17.412) of 60-90 mg dd etoricoxib (n=17.289). Gemiddelde leeftijd in beide groepen was 63 jaar (59% <65 jaar, 30% 65-75 jaar en 11% ≥75 jaar), waarvan 74% vrouw. Met diclofenac waren bij 0,38% gastro-intestinale bijwerkingen, en bij 0,32% met etoricoxib. Bloedingen waren de meest voorkomende bijwerkingen 0,23% tov 0,19% (uitgedrukt tov 100 patiëntjaren). De hazard ratio (diclofenac t.o.v. etoricoxib) was 1,19 (95% CI 0,89-1,58). Significante risico factoren waren het eerder doormaken van een gastro-intestinale bijwerking (HR 4,06; 95% CI, 2,93-5,62) en leeftijd ≥65 jaar (HR 1,98; 95% CI, 1,45-2,71).(11)

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCTs waarin ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) werden behandeld met 100-150 mg diclofenac (n=2334; leeftijd 72±0,1 jaar; 75% vrouw) bleek dat 24% van de patiënten een gastro-intestinale bijwerking had; de meest voorkomende bijwerkingen waren buikpijn, dyspepsie, diarree, constipatie en flatulentie. Bij 12% was de bijwerking gemiddeld tot ernstig en in 4,9% was dit aanleiding om te stoppen met de medicatie.(12)

In een dubbelblinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar de bijwerkingen van diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) vergeleken met bij celecoxib 1x200 mg daags (n=473) bij patiënten met artritis (gemiddelde leeftijd 71±7 jaar; 68% vrouw). De meest frequente reden voor stoppen met de medicatie waren gastro-intestinale bijwerkingen. De meest gemelde bijwerking was buikpijn (14 en 12%), dyspepsie (11 en 12%), diarree (9 en 10%), gewrichtspijn (beide 8%), flatulentie (beide 7%), misselijkheid (7 en 6%), bovenste luchtweg infectie (7 en 8%), hoofdpijn (6 en 4%) en blaasontsteking (6 en 5%).(7)

In een multicenter RCT studie werden patiënten met gemiddelde tot ernstige artrose (n=335, gemiddelde leeftijd 72 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken behandeld met 100-150 mg per dag diclofenac (n=164) of 1000-2000 mg per dag nabumeton (n=163). Bijwerkingen werden gerapporteerd bij 33% met diclofenac en 31% met nabumeton. De meeste bijwerkingen waren maag/darm gerelateerd. Een ernstige bijwerking werd gemeld bij 19% met diclofenac en 17% met nabumeton. Het percentage dat stopte vanwege bijwerkingen was 14% met diclofenac en 9% met nabumeton. In de diclofenac groep was in 3,7% van de gevallen Het ASAT/ALAT niveau van in 3,7% van de diclofenac groep $\geq 2x$ verhoogd ten opzichte van de normale bovengrens.(8)

In een open-label, multicenter RCT werd de veiligheid van diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag). gedurende 3 maanden vergeleken bij ouderen (≥ 65 jaar) met artrose en reumatische artritis. Vooral bij hogere doseringen diclofenac (>200 mg) en ibuprofen >2400 mg) werd significant meer buikpijn gemeld in vergelijking met nabumeton, resp. 13%, 8,5% en 4% ($P<0,05$). Diclofenac was geassocieerd met een grotere incidentie van verhoogde leverenzymwaarden, diclofenac 3,3%; nabumeton 0,4%; naproxen en ibuprofen 0% en piroxicam 0,8% ($p<0,04$). Diarree kwam bij nabumeton vaker voor dan bij ibuprofen, resp. 6,6% en 0,9% ($p<0,02$). 1 nabumeton behandelde patiënt ontwikkelde een ulcus, 1 patiënt met ibuprofen en 1 imet naproxen. Een vergelijkbaar percentage stopte de studie in verband met bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling (diclofenac 4,1%; nabumeton 5%; naproxen 4,7%; ibuprofen 4,7%; piroxicam 5,6%).(9)

