

Indicatie

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

Etoricoxib is ook geregistreerd voor:

- Symptomatische verlichting van de pijn en verschijnselen van ontsteking bij acute jichtartritis;
- Kortdurende behandeling van matige pijn na tandheelkundige ingrepen.

Deze laatste twee indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Etoricoxib wordt door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van artrose en reumatoïde artritis (RA), omdat er inmiddels voldoende gegevens bij ouderen zijn gepubliceerd en de effectiviteit en bijwerkingen vergelijkbaar zijn met andere NSAIDs (**celecoxib**, **diclofenac**, **ibuprofen**, **nabumeton** en **naproxen**). Dit advies wijkt af van het eerdere rapport van Ephor.(3)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is bij ouderen 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: er is geen dosisaanpassing op grond van leeftijd nodig. Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Artrose: 30 mg 1x/dag, zo nodig verhogen naar maximaal 60 mg 1x/dag

Reumatoïde artritis en spondylitis: 60 mg 1x/dag. Bij onvoldoende effect tijdelijk verhogen tot 90 mg 1x/dag; titreer weer omlaag naar 60 mg zodra de patiënt klinisch stabiel is.

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie 1x per dag 30, 60 of 90 mg.

De filmomhulde tabletten mogen niet worden fijngemalen.

Stoppen van de medicatie: etoricoxib moet zo snel als mogelijk worden gestopt.

Etoricoxib kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4) Gebruik etoricoxib niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5) Ook in de 14-28 dagen na het stoppen van het gebruik bestaat nog de kans op cardiovasculaire bijwerkingen.(6)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is met ±290 patiënten >70 jaar middel groot.(7-11)

Effectiviteit:

Er zijn geen aparte data van ouderen uit placebo- of actief- gecontroleerde klinische studies met etoricoxib beschikbaar. Er zijn wel RCTs uitgevoerd waarbij ouderen zijn geïnccludeerd tot een leeftijd van 91 jaar. Uit deze studies bleek dat etoricoxib effectiever was dan placebo en even effectief als andere NSAIDs, zoals ibuprofen, naproxen en celecoxib.(7-11)

Bijwerkingen:

Voor patiënten ≥ 65 jaar is het relatieve risico op stoppen van de behandeling wegens een GI-bijwerking voor etoricoxib kleiner dan voor diclofenac (RR 0,66; 95% CI 0,53-0,84).(13) Bij vrouwen is de kans om de behandeling te stoppen ten gevolge van een GI-bijwerking met etoricoxib kleiner dan met diclofenac, bij mannen is er geen significant verschil.(13,14)

In een retrospectieve cohortstudie (gemiddelde leeftijd 70 jaar) was het risico op bovenste gastro-intestinale (GI) bijwerkingen kleiner bij 90 mg etoricoxib (OR 0,52; 95% CI 0,28-0,98; $p=0,04$) en 200 mg celecoxib (OR 0,36; 95% CI 0,21-0,63; $p=0,00$) in vergelijking met niet-selectieve NSAID's.(15)

Er zijn geen gegevens bij ouderen als er tevens een protonpompremmer wordt gegeven.

De cardiovasculaire bijwerkingen van etoricoxib zijn over het algemeen vergelijkbaar met die van celecoxib en niet-selectieve NSAIDs. De gegevens zijn echter niet consistent, bijvoorbeeld ten aanzien van het voorkomen van een myocardinfarct en longembolie in vergelijking met diclofenac.(6,13,14)

Etoricoxib leidde vaker dan diclofenac tot hoge bloeddruk (>140 mm HG en > 20 mm Hg boven de beginwaarde): 5% vs 2,7% en in een andere studie 8% vs 5,6%.(13,14)

Interactiepotentieel: etoricoxib heeft een middelgroot interactiepotentieel met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd van etoricoxib is bij ouderen niet significant verschillend van de totale populatie.(1) Er is geen accumulatie vastgesteld.

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er is geen dosisaanpassing op grond van leeftijd nodig. 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 30 mg per dag (artrose) en 60 mg (RA en spondylitis); bij onvoldoende effect tijdelijk verhogen tot 60 mg per dag (artrose) en 90 mg per dag (RA en spondylitis). Titreer weer omlaag naar 60 mg zodra de patiënt klinisch stabiel is.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Voor patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Het gebruik van etoricoxib bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min is gecontra-indiceerd. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van nierfunctie uit te voeren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte leverdisfunctie (Child-Pugh-score 5-6) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 60 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Bij patiënten met matige leverdisfunctie (Child-Pugh-score 7-9) mag de dosering van 30 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Etoricoxib is gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pughscore \geq 10) 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 etoricoxib staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Oraal: 1x per dag.

Toedieningsvormen:

Omhulde tabletten: 30, 60, 90 en 120 mg

De tabletten mogen niet fijngemalen worden.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

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

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

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

In totaal zijn circa 290 ouderen >70 jaar bestudeerd in RCT's.(7-11)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 8.932 mannen en 14.850 vrouwen.

