

Ischemische hartziekten: NSAIDs (incl. coxibs)

2293

Afkorting:

AMI: acuut myocard infarct; BI: betrouwbaarheidsinterval; COX-2: cyclo-oxygenase-2, coxib: COX-2-selectieve NSAID, CV: cardiovasculair; HR: hazard ratio, MI: myocardinfarct; NSAID; niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel, OR: odds ratio, OTC: over the counter; RCT: randomized controlled trials; RR: relatief risico; RRR: tov: ten opzichte van;

Datum literatuursearch: 8 maart 2022

CONCLUSIE

Schattingen van de effecten van verschillende NSAIDs op het risico op myocardinfarct en/of cardiovasculaire incidenten variëren tussen de verschillende studies en meta-analyses. Echter wijzen de meeste meta-analyses in dit rapport en de SPC's op een verhoogd risico bij de NSAIDs, met name de coxibs en diclofenac, maar een laag of afwezig risico voor naproxen. Dit laatste sluit aan bij wat de SPC en de richtlijn NHG pijnbestrijding vermelden over naproxen. Echter, benoemen deze twee bronnen ook de grote mate van onzekerheid wat betreft het risico van naproxen op cardiovasculaire incidenten. Een meta-analyse van IPD (Bally et al. 2017) concludeerde dat naproxen niet veiliger lijkt te zijn dan andere NSAIDs. Op basis van het werkingsmechanisme van naproxen (COX-1 selectief) en de resultaten van de meeste meta-analyses lijkt dit wel de meest gunstige NSAID om te gebruiken indien NSAID gebruik niet vermeden kan worden bij patiënten met ischemische hartziekten.

Voorzichtigheid wegens een hoger gastrointestinaal bloedingsrisico bij naproxen gebruik is geboden. Voor de overige NSAIDs geldt dat hogere doseringen gepaard lijken te gaan met een hoger risico op cardiovasculaire events. Daarnaast lijkt gebruik in de eerste maand het hoogste risico op cardiovasculaire incidenten te geven. Er is echter geen periode na het doormaken van een MI waarin behandeling met NSAIDs (relatief) veilig lijkt te zijn. Bovenstaande punten tezamen zorgen ervoor dat er voldoende bewijs is om te bewaken.

Bewaken (indien niet anders aangegeven betreft de studie een meta-analyse en/of syst review)

Studie	Resultaten	Opmerkingen
Bally et al. (2017)	Alle NSAIDs, ook naproxen, geassocieerd met toegenomen risico op AMI Gebruik in eerste maand geeft hoogste risico Hogere doseringen verhoogt risico	Itt andere studies wordt hier benadrukt dat naproxen niet veiliger is dan andere NSAIDs
CNT (2013)	Coxibs, diclofenac en ibuprofen lieten toename tov placebo zien op ernstige coronaire incidenten Naproxen minder vasculair risico dan andere NSAIDs	Gegevens voor diclofenac, ibuprofen en naproxen versus placebo werden afgeleid uit de gegevens van coxibs versus het NSAID en versus placebo.
Varas-Lorenzo et al. 2013	meeste NSAIDs, met uitzondering van naproxen, geassocieerd met een toegenomen risico op AMI bij hogere doseringen en bij patiënten met een gediagnosticeerde coronaire	Auteurs spreken over mogelijkheid van diverse vormen van bias

	hartziekte. Voor diclofenac was het risico op AMI al bij lage doseringen toegenomen.	
Garcia rodriguez et al. 2011	De auteurs concludeerden dat NSAID gebruik het risico op non-fatale MI verhoogt en daarbij geen effect heeft op fatale events.	Het verschil duidt volgens de auteurs mogelijk op een verschil in onderliggende pathologie voor thrombi gegenereerd door NSAIDs vs spontane thrombi.
Hernandez-Diaz et al. 2006	De auteurs concluderen dat het risico op MI varieert voor de individuele NSAIDs. Toename was zichtbaar voor diclofenac en in mindere mate ook ibuprofen. Niet voor naproxen.	Risico is afgenomen wanneer er geen sprake is van verhoogd achtergrond risico op CVA.
McGettigan et al. 2011	Naproxen en lage doseringen ibuprofen zijn het minst waarschijnlijk in het verhogen van het cardiovasculaire risico. Diclofenac in OTC dosering verhoogt het risico al. etoricoxib hoger risico op CVA dan ibuprofen en naproxen.	
Chen et al. 2007	De OR voor myocardiinfarctrisico voor alle selectieve COX-2-remmers samen vergeleken met placebo was 1,46 (95%BI 1,02-2,09). Voor	Weinig events
Mcgettigan et al. 2006	verhoogde RR voor diclofenac en indomethacine, niet voor ibuprofen, naproxen en celecoxib	
Kearney et al.	selectieve COX-2-remmers en hoge doseringen ibuprofen en diclofenac waren geassocieerd met een verhoogd risico voor vasculaire incidenten, maar dit gold niet voor hoge doseringen naproxen.	
Roumie et al. 2009	pt met een CVA in de voorgeschiedenis of een aanwezige CVA vertoonden geen verhoogd risico bij gebruik of starten van gebruik van NSAIDs tov non-gebruikers. Gebruikers van naproxen demonstreerden een afgenomen risico op de gecombineerde uitkomst	Retrospectieve cohort studie
Olsen et al. 2012	Resultaten suggereren dat er geen periode is na het doormaken van een MI waarin behandeling met NSAIDs (relatief) veilig lijkt te zijn. naproxen binnen de NSAIDs het laagste cardiovasculaire risico had, waardoor het mogelijk de voorkeur heeft indien behandeling met NSAID niet vermeden kan worden. Wel was naproxen geassocieerd met een hoger gastrointestinaal bloedingsrisico.	Cohort studie Een lange termijn bewaking/voorzichtigheid wordt geadviseerd in het gebruik van NSAIDs bij patiënten die een MI hebben doorgemaakt.