Data van verschillende studies werden geanalyseerd voor het optreden van GI-bijwerkingen. Een vergelijking werd gemaakt tussen 20 mg piroxicam (n=906; gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 294; 69% vrouw), 7,5 mg meloxicam (n=893, gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 299; 70% vrouw), 15 mg meloxicam (n=3282; gemiddelde leeftijd 57 jaar; >65 jaar 1080; 64% vrouw), 100 mg diclofenac sr (n=324; gemiddelde leeftijd 66 jaar; >65 jaar 179; 69% vrouw) en 750-1000 mg naproxen (n=243; gemiddelde leeftijd 56 jaar; >65 jaar 65; % vrouw 71%). Er was een grotere incidentie ernstige GI-bijwerkingen (perforaties, ulcerera en bloedingen) bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van ≤ 65 jaar.

Het percentage ernstige GI-bijwerkingen was significant lager voor meloxicam 7,5 mg (1,7%), 15 mg (1,7%) dan voor piroxicam (4,9%), diclofenac (4,9%) en naproxen (7,8%). Voor ouderen >65 jaar was de incidentie PUBs respectievelijk 0% (meloxicam 7,5mg), 0,5% (meloxicam 15 mg), 1,7% (piroxicam), 1,1% (diclofenac) en 4,6% (naproxen).(13)

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

Zowel een gerandomiseerde klinische studie als een cohortstudie concluderen dat het risico op klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen significant verhoogd is bij gebruik van diclofenac plus een maagbeschermer ten opzichte van celecoxib alleen.(6,14)

In een prospectief, multicenter, internationale, dubbel-blinde RCT werden patiënten met artritis (n=2446; gemiddelde leeftijd 70 ± 5 jaar; 82% vrouw) gedurende 6 maanden behandeld met 200 mg celecoxib 2x daags (n=1219) of met een combinatie van 75 mg diclofenac 2x daags plus 20 mg omeprazol 1x daags (n=1227). In de diclofenac groep

hadden 52 patiënten (4,2%) klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen (o.a. buikpijn, dyspepsie, misselijkheid en diarree) tegen 8 patiënten (0,66%) in de celecoxib groep. Rekening houdend met een voorgeschiedenis van zweren in de twaalfvingerige darm was de hazard ratio voor de incidentie van klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen hoger voor diclofenac (HR=6,27) dan voor celecoxib. Bloedarmoede werd waargenomen bij 23 patiënten in de celecoxib groep (1,9%) en bij 76 patiënten in de diclofenac groep (6,4%). Het relatieve risico op bloedarmoede was 3,22 (95% CI 2,04-5,07) voor diclofenac ten opzichte van celecoxib. Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 65 patiënten met celecoxib groep (5,4%) en bij 66 patiënten met diclofenac groep (5,4%).(6)

In een observationele database cohort studie in Ontario Canada onder 1,3 MLN patiënten ouder dan 66 jaar werd bestudeerd in hoeverre het gebruik van NSAIDs en COX2-remmers was geassocieerd met ziekenhuisopname door een bloeding in de bovenste gastro-intestinale tractus. Cohorten van ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) die NSAIDs hadden gebruikt (n=5391; 59% vrouw), diclofenac plus misoprostol (n=5087; 62% vrouw), rofecoxib (n=14.583; 73% vrouw) of celecoxib (n=18.908; 70% vrouw) werden vergeleken met een random controlegroep (n=100.000; 55% vrouw). In vergelijking met de controlegroep en gecorrigeerd voor mogelijke co-variabelen was er een significant hoger risico op ziekenhuisopname in verband met een bloeding in de bovenste GI tractus voor gebruikers van niet selectieve NSAIDs (ARR 4,0; 95% CI 2,3-6,9); diclofenac plus misoprostol (ARR 3,0; 95% CI 1,7-5,6) en rofecoxib (ARR 1,9; 95% CI 1,3-2,8), maar niet voor celecoxib (ARR 1,0; 95% CI 0,7-1,6). Analyse met vergelijkbare cohorts qua sexe en leeftijd, aparte analyse van mannen en vrouwen, en analyse met weglating van patiënten met een geschiedenis van bloeding aan de bovenste GI tract gaf hetzelfde resultaat.(14)