\geq 75 jaar: 4.645 mannen en 10.589 vrouwen.

Etoricoxib is sinds 2001 in de handel.(1)

Effectiviteit

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

Er zijn geen placebo- of actief-gecontroleerde studies bij de kwetsbare oudere patiënt uitgevoerd waarbij etoricoxib wordt vergeleken met andere NSAID's of een placebo op het gebied van effectiviteit. Wel zijn er studies verricht waarbij ook ouderen >70 jaar

zijn geïncludeerd (ongeveer 15% van de bestudeerde populatie), deze worden hieronder besproken.

De RCT's zijn opgedeeld in 2 fasen: eerste fase van 12 weken waarin de effectiviteit vergeleken werd met een comparator en placebo en een tweede fase van 40 weken of langer waarin de patiënten uit de placebogroep at rondom werden verdeeld over de twee actieve groepen. Het primaire einddoel was een vermindering van pijn en een toenamen van de fysieke functie, gemeten met de Western Ontario McMaster's Osteoarthritis Index (WOMAC) pijn en fysieke functie subschalen visual analoge schaal (VAS 0-100 mm) en de globale beoordeling van de ziekte door patiënten. Secundaire eindpunten waren globale beoordeling van de reactie op de therapie door patiënten en artsen, WOMAC stijfheid subschaal, globale beoordeling van de ziekte door de onderzoeker, gebruik van rescue paracetamol en het percentage patiënten dat stopte met de studie door gebrek aan efficiëntie en weekheid van het gewricht.

Actief- en placebo-gecontroleerde studies

In een multicenter RCT werden patiënten met artrose (leeftijd 41-86 jaar; n=658) gedurende 12 weken behandeld met 60 mg etoricoxib 1x daags (n=224; gemiddelde leeftijd 63±9; 77% vrouw), 500 mg naproxen 2x daags (n=221; gemiddelde leeftijd 63±9 jaar; 78 % vrouw) of placebo (n=56; gemiddelde leeftijd 64 ±9 jaar; 82 % vrouw). Geëxcludeerde patiënten hadden een geschiedenis van coronaire hart- en vaatziekten, actieve angina pectoris of congestief hartfalen, ongecontroleerde hoge bloeddruk, een doorgemaakte beroerte, TIA of hepatitis in de afgelopen 3 jaar. Patiënten met gelijktijdige medicatie van warfarine, anti-epileptica, ticlopidine, clopidrogel of digitoxine werden ook ge-excludeerd. Patiënten die de afgelopen 3 maanden een corticosteroid injectie in het gewricht hadden gehad of immuunsuppressieve therapie, systemisch gebruik van steroïden, misoprostol, sucralfaat binnen 1 maand voor de start van de studie werden geëxcludeerd. Ook regelmatige gebruikers van protonpompremmers werden geëxcludeerd (OTC doses waren toegestaan). De gemiddelde aanvangsscore voor pijn was 66±17, voor fysieke functie 64±18 en de globale beoordeling 68±19. Voor placebo was de gemiddelde pijnscore na 12 weken behandeling gedaald: -15 (-10 tot -21), voor etoricoxib -25 (-23 tot -29) en voor naproxen -25 (-23 tot -28). Het verschil met placebo was significant. Voor fysieke functie was de gemiddelde score -13 voor placebo en -21 voor etoricoxib en naproxen. Het verschil met placebo was significant. De globale beoordeling was -17 voor placebo en -26 voor etoricoxib en -24 voor naproxen. Het verschil met placebo was significant. Ook voor de secundaire eindpunten waren de twee NSAIDs vergelijkbaar en significant beter dan placebo.(7)

In een multicentrum RCT werd bij patiënten met artrose (40-87 jaar; n=617) gedurende 6 weken de klinische effectiviteit van etoricoxib 5 mg (n=117; 40-83 jaar; 77% vrouw), 10 mg (n=114; 42-87 jaar; 77% vrouw), 30 mg (n=102; 40-84 jaar; 67% vrouw), 60 mg (n=112; 40-79 jaar; 66% vrouw) en 90 mg (n=112; 41-84 jaar; 68% vrouw) vergeleken placebo (n=60; 41-79 jaar; 78% vrouw). In het tweede deel van het onderzoek werd gedurende 8 weken de effectiviteit van etoricoxib 30 mg (n=198), 60 mg (n=102) en 90 mg (n=148) bij patiënten met artrose vergeleken met 50 mg diclofenac 2x daags (n=102). Het primaire einddoel was de WOMAC pijn subschaal, de globale beoordeling van de respons op de therapie door patiënten en van de ziekte status door onderzoekers.