Niet bewaken

Studie	Soort / n	Resultaten	Opmerkingen
Gunter et al. 2017	Meta-analyse	Celecoxib en naproxen laten geen verhoogd risico op MI of CV sterfte zien tov placebo. Voor het	Deze meta-analyse nam dosering, gebruiksduur, gelijktijdig ASA gebruik

		gecombineerde eindpunt laat óók diclofenac geen verschil tov placebo zien.	of baseline CV risico niet mee.
--	--	--	---------------------------------

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- **Mechanisme:** Het toegenomen risico op cardiovasculaire events is met name geassocieerd met COX-2 remmers. Er worden twee mogelijke mechanismen beschreven hiervoor (1):
 - De inhibitie van COX-2 leidt tot een afname in prostacycline, met als gevolg verminderde vasodilatatie en inhibitie van plaatjesaggregatie. Gelijktijdig zou er ongehinderde expressie van COX-1 zijn, leidend tot continue thromboxaan A2 productie. Het gehele mechanisme resulteert tot versnelde atherogenese, plaquevorming en uiteindelijk de vorming van een stolsel.
 - De inhibitie van COX-2 leidt tot een afname van COX-2 producten; de afname in prostaglandines leidt tot een afname in renale bloeddorstrooming, glomerulaire filtratiesnelheid en toename in aldosteronproductie. Dit heeft vochtretentie en ontwikkeling van hypertensie als gevolg, een risicofactor voor het ontstaan van cardiovasculaire events.
- **Mechanisme naproxen:** naproxen heeft een langere halfwaardetijd en zorgt daarom mogelijk voor aanhoudende remming van COX-1 afhankelijke tromboxaansynthese (Kearney et al.)
- Vanwege de grote hoeveelheid literatuur is bij de search van de herziening alleen gezocht naar meta-analyses en systematische reviews. Studies die traditionele NSAIDs vergeleken met coxibs zijn niet meegenomen.
- Veel studies includeerden studies naar rofecoxib. Rofecoxib is echter uit de handel waardoor resultaten hiervan niet meegenomen zijn in dit rapport.
- **Aanvullingen uit de risicoanalyse van 2013:**
 - De SPC Novalgine (metamizol) 21-08-06 bevat geen informatie. Gezien het risico op het optreden van agranulocytose is metamizolgebruik alleen gerechtvaardigd bij ernstige of levensbedreigende situaties waar geen alternatief beschikbaar of bruikbaar is.
 - Fenylobutazon is een FNA-preparaat waar geen SPC voor beschikbaar is.

(1): Pirlamarla et al. FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. Trends in cardiovascular medicine. 2016 November; 26(8): 675-680.

PICO

P(atient)	Patiënt met ischemische hartziekte (incl. angina)
I(ntervention)	NSAIDs inclusief naproxen
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Risico op verergering/recidief ischemische hartziekten

Zoektermen:

Dit is een herziening van een rapport uit 2003. Er is daarom gezocht vanaf 2003. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

PUBMED: (NSAIDs [MeSH] OR aceclofenac OR celecoxib OR diclofenac OR dexketoprofen OR etoricoxib OR fenazon OR fenylobutazon OR flurbiprofen OR ibuprofen OR indometacine OR ketoprofen OR meloxicam OR metamizole OR nabumeton OR naproxen OR parecoxib OR piroxicam OR tiaprofenic acid) AND (ischem* [MeSH] OR myocard* [MeSH] OR stroke [MeSH] OR cardi* [MeSH] OR angina pectoris [MeSH] OR coronar* [MeSH] OR atherosclerosis [MeSH]))
Filters applied: Human, English, meta-analysis, systematic review

EMBASE: (nsaids AND ('mesh'/exp OR mesh) OR 'aceclofenac'/exp OR aceclofenac OR 'celecoxib'/exp OR celecoxib OR 'diclofenac'/exp OR diclofenac OR 'dexketoprofen'/exp OR dexketoprofen OR 'etoricoxib'/exp OR etoricoxib OR 'fenazon'/exp OR fenazon OR fenylbutazon OR 'flurbiprofen'/exp OR flurbiprofen OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen OR 'indometacine'/exp OR indometacine OR 'ketoprofen'/exp OR ketoprofen OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam OR 'metamizole'/exp OR metamizole OR 'nabumeton'/exp OR nabumeton OR 'naproxen'/exp OR naproxen OR 'parecoxib'/exp OR parecoxib OR 'piroxicam'/exp OR piroxicam OR 'tiaprofenic acid'/exp OR 'tiaprofenic acid' OR (tiaprofenic AND ('acid'/exp OR acid))) AND (((ischem* AND ('mesh'/exp OR mesh) OR myocard*) AND ('mesh'/exp OR mesh) OR 'stroke'/exp OR stroke) AND ('mesh'/exp OR mesh) OR cardi* OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris' OR (('angina'/exp OR angina) AND pectoris AND ('mesh'/exp OR mesh)) OR coronar*) AND ('mesh'/exp OR mesh) OR 'atherosclerosis'/exp OR atherosclerosis) AND ('mesh'/exp OR mesh)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van NSAIDs op het ontstaan van ischemische hartziekten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bally et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2017; 357: 1-13. Systemische review en meta-analyse van individuele patiëntendata	Resultaten - Een cohort van 446763 individuen die bij elkaar 61460 acute MI's hadden doorgemaakt, was verworven. Inname van een willekeurige NSAID (diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib) voor een week, maand of langer dan een maand was geassocieerd met een toegenomen risico op een MI. - Met 1-7 dagen gebruik was het toegenomen MI risico met een posterior probability van $OR > 1,0$: 92% voor celecoxib 97% voor ibuprofen 99% voor diclofenac, naproxen - Corresponderende OR (95% BI) 1,24 (0,91-1,82) voor celecoxib 1,48 (1,00-2,26) voor ibuprofen 1,50 (1,06-2,04) voor diclofenac 1,53 (1,07-2,33) voor naproxen - Hogere doseringen NSAIDs toonden een groter risico op MI bij gebruik van 8-30 dagen. Bij gebruik langer dan 30 dagen was een dosis effect zichtbaar voor ibuprofen, maar niet langer voor naproxen. Voor diclofenac en celecoxib waren bescheiden dosis effecten waargenomen. - Gebruik langer dan een maand leek het risico niet te vergroten ten opzichte van kortere gebruiksduren. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat alle NSAIDs, waaronder naproxen, geassocieerd zijn met een toegenomen risico op een AMI. Het risico op MI voor celecoxib was vergelijkbaar met dat van traditionele NSAIDs. Daarnaast bleek het risico op MI het hoogst te zijn tijdens de eerste maand van NSAID gebruik en bij hogere doseringen. - Volgens de auteurs is naproxen volgens de bevindingen niet veiliger dan andere NSAIDs. Opmerkingen KNMP - De schattingen voor ibuprofen zijn vanwege de universele OTC beschikbaarheid en zo nodig gebruik minder sterk tov de andere NSAIDs.

