

Inflammatoire darmziekten: coxibs

2895

Datum literatuursearch: 9 oktober 2020

AFKORTINGEN

CD: ziekte van Crohn,
UC: colitis ulcerosa
IBD: inflammatoire darmziekte
BI: betrouwbaarheidsinterval
HR: hazard ratio
OR: odds ratio
RR: relatief risico

CONCLUSIE

Het is onduidelijk of coxibs veilig kunnen worden toegepast bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Volgens expert opinion komen ontstekingsremmende pijnstillers alleen in aanmerking als paracetamol onvoldoende effect heeft. Indien een ontstekingsremmende pijnstiller geïndiceerd is, hebben coxibs de voorkeur boven NSAID's.

AANVULLENDE OPMERKINGEN:

In de SPC's van coxibs worden inflammatoire darmziekten als contra-indicatie genoemd. Dit kan echter onvoldoende worden onderbouwd met de beschikbare literatuur voor patiënten met inactieve ziekte. Er zijn te weinig gegevens over patiënten met actieve IBD om uitspraken te doen over de veiligheid van coxibs.

- In dierstudies bleek celecoxib mogelijk een therapeutisch effect te hebben bij colitis. Hierbij werd een toedieningsvorm gebruikt met afgifte in het colon:
 - Mishra RK et al. Lipid-based nanocarrier-mediated targeted delivery of celecoxib attenuate severity of ulcerative colitis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020 Nov;116:111103. doi: 10.1016/j.msec.2020.111103. Epub 2020 May 20.
 - El-Hady SM et al. Colon targeting of celecoxib nanomixed micelles using pulsatile drug delivery systems for the prevention of inflammatory bowel disease. *Int J Pharm.* 2020 Feb 25;576:118982.
 - Kim W et al. Colonic delivery of celecoxib is a potential pharmaceutical strategy for repositioning the selective COX-2 inhibitor as an anti-colitic agent. *Arch Pharm Res.* 2015 Oct;38(10):1830-8.

PICO

P(atient)	Patiënten met inflammatoire darmziekten
I(ntervention)	coxib
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Exacerbatie of vermindering ernst van inflammatoire darmziekte of geen verandering in symptomen

Zoekterm:

PUBMED:

(cox-2 inhibitor OR coxib OR etoricoxib OR celecoxib OR parecoxib) AND (inflammatory bowel disease OR ulcerative colitis OR Crohn's disease)

Filters applied: from 2014/7/1 - 2020/10/9

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Ribaldone DG et al. Coxib's Safety in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis. Pain Physician. 2015 Nov;18(6):599-607	Meta-analyse	Resultaten: • Meta-analyse met studies die zijn opgenomen in dit contra-indicatie rapport. • 7 studies geïnccludeerd • Gepoold percentage opvlamming IBD tijdens coxib-gebruik: 14,4% (95%BI 6,7-24,4%). Er was sprake van significante heterogeniteit ($P < 0,0001$). • Gepoold percentage voor opvlamming IBD tijdens celecoxib: 23,7% (95%BI 2,6-85,4%). Er was sprake van significante heterogeniteit ($P < 0,0001$). • Gepoold percentage voor opvlamming IBD tijdens rofecoxib: 18,8% (95%BI 12,4-26,8%). Er was geen sprake van significante heterogeniteit. • Vergelijking coxibs met placebo voor wat betreft opvlammingen IBD: relatief risico 0,86 (95%BI 0,39-1,88). Conclusie en opmerkingen auteurs: • De beperkte data suggereren dat coxibs door de meeste IBD-patiënten veilig kunnen worden gebruikt. • Beperkingen: een deel van de patiënten gebruikte azathioprine of 6-mercaptopurine. Dat kan een beschermend effect hebben gehad op het ontstaan van opvlammingen bij coxibgebruik. Ook werden in een aantal studies coxibs korter gebruikt dan in de praktijk. • Het risico op verergering van IBD door coxibs zou hoger kunnen zijn bij actieve IBD dan bij inactieve, omdat COX-2 betrokken is bij mucosale herstelmechanismen. • Tijdens de eerste dagen van coxibgebruik moeten patiënten met inactieve IBD gemonitord worden. • Coxibs moeten niet worden toegepast bij actieve IBD, tot de veiligheid is aangetoond in gecontroleerde studies.
Moninuola OO et al. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:1428-1439	Systematische review	Resultaten: • Systematische literatuurzoekactie in verschillende databanken, waaronder Medline (PubMed), EMBASE en het Cochrane Central Register of Controlled Trials. Systematische review coxibs: 1 case-controlstudie, 2 cohortstudies, 3 niet-gerandomiseerde klinische onderzoeken en 2 RCT's.