Na 6 weken waren alle sterkten etoricoxib beter dan placebo. 60 mg etoricoxib gaf het beste effect. Zowel 30, 60 als 90 mg etoricoxib waren vergelijkbaar met 2dd 50 mg diclofenac.(8)

In 2 multicenter dubbel-blinde RCT's werd de effectiviteit van 30 mg etoricoxib (n=231 + 244; gemiddelde leeftijd 62 ±10 jaar; resp 66 en 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 200 mg celecoxib (n=241 en 247; gemiddelde leeftijd 62 ± 9 jaar; resp 70 en 62% vrouw) en placebo (n= 127 en 117; gemiddelde leeftijd 62 ±9 jaar; 65% vrouw) voor de behandeling van artrose. De geïncludeerde patiënten (leeftijd 40-91 jaar) hadden een geschiedenis van NSAID en paracetamol gebruik, NSAID werd stopgezet en paracetamol kon tijdens de studie gebruikt worden als aanvullende medicatie. Na 12 weken werd de studie gedurende 14 weken voortgezet zonder placebo en werden de placebo patiënten gelijk verdeeld over de etoricoxib en celecoxib groepen. De 3 primaire co-eindpunten waren pijn en fysieke functie, gemeten met behulp van de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) subschalen, de visuele analoge schaal (VAS; 0-100) en de patient global assessment of disease status (PGADS). Verschil met placebo zou zijn aangetoond bij een verschil van respectievelijk -11,1 mm (SD 20,5), -10,2 mm (SD20,1) en -11,5 mm (SD 22).

Studie 1: Baseline op de WOMAC pijnschaal was gemiddeld 67±16. Over een periode van 12 weken was het gemiddelde van 2, 4, 8 en 12 weken 40±23 voor etoricoxib, 43±23 voor celecoxib en 54±25 voor placebo.

Baseline op de WOMAC fysieke functie subschaal was 66±18. Het gemiddelde over een periode van 12 weken was 42±23 voor etoricoxib, 45±23 voor celecoxib en 55±24 voor placebo. De baseline voor de globale beoordeling (PGADS) was 71±18. Het gemiddelde na 12 weken was respectievelijk 41±23; 45±23 en 57±24.

Studie 2: Baseline op de WOMAC pijnschaal was gemiddeld 67±17. Over een periode van 12 weken was het gemiddelde van 2, 4, 8 en 12 weken 42±24 voor etoricoxib, 41±24 voor celecoxib en 52±25 voor placebo.

Baseline op de WOMAC fysieke functie subschaal was 66±18. Het gemiddelde over een periode van 12 weken was 44±24 voor etoricoxib, 43±25 voor celecoxib en 54±24 voor placebo. De baseline voor de globale beoordeling (PGADS) was 72±17. Het gemiddelde over 12 weken was respectievelijk 44±23; 43±24 en 59±24.

Geconcludeerd werd dat etoricoxib even effectief was als celecoxib en beiden effectiever dan placebo.(9)

In een multicentrum RTC werd bij patiënten met artrose van knie of heup gedurende 138 weken het effect bestudeerd van 60 mg etoricoxib (n=446 ; 35-93 jaar, gemiddeld 63±10 jaar ; 72 % vrouw) en vergeleken met 500 mg naproxen 2x daags (n=439; 40-87 jaar, gemiddeld 62±10 jaar; 72% vrouw). Zowel etoricoxib als naproxen lieten dezelfde effectiviteit zien en waren significant effectiever dan placebo.(10)

In een multicentrum RTC werd bij patiënten (leeftijd 40-89 jaar) met artrose aan de knie of heup gedurende 12 weken het effect bestudeerd van 30 mg etoricoxib QD (n=224; gemiddeld 62±9 jaar; 78 % vrouw) en vergeleken met 800 mg ibuprofen TID (n=213; gemiddeld 62±10 jaar; 74% vrouw). De gemiddelde beginwaardes voor de 3 primaire eindpunten waren 65-70mm. Zowel etoricoxib als ibuprofen waren effectiever dan placebo (p<0,002) op alle primaire eindpunten.(11)

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?

Geen gegevens bekend.

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

Het gebruik van NSAIDs is geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen, zoals maagzweren en bloedingen. Selectieve COX2 remmers, zoals etoricoxib, zijn ontwikkeld om het risico van GI-bijwerkingen van niet-selectieve NSAIDs te verminderen en hebben tevens een minder groot anti-plaatjes effect.

Er werden grote veiligheidsstudies opgezet om te onderzoeken of dit de gastro-intestinale veiligheid verbeterde, dit was het geval, maar er leek sprake te zijn van een verhoogd risico op trombose. Er zijn geen studies uitgevoerd specifiek naar ouderen ≥ 65 jaar, maar ouderen maakten wel onderdeel uit van deze veiligheidsstudies. Er worden ook conclusies getrokken over deze leeftijdsgroep. Daarom worden deze studies hieronder uiteengezet.