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

In 3 verschillende grote multinationale studies werden patiënten met artrose en reumatoïde artritis behandeld met 150 mg diclofenac (n=16438) of 60/90 mg etoricoxib (n=16819). In totaal waren 34.701 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 63,2 ±8,5 jaar; 74,2% vrouw; 72% artrose en 28% reumatoïde artritis). De gemiddelde behandelingsduur was 18 maanden (±12). Bij diclofenac werd de behandeling bij 8,6% gestaakt in verband met een gastro-intestinale bijwerking en voor etoricoxib was dit 4,7% (60 mg) en 6,7% (90 mg).(15)

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCTs waarin ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) werden behandeld met 100-150 mg diclofenac (n=2334; leeftijd 72±0,1 jaar; 75% vrouw) bleek dat 24% van de patiënten een gastro-intestinale bijwerking had. In 4,9% van de gevallen was dit aanleiding om te stoppen met de medicatie.(12)

In een dubbelblinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar de bijwerkingen van diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) vergeleken met 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) bij patiënten met artritis (gemiddelde leeftijd 71±7 jaar; 68% vrouw). De behandeling werd gestopt bij 31% met diclofenac en 27% met celecoxib. De meest frequente reden voor stoppen met de medicatie waren gastro-intestinale bijwerkingen.(7)

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een database cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs en coxibs gerelateerd was aan een verhoogd cardiovasculair risico. In de groep die werd behandeld met diclofenac (n=2673; gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 81% vrouw) was de kans op ziekenhuisopname met een myocardinfarct verhoogd (RR 1.43; 95% CI 1.01–2.03), terwijl de kans op ziekenhuisopname met een beroerte niet was verhoogd (RR 0.98; 95% CI 0.75–1.29). In vergelijking met de andere onderzochte medicijnen (oa. celecoxib, ibuprofen en naproxen) was het risico voor diclofenac het hoogste. Het risico op een myocardinfarct was vooral verhoogd in de eerste 60 dagen van het gebruik.(16) In een vervolgstudie van dezelfde groep werd het risico van verschillende NSAIDs en COX2 remmers of cardiovasculaire bijwerkingen (myocardinfarct, beroerte, congestief hartfalen, en cardiovasculaire dood) bestudeerd. Voor diclofenac werden 4141 nieuwe gebruikers geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd 78±7 jaar; 85% vrouw). De controlegroep bestond uit 46558 personen met een gemiddelde leeftijd van 80±7 jaar, 86% vrouw. Voor diclofenac was de kans op een cardiovasculaire bijwerking niet verhoogd ten opzichte van de controle (AHR 0,91; 95% CI 0,74-1,13). Van de andere onderzochte middelen (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofen, naproxen) was alleen het risico voor rofecoxib verhoogd (AHR 1,22; 95% CI 1,14-1,3).(17)

Boven de 80 jaar gaven vooral rofecoxib en ibuprofen een verhoogde kans op cardiovasculaire bijwerkingen. Indien er een eerder doorgemaakt myocardinfarct bestond, dan verhoogt het gebruik van rofecoxib de kans op een cardiovasculaire bijwerking, voor ibuprofen is er ook een verhoging, maar niet significant. Celecoxib verlaagt de kans en ook diclofenac, maar deze laatste is niet significant. Naproxen geeft een verlaging van de kans op cardiovasculaire bijwerkingen in geval van chronische obstructieve longziekte.(17)

In een dubbel-blinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar de bijwerkingen van diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) vergeleken met 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) bij patiënten met artritis (gemiddelde leeftijd 71 ±7 jaar; 68% vrouw). Het percentage cardiovasculaire bijwerkingen was 6,2% met diclofenac, waarvan 1,4% volgens de auteurs was gerelateerd aan de medicatie. Voor celecoxib was dit 4,8%, waarvan 0,2% gerelateerd aan de medicatie.(7)