Gunter B et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2017; 42:27-38 Meta-analyse	Resultaten In deze meta-analyse werden 26 studies meegenomen waarbij NSAIDs (celecoxib, diclofenac, etoricoxib, ibuprofen, lumiracoxib, naproxen) vergeleken werden met o.a. placebo op de eindpunten MI, beroerte en een gecombineerde uitkomstmaat (combinatie van MI, beroerte en cardiovasculaire (CV) sterfte). • Voor de uitkomstmaat MI toonden celecoxib en naproxen geen significante verschillen tov placebo • Voor de uitkomstmaat CV sterfte toonden celecoxib en naproxen geen significante verschillen tov placebo • Voor de gecombineerde uitkomstmaat was er geen significant verschil tov placebo waarneembaar voor celecoxib, diclofenac of naproxen. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat cardiovasculaire nadelige effecten van NSAIDs mogelijk niet gebaseerd zijn op COX-2 selectiviteit van NSAIDs. Opmerkingen KNMP • Meloxicam was niet meegenomen in de meta-analyse. • Niet voor alle vergelijkingen waren data of studies beschikbaar waardoor niet altijd directe vergelijkingen gemaakt konden worden. Voor de vergelijking met placebo was enkel data beschikbaar voor celecoxib, naproxen en diclofenac (enkel gecombineerde uitkomstmaat) • Deze meta-analyse nam dosering, gebruiksduur, gelijktijdig ASA gebruik of baseline CV risico niet mee.
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) collabo-ration. Vascular and upper gastro-intestinal effects of non-steroidal anti-inflammato-ry drugs: meta-analyses of individual partici-pant data from randomised trials. Lancet. 2013;382:769-79. Meta-analyse	Resultaten Meta-analyse van 280 gerandomiseerde studies waarin NSAID's. werden vergeleken met o.a. placebo (124.513 personen en 68.342 persoonsjaren). De gebruikte dagdoseringen waren diclofenac 150 mg (zelden 100 mg), naproxen 1000 mg (zelden 440 mg) en ibuprofen 2400 mg, celecoxib 100-800 mg (meestal 400 mg) en etoricoxib 5-120 mg (meestal 60 of 90 mg). Voor een aantal NSAID's zijn dit doseringen die normaal alleen kortdurend mogen worden gebruikt. In de meta-analyse zijn alleen studies met een duur van minimaal 4 weken opgenomen. • Ernstige vasculaire incidenten (niet-fataal MI, niet fatale beroerte of vasculaire dood) waren met 1/3 toegenomen door gebruik van een coxib of diclofenac tov placebo. Ibuprofen liet geen toename op dit eindpunt zien. ○ Coxibs: RR 1,37 (95%BI 1,14-1,66; p=0,0009) ○ Diclofenac: RR 1,41 (95%BI 1,12-1,78; p=0,0036) ○ Ibuprofen: RR 1,44 (95%BI 0,89-2,33) • Vergelijkbaar waren de resultaten voor ernstige coronaire incidenten (niet-fataal myocardinfarct of overlijden ten gevolge van coronaire hartaandoening). Ibuprofen liet voor dit eindpunt ook een toename zien tov van placebo ○ Coxibs: RR 1,76 (95%BI 1,31-2,37; p=0,0001) ○ Diclofenac: RR 1,70 (95%BI 1,19-2,41; p=0,0032) ○ Ibuprofen: RR 2,22 (95%BI 1,10-4,48, p=0,0253) • Vergeleken met placebo leidde gebruik van een coxib of diclofenac gedurende 1000 patiëntjaren tot drie extra patiënten met een ernstig vasculair incident, waarvan er een fataal was. • Naproxen liet geen significante toename op ernstige vasculaire incidenten zien tov placebo