De incidentie van gastro-intestinale (GI) bijwerkingen werd bestudeerd in een multicenter prospectieve RCT waarbij patiënten met artrose (72%) of reumatoïde artritis (28%) gedurende gemiddeld 18 maanden werden behandeld met 60-90 mg/dag etoricoxib (n=17.289) of 150 mg/dag diclofenac (n=17.412). Gemiddelde leeftijd in beide groepen was 63 jaar (59% <65 jaar, 30% 65-75 jaar en 11% ≥ 75 jaar), waarvan 74% vrouw. Met etoricoxib waren bij 0,32% GI-bijwerkingen, en bij 0,38% met diclofenac. Bloedingen waren de meest voorkomende bijwerkingen 0,19% tov 0,23% (uitgedrukt tov 100 patiëntjaren). De hazard ratio (etoricoxib t.o.v. diclofenac) was 0,84 (95% CI 0,63-1,13), dus niet significant verschillend. Significante risicofactoren voor een darmbloeding, ileus of darmperforatie waren het eerder doormaken van een GI-bijwerking (HR 4,06; 95% CI, 2,93-5,62) en leeftijd ≥ 65 jaar (HR 1,98; 95% CI, 1,45-2,71). Alleen het aantal ulcera waren significant lager voor etoricoxib dan voor diclofenac (HR 0,26; 95% CI 0,07-0,94), maar de aantallen waren erg klein: respectievelijk 3 bij etoricoxib en 11 bij diclofenac. Gelijktijdige inname van etoricoxib met lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 100 mg per dag) was negatief geassocieerd met het voorkomen van perforaties (0,21% met acetylsalicylzuur en 0,08% zonder acetylsalicylzuur) en ileus (0,14% met acetylsalicylzuur en 0,08% zonder acetylsalicylzuur). Acetylsalicylzuur in combinatie met diclofenac was niet geassocieerd met een toename van de ulcusvorming (0,14% met en zonder acetylsalicylzuur), maar wel op ileus (0,14% met acetylsalicylzuur en 0,09% zonder acetylsalicylzuur). De hazardratio voor etoricoxib zonder acetylsalicylzuur ten opzichte van diclofenac zonder acetylsalicylzuur was 0,73, maar niet statistisch significant (95% CI 0,48-1,09).(12)

De gastro-intestinale (GI) bijwerkingen van etoricoxib werden vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde RCT. Patiënten met artrose aan de knie, heup, hand of wervelkolom werden gedurende 11-16 maanden behandeld met 90 mg etoricoxib/dag (n=3593; gemiddelde leeftijd 64±9 jaar; 73% vrouw) of 3dd 50 mg diclofenac (n=3518; gemiddelde leeftijd 64±9 jaar; 71% vrouw). De meest voorkomende klinisch relevante GI-bijwerkingen waren dyspepsie (7,5% voor etoricoxib vs 6,7% voor diclofenac), pijn in de maagstreek (3,7 vs 2,7%), diarree (2,6 vs 4,1%) en misselijkheid (2,6 vs 3,7%). Voor etoricoxib was het percentage bevestigde bovenste GI-bijwerkingen 0,86%, waarvan 0,58% maagzweer, 0,28% ulcus duodeni en 0,47% bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Voor diclofenac was dit 0,82% bevestigde bovenste GI-bijwerking, waarvan 0,48% maagzweer, 0,37% ulcus duodeni en 0,37% bloeding van de bovenste deel van het maag-darm kanaal. Bij diclofenac was er 1 perforatie, geen bij etoricoxib.

Voor patiënten ≥65 jaar is het relatieve risico op stoppen van de behandeling wegens een GI-bijwerking voor etoricoxib kleiner dan voor diclofenac (RR 0,66; 95% CI 0,53-0,84). Voor vrouwen is het relatieve risico voor etoricoxib kleiner dan voor diclofenac (RR 0,70; 95% CI 0,58-0,84), voor mannen was er geen significant verschil (RR 0,94; 95% CI 0,68-1,31).

In deze studie is ook het risico op trombose onderzocht. De resultaten worden bij cardiovasculaire risico's besproken.(13)

De gastro-intestinale (GI) bijwerkingen van etoricoxib werden vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde RCT. Patiënten met reumatoïde artritis werden gedurende gemiddeld 19 (10-33) maanden behandeld met 90 mg/dag etoricoxib (n=2032; gemiddelde leeftijd 61 ±8 jaar; 81% vrouw) of 75 mg diclofenac natrium BD (n=2054; gemiddelde leeftijd 61 ±8 jaar; 79% vrouw). Het gebruik van lage dosis acetylsalicylzuur en een maagbeschermer was toegestaan. Voor patiënten ≥65 jaar is het relatieve risico op discontinuering van de behandeling als gevolg van een klinisch relevante GI-bijwerking niet significant verschillend tussen beide geneesmiddelen (RR 0,87; 95% CI 0,55-1,36). Voor vrouwen is het relatieve risico voor etoricoxib iets lager dan voor diclofenac (RR 0,67; 95% CI 0,49-0,91), voor mannen maakt het niet uit (RR 0,89; 95% CI 0,46-1,74).(14)