		- De studies uit deze systematische review zijn opgenomen in dit contra-indicatie rapport. Conclusie en opmerkingen auteurs: - Er is geen consistente associatie gevonden tussen gebruik van NSAID's, coxibs of paracetamol en het risico op exacerbatie van CD of UC. - Het mechanisme voor IBD-exacerbaties bij NSAID-gebruik is grotendeels onbekend. In eerdere studies is gesuggereerd dat remming van de intestinale prostaglandinesynthese door inactivatie van COX-1 en COX-2 een rol speelt. Het is onduidelijk of COX-1 remming de primaire oorzaak vormt voor mucosale schade. En of er bij coxibgebruik een vergelijkbaar potentieel verhoogd exacerbatierisico is als bij gebruik van niet-selectieve NSAID's. - Grotere, goed opgezette studies zijn nodig.
Hensley A, et al. Use of cyclo-oxygenase inhibitors is not associated with clinical relapse in inflammatory bowel disease: a case-control study. Pharmaceuticals (Basel). 2015;8:512-524	Case-controlstudie n = 158 (59 met actieve ziekte, 99 in stabiele fase) n = IBD-patiënten	- Geïnccludeerd: 59 IBD-patiënten met actieve ziekte (gemiddelde leeftijd 47,6 jaar) en 99 controles (IBD-patiënten in stabiele fase, gemiddelde leeftijd 53,3 jaar). - Actieve IBD: 22 patiënten met CD, 37 met UC. - Controlegroep: 24 patiënten met CD, 73 met UC, 2 niet gespecificeerd 9 van de 59 patiënten in de groep met actieve ziekte (15%) en 25 van de 99 in de controlegroep (25%) hadden een coxib of een NSAID gebruikt in de 3 maanden voorafgaand aan de studie. - Gecorrigeerde OR voor verergering van IBD en blootstelling aan een coxib of NSAID was 0,26 (95%BI 0,09-0,80). 1 van de 59 patiënten in de groep met actieve ziekte (1,7%) en 6 van de 99 in de controlegroep (6,1%) hadden een coxib gebruikt: OR voor verergering van IBD was 0,27 (95%BI 0,03-2,28). - Voor niet-selectieve NSAID's werd een OR van 0,42 gevonden (95%BI 0,14-1,24).

Sandborn WJ et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:203-11.	studie n=112	In deze dubbelblinde placebogecontroleerde pilotstudie werden 222 patiënten met niet-actieve colitis ulcerosa en een historie van non-specifieke artritis, gewrichtspijn of een andere indicatie voor behandeling met een NSAID zonder actieve symptomen, 14 dagen behandeld met celecoxib 200 mg 2 maal per dag of placebo. Exacerbatie van de ziekte trad in de celecoxibgroep op bij 3% (95% BI=0,6-7,8%) van de patiënten en in de placebogroep in 4% (95% BI=1,3-6,5%) van de patiënten. Het verschil was niet significant (P=0,719). Ook het aantal patiënten dat de studie voortijdig afbrak vanwege gastro-intestinale bijwerkingen verschilde niet significant in beide groepen. De auteurs noemen onder andere het feit dat de patiënten behandeld werden voor colitis ulcerosa, wat een exacerbatie door celecoxib voorkomen kan hebben, en de korte duur van de studie als tekortkomingen. Opmerkingen KNMP: • Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al.
El Miedany Y et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2006;101:311-7.	studie n=76	In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie werden 146 patiënten, met IBD en reumatologische manifestaties, gedurende 3 maanden behandeld met etoricoxib 60-120 mg per dag of placebo. Na 3 maanden was bij 8 van de 76 patiënten in de etoricoxibgroep een exacerbatie opgetreden en bij 8 van de 70 patiënten in de controlegroep. De gemiddelde ziekteactiviteit steeg in de etoricoxibgroep van 1,15±0,79 naar 1,19±0,68 en in de controlegroep van 1,16±0,25 naar 1,20±0,48. De gevonden verschillen waren allen niet significant. 88,2% in de etoricoxibgroep en 88,6% in de placebogroep had een historie van t-NSAID + PPI-gebruik. Dit zou bij deze patiënten hebben geleid tot een exacerbatie van IBD. Opmerkingen KNMP: Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al.