De gegevens van 3 verschillende grote multinationale studies werden geanalyseerd om de cardiovasculaire bijwerkingen van 150 mg diclofenac (n=16438) en 60 of 90 mg etoricoxib (n=16819) in kaart te brengen. In totaal waren 34701 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 63,2 ±8,5 jaar; 74,2% vrouw; 72% artrose en 28% reumatoïde artritis). De gemiddelde behandelingsduur was 18 maanden (±12). Het aantal dodelijke gevallen door trombose, embolie, beroerte, sudden death, was gelijk in beide behandelingsgroepen (n=86; 0,5%).(15)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder diclofenac, werd onderzocht bij ouderen in 5 verschillende Europese landen in een nested case-controle studie. Een selectie werd gemaakt van nieuwe gebruikers van NSAID's (14 dagen; n=7.680.181). Hierbinnen werd een selectie gemaakt van ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (cases, n=92.163; gemiddelde leeftijd 77±11 jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd (n=8.246.403;

gemiddelde leeftijd 76±10 jaar; 55% vrouw). Vergeleken met de controles hadden de cases vaker co-morbiditeit (vnl. hartziekten, resp. 9,1% en 2,5%) en kregen vaker co-medicatie (anti-coagulantia, hartglycosiden, nitraten en CYP450-2C9 remmers).

Het risico van ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen of herhaald hartfalen bij NSAID gebruik ten opzichte van enig NSAID gebruik in het verleden was: indometacine (1^e hartfalen OR 1,52; 1,31-1,77; herhaald hartfalen: 1,58; 0,55-4,51); piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk: 1,90; 1,01-3,59; diclofenac (OR 1,21; 1,16-1,26; respectievelijk: 1,14; 0,91-1,42), naproxen (OR 1,19; 1,08-1,31; respectievelijk: 0,87; 0,32-2,38), nabumeton (OR 1,07; 0,81-1,43; respectievelijk: 11,14 (0,67-184,24); meloxicam (OR 0,99; 0,91-1,09; respectievelijk: 0,95; 0,43-2,07) en celecoxib (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06).

Piroxicam had het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van herhaald hartfalen en ook een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(18)

Het mogelijke verband tussen het gebruik van NSAIDs en het risico op een beroerte werd onderzocht in een bevolkingsonderzoek bij 7636 personen. Aan het begin van de studie was de gemiddelde leeftijd 70±9,6 jaar; 61% was vrouw, 61% was roker of had ooit gerookt, 10% had diabetes. Voor gebruikers van niet-selectieve NSAIDs was het risico op een beroerte verhoogd (HR 1,72; 95% CI 1,22-5,95) en ook voor gebruikers van COX2 selectieve NSAIDs (HR 2,75; 95% CI 1,28-5,95), maar het risico was niet verhoogd voor gebruikers van COX1 selectieve NSAIDs (HR 1,1; 95% CI 0,41-2,97). De kans op een herseninfarct was 1,68 (1,05-2,69) voor niet-selectieve NSAIDs en voor COX2-selectieve NSAIDs 4,54 (2,06-9,98). Gebruik van naproxen (HR, 2.63; 95% CI, 1.47-4.72) en rofecoxib (HR, 3.38; 95% CI, 1.48-7.74) was geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte. Voor diclofenac (HR 1,6; 95% CI 1,0-2,57), ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]) en celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) was er een verhoogd risico (>1), maar dit was niet significant.(19)

Samenvatting cardiovasculair risico:

Gebruik van diclofenac geeft geen verhoogde kans op een beroerte. De kans op ziekenhuisopname dooreen myocardinfarct is verhoogd (RR 1.43; 95% CI 1.01-2.03), maar op een cardiovasculaire bijwerking niet (AHR 0,91; 95% CI 0,74-1,13).

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals zweren, bloedingen en dyspepsie. Hemolytische anemie komt zelden voor, maar wel voornamelijk bij oudere personen. Risicofactoren voor een trombose-gerelateerde cardiovasculaire bijwerking is leeftijd boven de 75 jaar.

De incidentie van trombose in de gehele populatie voor de leeftijd 65-69 jaar is 0,18% en tussen 85-89 jaar is dit 0,3%.(20)

Acuut nierfalen komt bij ouderen (>65 jaar) relatief vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. (Vigilyze database)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Zeer zelden (< 0,01%) obstipatie, wazig zien, visusstoornissen, diplopie.

Delier

Zeer zelden (< 0,01%) desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen.

Duizeligheid

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Nee.

Sedatieve effecten

Zelden (0,01-0,1%) slaperigheid.