In 2 multicenter dubbel-blinde RCT's werd de veiligheid van 30 mg etoricoxib (n=231 + 244; gemiddelde leeftijd 62 ±10 jaar; resp 66 en 70% vrouw) gedurende 26 weken vergeleken met 200 mg celecoxib (n=241 en 247; gemiddelde leeftijd 62 ± 9 jaar; resp 70 en 62% vrouw) en placebo (eerste 12 weken; n= 127 en 117; gemiddelde leeftijd 62 ±9 jaar; 65% vrouw) voor de behandeling van artrose. Behandeling gerelateerde bijwerkingen waren resp. 12 en 19% voor etoricoxib, 13 en 14% voor celecoxib en 6 en 17% voor placebo. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, hoofdpijn, perifeer oedeem en diarree. Ernstige bijwerkingen kwamen bij etoricoxib (resp. 0,9 en 0,4%) minder frequent voor dan bij celecoxib (resp. 3,3 en 1,2%) en placebo (resp. 2,4 en 4,3%). Stoppen van de studie ten gevolge van bijwerkingen kwam voor in resp. 2,6 en 2,5% bij etoricoxib, resp. 3 en 2,4% bij celecoxib en resp. 0,8 en 6% bij placebo. Stoppen in verband met GI-bijwerkingen kwam vaker voor bij celecoxib dan bij etoricoxib. Aparte data voor patiënten >65 jaar werden niet verstrekt.(9)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op bovenste gastro-intestinale (GI) bijwerkingen onderzocht van etoricoxib (90 mg per dag) en celecoxib (200 mg per dag) ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Van in totaal 1030 patiënten werden 12.591 prescripties geanalyseerd. 32% van de recepten was voor NSAIDs (waarvan 24% voor meloxicam, 21% voor nimesulide en 13% voor naproxen), 33% voor etoricoxib en 35% voor celecoxib. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 74% was vrouw. In vergelijking met de niet-selectieve NSAIDs was de kans op een GI-bijwerking zowel lager voor etoricoxib (OR 0,52; 95% CI 0,28-0,98; p=0,04) als voor celecoxib (OR 0,36; 95% CI 0,21-0,63; p=0,00). Leeftijd was een risicofactor voor het ontwikkelen van een GI-bijwerking (70-80 jaar; OR 1,79; 95% CI 1,13-2,4 en >80 jaar OR 3,36; 95% CI 1,78-5,81). Ook de duur van het gebruik was verbonden met een groter risico op een GI-bijwerking. Het gebruik van een maagbeschermer verminderde het risico op een GI-bijwerking.(15)

Stoppen van de behandeling

In 3 verschillende grote multinationale studies (MEDAL) werden patiënten met artrose en reumatoïde artritis behandeld met 60/90 mg etoricoxib (n=16.819) of 150 mg diclofenac (n=16.438). In totaal waren 34.701 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 63,2±8,5 jaar; 74% vrouw; 72% artrose en 28% reumatoïde artritis). De gemiddelde behandelingsduur was 18 maanden (±12). Bij etoricoxib werd de behandeling in 4,7% (60 mg) en 6,7% (90 mg) van de gevallen gestaakt in verband met een gastro-intestinale bijwerking en voor diclofenac was dit 8,6%.(6)

De veiligheid van etoricoxib werd vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde RCT. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten dat stopte met de behandeling ten gevolge van een GI-bijwerking. Patiënten met artrose aan de knie, heup, hand of wervelkolom werden gedurende 11-16 maanden behandeld met 90 mg etoricoxib/dag (n=3593; gemiddelde leeftijd 64 ±9 jaar; 73% vrouw) of 50 mg diclofenac natrium TID (n=3518; gemiddelde leeftijd 64 ±9 jaar; 71% vrouw). Het stoppen met de behandeling ten gevolge van een klinisch relevante, aan de medicatie gerelateerde bijwerking was even groot voor beide behandelgroepen: 17,6% voor etoricoxib en 17,3% voor diclofenac. De aard van de bijwerkingen was echter anders voor beide groepen. Etoricoxib leidde vaker dan diclofenac tot het stoppen van de behandeling ten gevolge van een hoge bloeddruk-gerelateerde bijwerking (2,3% vs. 0,7%; p<0,001) en minder vaak als gevolg van een GI-bijwerking (9,4 vs. 19,2 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren; HR 0,50; 95% CI 0,43-0,58). Diclofenac leidde vaker dan etoricoxib tot het stoppen van de behandeling ten gevolge van een lever-gerelateerde bijwerking (5% tov 0,3% voor etoricoxib). Voor ouderen ≥65 jaar was de frequentie van stoppen als gevolg van een GI-bijwerking tijdens het gebruik van etoricoxib minder groot dan bij diclofenac (RHR 0,66; 95% CI 0,53-0,84). In vergelijking met de leeftijdsgroep <65 jaar was er geen significant verschil (RHR 0,87; 95% CI 0,68-0,96). Voor vrouwen was het gebruik van etoricoxib gunstiger tov diclofenac met betrekking tot het stoppen ten gevolge van een GI-bijwerking (RHR 0,70; 95% CI 0,58-0,84), voor mannen maakte het voor wat betreft stoppen met de behandeling ten gevolge van een GI-bijwerking geen verschil of ze etoricoxib of diclofenac gebruikten (RHR 0,94; 95% CI 0,68-1,31).(13)