	○ Naproxen: RR 0,93 (95%BI 0,69-1,27) • Vasculaire dood was significant toegenomen voor de coxibs en diclofenac, niet significant toegenomen voor ibuprofen en niet toegenomen voor naproxen. Allen tov placebo. ○ Coxibs: RR 1,58 (99% BI 1,00-2,49, p=0,0103) ○ Diclofenac: RR 1,65 (99% BI 0,95-2,58, p=0,0187) ○ Ibuprofen: RR 1,90 (99% BI 0,56-6,41, p=0,17) ○ Naproxen: RR 1,08 (99% BI 0,48-2,47, p=0,80) • Bij vergelijking van verschillende gebruiksduren (0-6 maanden, 6-12 maanden, 12-18 maanden en > 18 maanden) wezen alleen de 99%-betrouwbaarheidsintervallen bij gebruik van coxibs of diclofenac gedurende > 18 maanden op een significant verhoogd risico op een ernstig vasculair incident. Het verschil tussen de vier tijdsintervallen was echter niet significant. Op basis van de p-waarde verhoogde diclofenac het risico significant bij een gebruiksduur van 0-6 maanden (p=0,0329), maar de coxibs niet (p=0,06). • Voor celecoxib nam het risico op ernstige vasculaire incidenten toe met de dosis. Het 99% betrouwbaarheidsinterval was alleen significant voor een dagdosis van 800 mg (RR=2,96; 99% BI: 1,21-7,25). Momenteel is de maximumdosis 400 mg/dag. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat het vasculaire risico van hoge dosis diclofenac, en mogelijk ook ibuprofen, vergelijkbaar zijn met dat van coxibs. Daarentegen is een hoge dosis naproxen geassocieerd met minder vasculair risico dan andere NSAIDs. • Volgens de auteurs vertoonde naproxen significante heterogeniteit met andere klassieke NSAID's met betrekking tot dit risico, suggererend dat het risico bij naproxen verschilt van dat bij de andere klassieke NSAID's. • De auteurs vonden geen heterogeniteit in het effect van de coxibs. Zij concluderen daaruit dat het risico van etoricoxib vergelijkbaar is met dat van celecoxib (en rofecoxib en lumiracoxib). Opmerkingen KNMP • In studies waarin patiëntdata bekend waren, had 9% atherosclerose in de voorgeschiedenis en gebruikte ca. 20% aspirine. • Het aantal studies, personen en persoonsjaren per NSAID werd niet gegeven. Bovendien werden ook studies naar rofecoxib, lumiracoxib en valdecoxib meegeteld. Gegevens voor diclofenac, ibuprofen en naproxen versus placebo werden afgeleid uit de gegevens van coxibs versus het NSAID en versus placebo.
Varas-Lorenzo et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. PDS. 2013 April 25th; 22: 559-570. Systematische review en meta-analyse	Resultaten Een meta-analyse van 25 observationele studies waarbij het risico op AMI bij gebruik van individuele NSAIDs werd onderzocht. • De random-effects RR (95%BI) was het laagst voor naproxen en het hoogst voor etoricoxib (zie hieronder). Heterogeneiteit tussen de studies van de NSAIDs was aanwezig. ○ Naproxen 1,06 (0,94-1,20) ○ Celecoxib 1,12 (1,00-1,24) ○ Ibuprofen 1,14 (0,98-1,31) ○ Meloxicam 1,25 (1,04-1,49) ○ Diclofenac 1,38 (1,26-1,52) ○ Indometacine 1,40 (1,21-1,62)

	○ Etoricoxib 1,97 (1,35-2,89) • Voor nieuwe gebruikers was de RR als volgt ○ Naproxen 0,85 (0,73-1,00) ○ Ibuprofen 1,20 (0,97-1,48) ○ Celecoxib 1,23 (1,00-1,52) ○ Diclofenac 1,41 (1,08-1,86) ○ Rofecoxib 1,43 (1,21-1,66) • Een hoger risico op een AMI was over het algemeen waarneembaar bij hogere doseringen van NSAIDs (met uitzondering van naproxen), ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten. • Zowel lage als hoge doseringen van diclofenac waren geassocieerd met een hoger risico op AMI. • In patiënten met een eerder doorgemaakte coronaire hartziekte was een gebruiksduur van ≤ 3 maanden geassocieerd met een toegenomen risico op AMI. Behalve bij naproxen. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat de meeste NSAIDs, met uitzondering van naproxen, geassocieerd zijn met een toegenomen risico op AMI bij hogere doseringen en bij patiënten met een gediagnosticeerde coronaire hartziekte. Voor diclofenac was het risico op AMI al bij lage doseringen toegenomen. Opmerkingen KNMP/SHB • Bias heeft plaats kunnen vinden aangezien observationele studies gevoelig zijn voor veel soorten bias. De auteurs benoemen dat de mogelijkheid bestaat dat confounding by indication, protopathic bias, survival bias, immortal time bias, recall of information bias en misclassification of exposure hebben plaatsgevonden.
Garcia Rodriguez et al. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomized trials and observational studies. PLoS one. 2011 February; 6(2): 1-6. Systematische review	Resultaten Gepoolde analyse waarbij het effect van NSAIDs op MI werd onderzocht met data uit 15 studies. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen non fatale en fatale Mis. • Uit 6 observationele studies bleek dat behandeling met NSAIDs een RR van 1,30 (95%BI 1,20-1,41) voor non-fatale MI toonde en geen effect had op fatale MI RR 1,02 (95%BI 0,89-1,17). • Over het algemeen was de toename in risico op non-fatale MI 25% hoger (95%BI 11%-42%) dan voor een fatale MI. • De twee studies die enkel individuen includeerden met een voorgeschiedenis van CVA presenteerden risico schattingen voor non fatale MI die gemiddeld 58% (95%BI 26%-98%) hoger lagen dan voor fatale MI. • Voor de 9 RCTs (met zowel placebo als NSAIDs als controlearm) die coxibs onderzochten was de gepoolde RR voor non-fatale MI 1,61 (95%BI 1,04-2,50) en 0,86 (95%BI 0,51-1,47) voor fatale MI's. • Voor specifiek de 5 placebo gecontroleerde trials was de RR 1,76 (95%BI 1,09-2,83) voor de combinatie fatale en non-fatale MI. • Een secundaire analyse gelimiteerd tot de 5 placebo gecontroleerde trials liet een toegenomen risico voor non-fatale Mis zien OR 1,90 (95%BI 1,05-3,41) maar niet voor fatale events OR 1,37 (0,54-3,46). De OR van non-fataal vs fatale Mis was 1,30. Opmerkingen auteurs