Orthostatische effecten.

Zelden (0,01-0,1%) hypotensie.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, buikkrampen, flatulentie, anorexie. Zelden (0,01-0,1%) gastritis, gastro-intestinale bloeding, hematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie).

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (0,1-1%) (met name bij langdurig gebruik van hoge doses): palpitaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.

Zeer zelden (< 0,01%) CVA, hypertensie, vasculitis.

Bij gebruik van diclofenac neemt de kans op arteriële trombose toe, met name bij hoge dosering (150 mg/dag) en bij langdurige behandeling. Vochtretentie en oedeemvorming zijn gemeld. Voor ouderen boven de 75 jaar is de incidentie van een trombose-gerelateerde cardiovasculaire bijwerking verhoogd. Er is geen verhoogde kans op een beroerte.(15)

Cognitie

Zeer zelden (< 0,01%) geheugenstoornissen.

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia kan een toegenomen bloedingsrisico optreden. Nauwlettende monitoring wordt aanbevolen.

Bij gelijktijdig gebruik met SSRI's, trombocytenuitremmers zoals acetylsalicylzuur en vitamine K-antagonisten en orale corticosteroïden kunnen gastro-intestinale bijwerkingen potentiëren (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig).

Colestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom diclofenac ten minste 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na toediening van colestyramine/colestipol innemen.

Combinatie met CYP2C9 remmers (zoals fluconazol, amiodaron en voriconazol) kan hogere plasmaspiegels van diclofenac geven.

Bij combinatie met CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, kan de plasmaconcentratie van diclofenac dalen.

Bij gelijktijdig gebruik van chinolonen is er meer kans op convulsies.

Diclofenac kan de plasmaspiegel van lithium, digoxine en methotrexaat verhogen.

Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan leiden tot een verhoogd plasmakaliumgehalte; regelmatige controle van de kaliumspiegel is aangewezen.

NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen (diuretica, β -blokkers, RAAS-remmers) verminderen. Controleer daarom vooral bij ouderen periodiek de bloeddruk.

Vooraf bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door de combinatie met diuretica of RAAS-remmers de nierfunctie (verder) achteruit gaan.

Diclofenac kan de nefrotoxiciteit van ciclosporine doen toenemen, ciclosporine kan de plasmaconcentratie van diclofenac met 100% verhogen; verlaag bij combinatie de dosering van diclofenac.

Bij combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen wordt controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen; hyper- en hypoglykemische effecten zijn gemeld.

Controleer bij combinatie de fenytoïneplasmaconcentratie, een stijging wordt verwacht.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum (actief of in de voorgeschiedenis), maag-darmbloedingen (actief of in de voorgeschiedenis), maag-darmperforatie, gastritis;
- actieve colitis ulcerosa of M Crohn; proctitis (zetpil);
- actieve bloedingen of bloedingsstoornissen;
- bloeddyscrasieën, zowel actief als in de voorgeschiedenis;
- beenmergdepressie;
- aangetoond congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV), ischemische hartziekten (zoals angina pectoris), perifere arterieel vaatlijden, cerebrovasculaire bloedingen of andere cerebrovasculaire aandoeningen;
- ernstige lever- of nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min);

- overgevoeligheid voor sulfiet in de voorgeschiedenis;
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's. Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rinitis, zwelling van de neusmucosa (bv. neuspoliepen), chronisch obstructieve longaandoeningen of een chronische infectie van de luchtwegen (in het bijzonder wanneer gerelateerd aan allergische rinitis-achtige symptomen) komen reacties op NSAID's, zoals astma-exacerbaties (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom worden speciale voorzorgen geadviseerd bij deze patiënten (gereedheid bij noodgeval). De dosering dient bij deze risicogroepen insluitend plaats te vinden.
- NSAID's kunnen de trombocytenuitstrooming remmen en de bloedingstijd verlengen; Het gebruik kort vóór of tijdens een operatie wordt ontraden.

Farmacokinetiek

Diclofenac is een NSAID (niet-steroidale, anti-inflammatoire drug; prostaglandine-synthetase remmer) met ontstekingsremmende en analgetische werking.