De veiligheid van etoricoxib werd vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde multicenter RCT. Patiënten met reumatoïde artritis werden gedurende gemiddeld 19 (10-33) maanden behandeld met 90mg etoricoxib/dag (n=2032; gemiddelde leeftijd 61 ±8 jaar; 81% vrouw) of 75 mg diclofenac natrium BD (n=2054; gemiddelde leeftijd 61

±8 jaar; 79% vrouw). Het stoppen met de behandeling ten gevolge van een klinisch relevante, aan de medicatie gerelateerde bijwerking was even groot voor beide behandelgroepen. Diclofenac leidde vaker tot het stoppen van de behandeling ten gevolge van een bijwerking op de lever (verhoogde ALT en AST-waarden; 1,5% tov 0,3% voor etoricoxib), en een gastro-intestinale bijwerking (8,5 tov 5,2 voor etoricoxib, per 100 patiëntjaren) gedurende de eerste 12 behandelmaanden.(14)

Cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen

Onderzocht werd via een nested case-control cohortonderzoek of NSAID-gebruik gecorreleerd was met een ischemische beroerte. Uit de UK huisartsen database werden patiënten geselecteerd die tussen 1 juni 2000 en 31 oktober 2004 ten minste 1x een recept voor een NSAID hadden gekregen (n=31.2004) en als controle een vergelijkbare groep qua leeftijd en geslacht (n=11.859; 55% vrouw; gemiddelde leeftijd 73±11 jaar). Binnen de NSAID-groep hadden 3094 patiënten (55% vrouw; gemiddelde leeftijd 73 ±11 jaar) een ischemische beroerte gekregen. De kans op een ischemische beroerte was verhoogd tijdens het gebruik van etoricoxib (OR 2,38; 95% CI 1,10-5,13), rofecoxib (OR 1,71; 95% CI 1,33-2,18), maar niet voor celecoxib (OR 1,07; 95% CI 0,79-1,44). Opgemerkt wordt dat het aantal gevallen van ischemische beroerte met etoricoxib zeer laag was (10/3094=0,3%) en in de controlegroep 24/11.859=0,2%), wat de representativiteit van de resultaten niet tegemoet komt.(16)

De gegevens van 3 verschillende grote multinationale studies (MEDAL, EDGE I en II) werden geanalyseerd om de cardiovasculaire bijwerkingen van 60 of 90 mg etoricoxib (n=16.819) en 150 mg diclofenac (n=16.438) in kaart te brengen. In totaal waren 34.701 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 63,2 ±8,5 jaar; 74% vrouw; 72% artrose en 28% reumatoïde artritis). De gemiddelde behandelingsduur was 18 maanden (±12). In de totale groep was de incidentie van trombose niet significant verschillend tussen etoricoxib en diclofenac. De hazard ratio (etoricoxib tov diclofenac) was 0,95 (95% CI 0,81-1,11). De incidentie van trombose loopt zowel voor etoricoxib als voor diclofenac op met de leeftijd (etoricoxib: <65 jaar 0,85% per 100 patiëntjaren; 65-75 jaar 1,63% en ≥75 jaar 2,51%; diclofenac: <65 jaar 0,88% per 100 patiëntjaren; 65-75 jaar 1,64% en ≥75 jaar 3,1%). Voor ouderen ≥75 jaar is het relatieve risico op trombose lager met etoricoxib dan met diclofenac (HR 0,88), dit verschil is echter niet significant. Voor mannen (leeftijdsonafhankelijk) was de incidentie van trombose zowel voor etoricoxib (1,94%) als voor diclofenac (2,32%) 2x hoger dan voor vrouwen (resp. 1,0% en 0,95%).