	- De auteurs concludeerden dat NSAID gebruik het risico op non-fatale MI verhoogt en daarbij geen effect heeft op fatale events. Het verschil duidt volgens de auteurs mogelijk op een verschil in onderliggende pathologie voor thrombi gegenereerd door NSAIDs vs spontane thrombi. Opmerkingen KNMP - Er was sprake van significante heterogeniteit. Met behulp van metaregressie modellen waren de bronnen hiervan geïdentificeerd (inclusie criteria observationele studies en controle arm in RCTs) - Er was onvoldoende data om het verschil in de uitkomsten te onderzoeken per NSAID.
Hernandez-Diaz et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2006; 98: 266-274. Systematische review en meta-analyse	Resultaten - Gepoolde RR schattingen van MI voor specifieke NSAIDs tov geen NSAIDs gebruik werden berekend in deze meta-analyse van 16 cohort en case-control studies. - Gepoolde RR (95%BI) was als volgt voor: - Naproxen 0,98 (0,92-1,05) - Ibuprofen 1,07 (1,32-1,56) - Diclofenac 1,44 (0,90-1,02) - Celecoxib 0,96 (0,90-1,02) - De RR geassocieerd met naproxen onder patiënten die geen lage-dosis aspirine gebruikten was 0,83 (0,72-0,90). Voor ibuprofen was dit 0,88 (0,78-1,01). Beide tov geen NSAID gebruik. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat het risico op MI varieert voor de individuele NSAIDs. Vergeleken met geen NSAID gebruik, was naproxen geassocieerd met een niet-significante reductie van 2% voor het risico op MI. Een toegenomen risico was waarneembaar voor diclofenac (toename risico 44%). De resultaten suggereren een kleine toename in risico voor ibuprofen (toename 7%). Verder laat de data ook een kleine afname in risico op MI zien wanneer patiënten geen aspirine gebruiken en er geen sprake is van aanwezigheid van vasculaire ziektes.
McGettigan et al. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Medicine. 2011 September; 8(9): 1-18. Systematische review	Resultaten Een systematische review van 30 case-control studies waar 184946 cardiovasculaire events hadden plaatsgevonden. De gepoolde cardiovasculaire risico's (95%BI) van individuele NSAIDs in gebruikelijke doseringen in de eerste lijn en bij patiënten met hoog of laag achtergrond risico werden onderzocht. - Het hoogste risico was zichtbaar voor diclofenac en het laagste risico voor ibuprofen en naproxen. - Diclofenac RR 1,40 (1,27-1,55) - Ibuprofen RR 1,18 (1,11-1,25) - Naproxen RR 1,09 (1,02-1,16) - In een subset van de studies was het risico ook verhoogd bij lage doseringen van celecoxib en diclofenac. Daarnaast steeg dit risico met hogere doseringen. Voor ibuprofen was het verhoogde risico enkel zichtbaar bij hogere doseringen. Naproxen had bij alle doseringen een neutraal risico (geen verhoging of verlaging). - Binnen de groep minder bestudeerde NSAIDs hadden etorocoxib en indomethacin het hoogste risico. - Etorocoxib RR 2,05 (1,45-2,88) - Indomethacine RR 1,30 (1,19-1,41)

	- Een pairwise vergelijking liet zien dat etoricoxib een hoger RR had dan ibuprofen en naproxen. Naproxen had een significant lager risico dan ibuprofen. Ratio van RR (RRRs): - Etoricoxib – ibuprofen (RRR 1,68 (1,14-2,49)) - Etoricoxib – naproxen (RRR 1,75 (1,16-2,64)) - Naproxen – Ibuprofen (RRR 0,92 (0,87-0,99)) - De RR schattingen waren gelijk over patiënten met hoog of laag risico voor cardiovasculaire ziekten en stegen vroeg in de behandeling. Opmerkingen auteurs - Naproxen en lage doseringen ibuprofen zijn het minst waarschijnlijk in het verhogen van het cardiovasculaire risico. Diclofenac in OTC dosering verhoogt het risico al. Data voor etoricoxib was mager, maar pair wise vergelijking liet zien dat etoricoxib een hoger risico had dan ibuprofen en naproxen. Opmerkingen KNMP - Cardiovasculaire events hielden in AMI, coronaire hartziekte en of sterfte en een combinatie hiervan. De meest gerapporteerde uitkomst in de studies was AMI.				
Chen LC et al. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. Pharmacopidemiol Drug Saf 2007;16:762-72.	Een systematische review en meta-analyse werd uitgevoerd van 55 gerandomiseerde gecontroleerde trials (99.087 patiënten), waarbij de OR werd bepaald voor het risico op myocardinfarct geassocieerd met selectieve COX-2-remmers vergeleken met placebo, NSAID's en andere COX-2-remmers. - De OR voor myocardinfarctrisico voor alle selectieve COX-2-remmers samen vergeleken met placebo was 1,46 (95%BI 1,02-2,09). Voor de afzonderlijke COX-2-remmers (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib en lumiracoxib) werd een trend voor een verhoogd MI risico gevonden, maar werd geen significantie bereikt. - Het myocardinfarctrisico geassocieerd met celecoxib nam toe bij hogere dagelijkse doses. - De auteurs vermelden 3 studies die wijzen op een invloed van het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt op het myocardinfarctrisico bij gebruik van selectieve COX-2-remmers. Opmerkingen KNMP - Relatief weinig events beschikbaar voor analyse.				
McGettigan P et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-44.	Een systematische review en meta-analyse werd uitgevoerd van 17 casecontrolstudies (86.193 cases) en 6 cohortstudies (75.520 gebruikers van selectieve COX-2-remmers en 375.619 van niet-selectieve NSAID's), waarbij de RRs werden bepaald voor het risico op cardiovasculaire incidenten (voornamelijk myocardinfarct) geassocieerd met verschillende NSAID's vergeleken met niet-gebruik van NSAID's. In alle 23 studies werden niet-selectieve NSAID's bestudeerd, in 13 studies ook selectieve COX-2-remmers. - Significante RR's (95%BI) afgeleid uit de 23 studies (in volgorde van afnemende RR): <table> <tr> <td>Diclofenac</td><td>RR = 1,40 (1,16-1,70)</td></tr> <tr> <td>Indometacine</td><td>RR = 1,30 (1,07-1,60)</td></tr> </table> - Als voor de vergelijking van NSAID's alleen die studies werden meegenomen, waarin zowel een selectieve als niet-selectieve NSAID bestudeerd zijn, leverde dit soortgelijke resultaten op	Diclofenac	RR = 1,40 (1,16-1,70)	Indometacine	RR = 1,30 (1,07-1,60)
Diclofenac	RR = 1,40 (1,16-1,70)				
Indometacine	RR = 1,30 (1,07-1,60)				