De halfwaardetijd van diclofenac bedraagt 1-2 uur.(2,4)

Diclofenac wordt in de lever via CYP2C9 omgezet in meerdere metabolieten, waarvan er 2 actief zijn (minder actief dan diclofenac zelf). Meer dan 99% van diclofenac wordt reversibel gebonden aan plasma albumine. Het wordt voor circa 60% uitgescheiden via de nieren (1% in onveranderde vorm) en voor het overige deel via de gal met de feces. De plasmaconcentratie van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar blijkt ingeval van nierinsufficiëntie toe te nemen (tot 4 maal). Daar staat tegenover dat de metabolieten voor een groot deel farmacologisch weinig actief zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door een extra klaring via de gal. De eliminatie verschilde na de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Farmacokinetische parameters van 1 dosis van 50 mg diclofenac werd bestudeerd bij jonge volwassen vrouwen (n=8; leeftijd <22 jaar) en oudere vrouwen (n=8; leeftijd >62 jaar). De plasma concentratie/tijd profielen, relatieve bio-beschikbaarheid en uitscheiding via de urine waren vergelijkbaar tussen de twee groepen.(21)

In oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) met artrose was de gemiddelde maximale plasma concentratie en AUC van diclofenac respectievelijk 4x en 2x verhoogd ten opzichte van jongere volwassenen (gemiddelde leeftijd 47 jaar) met artrose. Ook de eliminatiehalfwaardetijd was verlengd.(22)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van 75 mg diclofenac 2x daags werd na 15 dagen onderzocht bij 12 volwassenen (gemiddelde leeftijd 32±5 jaar; 50% vrouw) en 12 ouderen (gemiddelde leeftijd 68±2 jaar; 25% vrouw). De AUC was groter bij volwassenen (3,2±1,0 mg*h/L) dan bij ouderen (2,4±0,4 mg*h/L). De eliminatiehalfwaardetijd op dag 15 was 3,9±4,4 bij volwassenen en 3,5±3,3 uur bij ouderen.(23)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Er ontstaat geen accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(4)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. Na eerste leverpassage is 50% van de geabsorbeerde dosis systemisch beschikbaar.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij ouderen of patiënten met leverinsufficiëntie of lichte tot matige nierinsufficiëntie is een aanpassing van de dosering niet nodig omdat de farmacokinetiek niet in klinisch relevante mate wordt gewijzigd. Niettemin moeten ouderen of patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie nauwkeurig worden gecontroleerd.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [diclofenac](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [diclofenac](#).
3. Ephorrapport [NSAIDs](#).
4. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
5. [STOP criteria](#).
6. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Curr Med Res Opin.* 2012 Sep;28(9):1537-45.
7. Dahlberg LE, Holme I, Høye K et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;38(2):133-43.
8. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R et al. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:310-314.
9. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993 August 9;95(2A):19S-27S.
10. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:1075-1078.
11. Laine L, Curtis SP, Langman M et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1517-25.
12. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1359-66.

13. Distel M, Mueller C, Bluhmki E and Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J of Rheumatology* 1996; 35 (suppl 1): 68-77.
14. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC en Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 325: 1-6.
15. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
16. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H en Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs. High risk subgroups and time course of risk. *Arthritis & Rheumatism* 2006 May; 54 (5): 1378-1389.
17. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
18. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: 14857-14868.
19. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Int Med.* 2008 Jun;168(11):1219-24.
20. Kniffin WD, Baron JA, Barret J, Birkmeyer JD en Anderson FA. The Epidemiology of Diagnosed Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in the Elderly. *Arch. Intern. Med.* 1994 154(8): 861-866.
21. Willis JV, Kendall MJ. Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. *Scand J Rheumatol [abstract]* 1978; Suppl. 22: 36-41.
22. Borghi C, Del Como C, Palummeri E, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of diclofenac: elderly vs non elderly arthritic patients [abstract 270]. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59 Suppl. 5:10 I.
23. Brenner SS, Herrlinger CH, Dilger K, Mürdter TE, Hofman U, Marx C and Klotz U. Influence of Age and Cytochrome P450 2C9 Genotype on the Steady-State Disposition of Diclofenac and Celecoxib. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42(3): 283-292.