Voor de totale groep was de aard van de cardiovasculaire bijwerkingen wel verschillend voor etoricoxib en diclofenac: Longembolie trad vaker op bij diclofenac (0,15%) dan bij etoricoxib (0,11%). TIA trad vaker op bij etoricoxib (0,18%) dan bij diclofenac (0,13%). Voor patiënten met diabetes was de incidentie 2,12% voor etoricoxib en 1,75% voor diclofenac. Het aantal dodelijke gevallen door trombose, embolie, beroerte, sudden death, was gelijk voor etoricoxib en diclofenac (n=43; 0,26%).(6)

De cardiovasculaire veiligheid van etoricoxib werd vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde RCT. Patiënten met artrose aan de knie, heup, hand of wervelkolom werden gedurende 11 tot 16 maanden behandeld met 90 mg etoricoxib/dag (n=3.593; gemiddelde leeftijd 64 ±9 jaar; 73% vrouw) of 50 mg diclofenac natrium TID (n=3.518; gemiddelde leeftijd 64 ±9 jaar; 71% vrouw). Hoewel het absolute aantal klein was, gold voor beide geneesmiddelen dat de kans op een cardiovasculaire bijwerking verhoogd

was in de eerste 28 dagen na het begin van het gebruik (RR >2 voor beiden). Etoricoxib en diclofenac hadden een vergelijkbaar trombotisch cardiovasculair event (HR voor etoricoxib in vergelijking met diclofenac: 1.07 (95%CI 0.65-1,74)) Bij etoricoxib kwam myocardinfarct binnen 14 dagen na het stopzetten van de behandeling vaker voor (HR 1,6; 95% CI 0,76-3,36) en in de diclofenac-groep kwam ischemische cerebrovasculaire beroerte (CVA) vaker voor (HR 0,6; 95% CI 0,17-2,12). Hoge bloeddruk (>140 mm Hg en > 20 mm Hg boven de beginwaarde) kwam vaker voor bij etoricoxib dan bij diclofenac (5% vs 2,7%). Dit aspect werd niet nader uitgewerkt voor ouderen. Het is dus onbekend in hoeverre het risico voor ouderen afwijkt.(13)

De cardiovasculaire veiligheid van etoricoxib werd vergeleken met diclofenac in een dubbel-blinde RCT. Patiënten met reumatoïde artritis werden gedurende gemiddeld 19 (10-33) maanden behandeld met 90 mg etoricoxib QD (n=2.032; gemiddelde leeftijd 61 ±8 jaar; 81% vrouw) of 75 mg diclofenac natrium BD (n=2.054; gemiddelde leeftijd 61 ±8 jaar; 79% vrouw). Het aantal patiënten (per 100 patiëntjaren) met een cardiovasculaire bijwerking tijdens het gebruik en de eerste 14 dagen na stoppen met de medicatie was 1,5 (1,11-1,98) voor etoricoxib en 1,66 (1,25-2,17) voor diclofenac, niet significant verschillend. De aard kon wel verschillen, zo kwam bij diclofenac vaker een hartinfarct of ischemische beroerte voor en bij etoricoxib vaker een TIA, longembolie en perifeer oedeem voor. Hoge bloeddruk (>140 mm Hg en >20 mm Hg boven de beginwaarde) kwam vaker voor bij etoricoxib dan bij diclofenac (8% vs 5,6%).(14)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op cardiovasculaire bijwerkingen onderzocht van etoricoxib (90 mg per dag) en celecoxib (200 mg per dag) ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Van in totaal 1030 patiënten werden 12.591 prescripties geanalyseerd. 32% van de recepten was voor NSAIDs (waarvan 24% voor meloxicam, 21% voor nimesulide en 13% voor naproxen), 33% voor etoricoxib en 35% voor celecoxib. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 74% was vrouw. Patiënten met etoricoxib, celecoxib en niet-specifieke NSAIDs hadden respectievelijk 11, 18 en 20 CV-bijwerkingen, vooral hartfalen. Vrouwen hadden minder risico op een CV-bijwerking dan mannen (HR 0,29; 95% CI 0,16-0,59; p=0,00). Leeftijd boven 80 jaar gaf een groter risico (HR 2,98; 95% CI 1,57-4,23; p=0,00) en de duur van het gebruik (HR 1,05; 95% CI 1,02-1,54; p=0,00).(15)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Risicofactoren voor cardiovasculaire bijwerking is hogere leeftijd en het mannelijk geslacht.(6,15)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) obstipatie; soms (0,1-1%) droge mond, wazig zien.

Delier: vaak (1-10%) vermoeidheid; soms (0,1-1%): slaperigheid/slaperigheid, verminderde alertheid, hallucinaties, zelden (0,01-0,1%) verwardheid, rusteloosheid.

Duizeligheid: soms (0,1-1%)

Valneiging en/of motorische functie vaak (1-10%) duizeligheid, spierkramp/spasme, musculoskeletale pijn of stijfheid; soms (0,1-1%) wazig zien. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) asthenie/vermoeidheid; soms (0,1-1%) verminderde alertheid, slapeloosheid/slaperigheid.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (> 10%) buikpijn; vaak (1-10%): maag-darmklachten als zuurbranden/zure reflux, winderigheid, gastritis, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, epigastrische pijn, oesofagitis, zweertjes in de mond; soms (0,1-1%) gastro-duodenaal ulcus, gastro-intestinale perforatie en bloeding (vooral bij ouderen), gewijzigd darmperistaltiekpatroon, prikkelbare darmsyndroom, pancreatitis, gastro-enteritis, meer of minder eetlust, gewichtstoename, smaakstoornis en droge mond.