	(verhoogde RR voor diclofenac en indomethacine, niet voor ibuprofen, naproxen en celecoxib). - Er waren onvoldoende gegevens om te bepalen of laaggedoseerd acetylsalicylzuur beschermde tegen het cardiovasculaire risico van gebruik van rofecoxib of andere NSAID's. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat celecoxib in gebruikelijke doseringen geen verhoogd risico tonen op MI, naproxen in tegenstelling tot beweringen geen protectief effect biedt en de auteurs plaatsen vraagtekens bij de veiligheid van diclofenac. Opmerkingen KNMP - Heranalyse van de resultaten samen met die van de studie van Helin-Salmivaara, 2006 leverde soortgelijke resultaten. De RR voor meloxicam werd in dit geval significant.															
Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006;332:1302-8 Meta-analyse	Een meta-analyse werd uitgevoerd van 138 gerandomiseerde studies (n = 145.373) met een duur ≥ 4 weken, waarin een selectieve COX-2-remmer werd vergeleken met placebo (121 studies) of een niet-selectieve NSAID (17 studies). Het relatieve risico op een ernstig cardiovasculair incident (myocardinfarct, beroerte of vasculaire dood) en op een myocardinfarct werd bepaald. - Afgeleide RR's ten opzichte van placebo (in volgorde van afnemende RR): - Significante RR's:<table><tr><td></td><td>cardiovasculair incident</td><td>myocardinfarct</td></tr><tr><td>Diclofenac (75 mg 2x daags)</td><td>RR = 1,63</td><td></td></tr><tr><td>Selectieve COX-2-remmers</td><td>RR = 1,42</td><td>RR = 1,86</td></tr></table> - Niet significante RR's:<table><tr><td>Ibuprofen (800 mg 3x daags)</td><td>RR = 1,51</td><td></td></tr><tr><td>Naproxen (500 mg 2x daags)</td><td>RR = 0,92</td><td></td></tr></table> - De auteurs vonden geen bewijs voor een verschil in risico voor verschillende COX-2-remmers, maar alleen van rofecoxib en celecoxib was een goede hoeveelheid gegevens aanwezig (het totaal aantal vasculaire incidenten na COX-2-remmergebruik bedroeg 216). - Analyse van alleen studies met een duur > 1 jaar leverde een soortgelijke RR voor COX-2-remmers. - Er waren te weinig gegevens om iets over het effect van dosering te kunnen zeggen, alleen voor celecoxib werd een significante toename van vasculaire incidenten met de dosis gevonden. - Er werd geen significant effect van het ontbreken van laaggedoseerd acetylsalicylzuur gevonden (waarschijnlijk door onvoldoende gegevens). - Vergelijking van COX-2-remmers met alle niet-selectieve NSAID's, alle niet-selectieve NSAID's behalve naproxen, ibuprofen of diclofenac leverde geen significant verhoogde RR's voor cardiovasculaire incidenten en myocardinfarct. Vergelijking met naproxen toonde wel een significant verhoogde RR voor cardiovasculaire incidenten (RR = 1,57) en myocardinfarct (RR = 2,04).		cardiovasculair incident	myocardinfarct	Diclofenac (75 mg 2x daags)	RR = 1,63		Selectieve COX-2-remmers	RR = 1,42	RR = 1,86	Ibuprofen (800 mg 3x daags)	RR = 1,51		Naproxen (500 mg 2x daags)	RR = 0,92	
	cardiovasculair incident	myocardinfarct														
Diclofenac (75 mg 2x daags)	RR = 1,63															
Selectieve COX-2-remmers	RR = 1,42	RR = 1,86														
Ibuprofen (800 mg 3x daags)	RR = 1,51															
Naproxen (500 mg 2x daags)	RR = 0,92															

	Opmerkingen auteurs - De auteurs concludeerden dat selectieve COX-2-remmers en hoge doseringen ibuprofen en diclofenac geassocieerd waren met een verhoogd risico voor vasculaire incidenten, maar dat dit niet gold voor hoge doseringen naproxen. Opmerkingen KNMP - Naproxen heeft een lange halfwaardetijd en zorgt daarom mogelijk voor een aanhoudende remming van COX-1-afhankelijke tromboxaansynthese.
Roumie CL et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclo-oxygenase-2 inhibitors and risk for cardio-vascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009 november;18:1053-63. Retrospectieve cohort studie	Gegevens werden geanalyseerd van 610.001 personen, waarvan 84.752 met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. Gebruikers van NSAID's (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofen, naproxen, indomethacin en diclofenac) (17.224 met cardiovasculaire aandoening) werden vergeleken met niet-gebruikers. Er werd o.a. gecorrigeerd voor risicoscore en comedatie. - Patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis vertoonden in totaal 10248 events, waarvan 4327 AMIs, 3714 beroertes en 2207 sterfte door coronaire hartaandoening. - Onder de coxibs was (met uitgang van rofecoxib wat niet meegenomen wordt in deze risicoanalyse) geen van de coxibs geassocieerd met een toegenomen risico op het gecombineerde eindpunt (AMIs, beroertes en sterfte door coronaire hartaandoening): - Valdecoxib 22,55 events per 1000 personenjaren aHR 0,99 (0,79-1,24) - Celecoxib 24,22 events per 1000 personenjaren aHR 0,92 (0,82-1,03) - Gebruikers van naproxen demonstreerden een afgenomen risico op de gecombineerde uitkomst - Naproxen 22,66 events per 1000 personenjaren aHR 0,88, 95%BI 0,79-0,99 - Geen van de andere NSAIDs was geassocieerd met een risico op de gecombineerde uitkomstmaat. - Ibuprofen 26,47 events per 1000 personenjaren aHR 1,02 (0,90-1,15) - Indomethacine 27,53 events per 1000 personenjaren aHR 0,97 (0,75-1,25) - Diclofenac 20,13 events per 1000 personenjaren aHR 1,01 (0,76-1,34). - Voor nieuwe gebruikers (start van een NSAID na minimaal een jaar geen gebruik van dit NSAID) met een cardiovasculaire aandoening toonde geen van de coxibs toegenomen risico op de gecombineerde uitkomst - Alle andere coxibs en NSAIDs hadden een gelijk risico ten opzichte van niet-gebruikers. - Celecoxib 25,96 events per 1000 personenjaren aHR 0,98 (0,85-1,12) - Valdecoxib 21,88 events per 1000 personenjaren aHR 0,95 (0,72-1,24) - Ibuprofen 21,12 events per 1000 personenjaren aHR 0,91 (0,73-1,14)