Hemostase: soms (0,1-1%) trombocytopenie.

Etoricoxib heeft geen invloed op de trombocytanaggregatie. Zeer zelden (<0,01%) worden gastro-intestinale bloedingen (vooral bij ouderen) gemeld. Er is meer kans op gastro-intestinale ulceratiebloedingen of perforatie bij gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur. Ook bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten neemt het bloedingsrisico toe.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): hypertensie, hartkloppingen, aritmie; soms (0,1-1%) atriumfibrilleren, tachycardie, congestief hartfalen, angina pectoris, niet-specifieke ECG-veranderingen, myocardinfarct, TIA, cerebrovasculair accident, hypertensieve crisis, opvliegers, vasculitis,

De incidentie van trombose gerelateerde cardiovasculaire bijwerkingen is verhoogd bij ouderen (<65 jaar 0,85%; 65-74 jaar 1,63% en ≥75 jaar 2,51%). Andere risico factoren zijn diabetes mellitus en het mannelijk geslacht.(6)

Cognitie: zelden (0,01-0,1%) hallucinaties en verwardheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het effect door etoricoxib

Er is meer kans op gastro-intestinale ulceratiebloedingen of perforatie bij gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses zoals voor cardiovasculaire profylaxe). Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine of tacrolimus kan de nefrotoxiciteit toenemen; controleer de nierfunctie.

NSAID's kunnen de toxiciteit verhogen van methotrexaat.

NSAID's kunnen de plasmaspiegel verhogen van lithium door vermindering van de renale eliminatie van lithium.

Etoricoxib kan ook de plasmaspiegel van ethinylestradiol verhogen.

Vermindering van het effect door etoricoxib

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende middelen verminderen.

Vermindering van het effect van etoricoxib

Gelijktijdige toediening met rifampicine kan de plasmaspiegel van etoricoxib met 65% verminderen.

Het interactiepotentieel is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Etoricoxib is gecontra-indiceerd bij:

- actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding;
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- inflammatoire darmaandoeningen;
- ernstige leverdisfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pughscore ≥ 10);
- ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min);
- congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV);
- onvoldoende gereguleerde hypertensie met een bloeddruk aanhoudend > 140/90 mmHg;
- aangetoonde ischemische hartziekte en/of cerebrovasculair lijden
- angina pectoris
- arteriële trombose
- hartfalen
- refluxziekte
- porfyrie
- psoriasis

Farmacokinetiek

Etoricoxib is een NSAID (niet-steroidale, anti-inflammatoire drug; selectieve cyclooxygenase-2 (COX2) remmer). Etoricoxib heeft geen effect op de trombocytenaggregatie bij doseringen tot en met 90mg/dag.

De eliminatiehalfwaardetijd van etoricoxib bij volwassenen is ca. 22 uur.(2) Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek bij ouderen (>65 jaar) verschilt van jongeren.

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

Er zijn met etoricoxib geen farmacokinetische studies bij ouderen gevonden.

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

Er zijn met etoricoxib geen farmacokinetische studies bij ouderen gevonden.

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

Etoricoxib wordt in de lever vrijwel volledig gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarna voornamelijk eliminatie via de nieren plaatsvindt (circa 70%; <1% onveranderd). Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(4)

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

Nee.

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?

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast. Zoals met andere geneesmiddelen moet dit middel voorzichtig worden gebruikt bij oudere patiënten.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter etoricoxib.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas etoricoxib
3. Ephorrapport NSAIDs.
4. Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.
5. STOP criteria.
6. 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.
7. Leung AT, Malstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, Castro R, Sanchez M and Ng J. Efficacy and Tolerability Profile of Etoricoxib in Patients with Osteoarthritis: A Randomized, Double-blind, Placebo and Active-comparator Controlled 12-Week Efficacy Trial. *Curr Med Res and Opinion* 2002 18(2):49-58.
8. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L, Curtis S, Geissler L and Gertz BJ. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-1061
9. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, Smugar SS, Fitzgerald BJ, O'Brien K en Tershakovec AM. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007 46: 496-507
10. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:945-951.
11. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, Ko A, Cichanowitz N and Reicin AS. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* (2007) 15, 1348-1356.
12. 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.
13. Baraf HSB, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, Polis A, Bird S, Kaur A, Curtis SP and EDGE study group. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34;408-420.
 14. Krueger K, Lino L, Dore, R Radominski S, Zhang Y, Kaur A, Simpson R, Curtis S. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II) *Ann Rheum Dis* 2008;67:315-322.
 15. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai*. 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
 16. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke*. 2006;37(7):1725-1730.