	▪ Naproxen 22,42 events per 1000 personenjaren aHR 0,98 (0,82-1,16) ▪ Indomethacine 25,19 events per 1000 personenjaren aHR 0,96 (0,64-1,43) ▪ Diclofenac 20,01 events per 1000 personenjaren aHR 1,03 (0,72-1,48) Opmerkingen KNMP • Niet-gebruikers werden gedefinieerd als geen NSAID gebruik in het afgelopen jaar of langer. • Patiënten zonder cardiovasculaire aandoening die coxibs gebruikten waren ouder, hadden hogere mediane risicoscores, hadden een hoger geneesmiddelgebruik en bezochten vaker een zorgverlener. • Enkel de resultaten voor patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoening zijn meegenomen.
Olsen et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation. 2012 october 16; 126(16): 1955-63. Cohort studie	Resultaten Een cohort van 99187 patiënten (≥30 jaar) die voor het eerst een MI hadden doorgemaakt tussen 1997-2009 werd geïnccludeerd in deze studie. Hiervan hadden 43608 (44%) patiënten ten minste 1 prescriptie van een NSAID ontvangen na het doormaken van een MI. Na het doormaken van een MI was het gebruik van een NSAID persistent (gedurende 5 jaar) geassocieerd met een significant toegenomen risico op coronaire sterfte of nonfatale terugkerende MI ten opzichte van non-gebruikers. • Alle NSAIDs, HR (95%BI): ○ 1 jaar, HR 1,30 (1,22-1,39) ○ 2 jaar, HR 1,65 (1,51-1,82) ○ 3 jaar, HR 1,58 (1,41-1,77) ○ 4 jaar, HR 1,39 (1,22-1,59) ○ 5 jaar, HR 1,37 (1,18-1,59) ○ >5 jaar, HR 1,41 (1,28-1,56) • Naproxen HR (95%BI) ○ 1 jaar, HR 1,44 (1,07-1,94) ○ 2 jaar, HR 1,56 (0,98-2,48) ○ 3 jaar, HR 0,99 (0,49-1,98) ○ 4 jaar, HR 1,12 (0,53-2,35) ○ 5 jaar, HR 1,59 (0,76-3,34) ○ >5 jaar, HR 1,10 (0,68-1,77) Opmerkingen auteurs • Volgens de auteurs brengen deze resultaten in beeld dat er geen sprake is van een periode na het doormaken van een MI waarin behandeling met NSAIDs (relatief) veilig lijkt te zijn. • Een lange termijn bewaking/voorzichtigheid wordt geadviseerd in het gebruik van NSAIDs bij patiënten die een MI hebben doorgemaakt. • De auteurs benoemen dat, in overeenkomst met andere studies, naproxen binnen de NSAIDs het laagste cardiovasculaire risico had, waardoor het mogelijk de voorkeur heeft indien behandeling met NSAID niet vermeden kan worden. Wel was naproxen geassocieerd met een hoger gastrointestinaal bloedingsrisico. Opmerkingen KNMP

	• Informatie over de indicatie voor NSAIDs was niet aanwezig waardoor confounding by indication mogelijk heeft plaatsgevonden. • Ibuprofen 200 mg was als enige NSAID beschikbaar OTC. • NSAID gebruik hield in deze studie ten minste 1 prescriptie van een NSAID in. Verdere informatie hierover is niet gegeven.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
EMA. New safety advice for diclofenac –CMDh endorses PRAC recommendation. 28-06-2013.	De Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) heeft diclofenac opnieuw beoordeeld en besloten dat gebruik is gecontraïndiceerd bij patiënten met ischemische hartziekten, perifere arteriële ziekten en cerebrovasculaire ziekten. Uit de herbeoordeling komt naar voren dat de systemische effecten van diclofenac op het hart en de circulatie vergelijkbaar zijn met de effecten hierop van coxibs. Klinische studies en epidemiologische data wijzen in de richting van een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen, vooral bij gebruik van hoge doses (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik. Hoewel het risico waarschijnlijk dosisafhankelijk is, concludeerde de PRAC dat het cardiovasculaire trombotische risico niet uitgesloten kan worden voor enige dosering van diclofenac, vooral niet bij patiënten met bestaande comorbiditeiten.
PRAC recommendation for ibuprofen 13-04-2015.	Ibuprofen moet worden vermeden in doses vanaf 2400 mg/dag, dexibuprofen in doses vanaf 1200 mg/dag. Ibuprofen moet tevens niet gelijktijdig worden gebruikt met antitrombotisch acetylsalicylzuur, omdat het de werking van antitrombotische acetylsalicylzuur remt. Er is geen verhoogd risico bij doses van 1200 mg/dag of lager.
Almirall. Belangrijke risico-informatie aceclofenac: nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen. Oktober 2014.	In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Almirall over belangrijke risico-informatie met betrekking tot aceclofenac. Het cardiovasculaire risico van aceclofenac is vergelijkbaar met dat van diclofenac en coxibs. Aceclofenac is gecontraïndiceerd bij patiënten met ischemische hartziekten.

NHG pijnbestrijding november 2021, geraadpleegd op 23-02-2022	<u>Absolute CI</u>: Hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis (absolute contra-indicatie geldt alleen voor diclofenac en voor ibuprofen vanaf dosering 2400 mg/dag) <u>Relatieve CI</u>: (verhoogd risico op) hart- en vaatziekten <u>Cardiovasculaire bijwerkingen</u> Er is veel zekerheid dat COX-2-selectieve NSAID's vergeleken met placebo het risico op cardiovasculaire bijwerkingen verhogen; met name op de uitkomst myocardinfarct of sterfte aan coronaire hartziekte (RR 1,76; 95%-BI 1,31 tot 2,37; absoluut effect 3 meer per 1000 patiënten per jaar; 95%-BI 1 tot 5 meer) en hartfalen (RR 2,28; 95%-BI 1,62 tot 3,20; absoluut effect 3 meer per 1000 patiënten per jaar; 95%-BI 2 tot 6 meer) waren er klinisch relevante verschillen. Voor diclofenac en ibuprofen zijn er aanwijzingen voor vergelijkbare effecten, al is daar minder zekerheid over. De wettelijke productinformatie en bijsluiters van diclofenac zijn in de tweede helft van 2013 aangepast en vermelden een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen en contra-indicatie bij patiënten met hartfalen, ischemische hartziekten, perifeer arterieel vaatlijden en na CVA. Naproxen lijkt het risico op cardiovasculaire bijwerkingen (met uitzondering van hartfalen) niet te verhogen, maar over deze effecten is veel onzekerheid. In prospectief Nederlands onderzoek (n = 8423, gemiddelde leeftijd 68,5 jaar, 58% vrouwen, follow-up 12,9 jaar) werd het verband onderzocht tussen NSAID-gebruik en atriumfibrilleren; 857 personen ontwikkelden atriumfibrilleren. Huidig NSAID-gebruik vergeleken met nooit NSAID-gebruik was geassocieerd met een verhoogd risico op atriumfibrilleren: HR 1,76; 95%-BI 1,07 tot 2,88. Ook recent NSAID-gebruik (< 30 dagen na staken van NSAID's) was geassocieerd met een verhoogd risico vergeleken met nooit NSAID-gebruik: HR 1,84; 95%-BI 1,34 tot 2,51 (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en meerdere confounders). 100 In een Deens registratieonderzoek werd het verband onderzocht tussen NSAID-gebruik en bloedingen en cardiovasculaire gebeurtenissen bij 61.971 patiënten met een eerste myocardinfarct die antitrombotische behandeling kregen. Zowel het risico op bloedingen (HR 2,02; 95%-BI 1,81 tot 2,26) als het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen (HR 1,40; 95%-BI 1,30 tot 1,49) was verhoogd voor NSAID-gebruik versus geen NSAID-gebruik. 101
--	---

SPC

SPC Celebrex (celecoxib) 16-03-2022 *	<u>4.3 contra-indicaties</u> Aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte. <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Een verhoogd aantal ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen, voornamelijk myocardinfarct, werd vastgesteld in een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij personen met sporadische adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. NSAID's, waaronder selectieve COX-2-remmers, zijn in verband gebracht met verhoogd risico op cardiovasculaire en trombotische bijwerkingen bij langdurig gebruik. De exacte omvang van het risico dat met een enkelvoudige dosis gepaard gaat, is niet vastgesteld, evenmin als de exacte duur van therapie die met verhoogd risico gepaard gaat. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek opnieuw geëvalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1). Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met celecoxib (zie rubriek 5.1). Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2-remmers geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Behandelingen met aggregatieremmers dienen daarom niet gestopt te worden (zie rubriek 5.1). <u>4.8 Bijwerkingen</u> Vaak: myocardinfarct¹. Soms: hartfalen, palpitaties, tachycardie. Zelden: aritmie. ¹ Bijwerkingen die optraden in twee langlopende klinische studies over de preventie van poliepen waarin proefpersonen 3 jaar lang behandeld werden met celecoxib 400 mg per dag (de APC- en PreSAP-studies). De bijwerkingen die hierboven vermeld worden voor de studies over de preventie van poliepen zijn alleen degene die al eerder bekend waren uit de post-marketing-surveillance of die vaker voorkwamen dan in de artrosetudies. In de definitieve onderzoeksgegevens van de APC- en de PreSAP-studie waarin patiënten maximaal 3 jaar lang behandeld werden met 400 mg celecoxib per dag (gepoolde gegevens uit beide onderzoeken) bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct ten opzichte van placebo 7,6 gevallen per 1000 patiënten (soms).
--	--

SPC Ibuprofen Accord (Ibuprofen) 16-03-2022 **	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg/dag) en bij langdurig gebruik, geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg per dag) geassocieerd zijn met een toegenomen risico op myocardinfarct. Patiënten met vastgestelde ischemische hartziekte dienen alleen behandeld te worden met ibuprofen na zorgvuldige overweging./ <u>4.8 Bijwerkingen</u> myocardinfarct: niet bekend
SPC Aceclofenac 16-03-2022 ***	<u>4.3 contra-indicaties</u> Patiënten met aangetoond ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden. <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Aangezien de cardiovasculaire risico's van aceclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de behandeling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden. Aceclofenac dient ook met voorzichtigheid en onder strikt medische controle te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloedingen.

*: geldt ook voor Arcoxia (etoricoxib), Dynastat (parecoxib).

**: geldt ook voor Biofenac (aceclofenac), Aleve feminax (naproxen), SPC arthrotec (diclofenac), Stadium (dexketoprofen), flurbiprofen, indometacine, ketoprofen, meloxicam, nabumeton, naproxen, piroxicam,

***: geldt ook voor Arthrotec (diclofenac)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	07-04-2022