Matuk R et al. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:352-6.	studie n=33	In een retrospectieve studie werden de gegevens van 33 IBD-patiënten die rofecoxib of celecoxib hadden gebruikt en die een vragenlijst hadden ingevuld, geïnccludeerd. Bij 6 van de 33 patiënten was de ziekte actief bij start van de coxib. Bij 13 patiënten (39%) trad verslechtering op in IBD-activiteit. Bij één van deze patiënten was al sprake van actieve ziekte voordat de coxib werd gestart. Bij 5 van de 13 patiënten trad verbetering van de symptomen op na stoppen met de coxib, 8 patiënten hadden verdere behandeling nodig. Bij de overige 20 patiënten (61%) trad geen verandering op. Het enige verschil tussen de groepen met en zonder verslechtering was dat gebruik van celecoxib vaker gepaard ging met exacerbatie dan gebruik van rofecoxib. Volgens de auteurs kan mogelijk de exacerbatie-incidentie overschat zijn doordat vooral patiënten met een exacerbatie na coxibgebruik de vragenlijst ingevuld hebben. Opmerkingen KNMP: Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al
Biancone L et al. Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:755-64.	studie n=45	In een open-label studie werden 45 patiënten met inactieve IBD en 30 patiënten met dyspepsie ten minste 3 dagen behandeld met rofecoxib 12,5 mg per dag. 9 van de 45 patiënten (20%) in de IBD-groep stopten rofecoxib vanwege gastro-intestinale bijwerkingen. Bij alle 9 patiënten was een terugval van IBD te zien (verhoging van de ziekteactiviteit). Bij alle 9 patiënten traden de symptomen op binnen 3 weken na start met rofecoxib en verdwenen de symptomen na stoppen met rofecoxib. 1 patiënt in de controlegroep stopte met rofecoxib vanwege pijn in de bovenbuik. Opmerkingen KNMP: Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al
Reinisch W et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and athralgia. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1371-80.	studie n=32	In een open-label studie werden 32 patiënten met inactieve tot milde IBD gedurende 20 dagen voor pijn behandeld met rofecoxib 12,5-25 mg per dag. 8 van de 32 patiënten hadden eerder een exacerbatie doorgemaakt die geassocieerd werd met klassiek NSAID-gebruik. Bij geen van de patiënten trad een exacerbatie van IBD op tijdens behandeling met rofecoxib. In de CD-groep daalde de CDAI-score van 175 naar 134 en in de UC-groep trad geen significante verandering op van de CAI-score. De genoemde scores zijn een maat voor de ziekteactiviteit. Opmerkingen KNMP: Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al

Mahadevan U et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002;97:910-4.	studie n=27	In een retrospectief statusonderzoek werden 27 patiënten met inactieve tot matig actieve IBD voor pijn behandeld met celecoxib of rofecoxib. 11 patiënten kregen celecoxib 200-400 mg per dag en 16 patiënten kregen rofecoxib 12,5-50 mg per dag. De mediane therapieduur was 9 maanden (1 wk – 22 mnd). Bij 22 patiënten trad geen verandering in ernst van IBD op. Bij 3 patiënten (11,1%) trad verbetering op en bij 2 patiënten (7,4%) verslechtering. Bij de ene patiënt trad binnen 2 weken na start met rofecoxib 25 mg per dag een exacerbatie op. 3 maanden na stoppen was de ziekteactiviteit weer als voor start. Bij de andere patiënt trad exacerbatie binnen 1 week na start met rofecoxib 25 mg op en verdwenen de symptomen binnen 1 week na stoppen. Opmerkingen KNMP: Meegenomen in meta-analyse Ribaldone et al
Wilcox GM et al. Rofecoxib and inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2005;39:142-3.	casus n=1	Een 52-jarige man met IBD werd voor een slijmbeursontsteking behandeld met rofecoxib. Na 5 dagen ontwikkelde hij krampende buikpijn en dunne ontlasting. Endoscopie toonde actieve colitis met zweren aan. Na stoppen met rofecoxib verdwenen de symptomen spontaan.
Gornet JM et al. Exacerbation of Crohn's colitis with severe colonic hemorrhage in a patient on rofecoxib. Am J Gastroenterol 2002;97:3209-10.	casus n=1	Een 35 jarige vrouw met de ziekte van Crohn, die al 3 jaar in volledige remissie was, kreeg rofecoxib 25 mg per dag voor artritis. Ze had al 2 jaar geen klassiek NSAID gebruikt. Vanwege optreden van rectaal bloedverlies werd gestopt met rofecoxib. 11 dagen later werd ze opgenomen in het ziekenhuis vanwege aanhoudend rectaal bloedverlies en malaise. Colonoscopie liet diepe zweren zien en een actieve bloeding.
Bonner GF. Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. Am J Gastroenterol 2001;96:1306-8.	casus n=2	Een 80-jarige vrouw met een 50-jarige historie van UC kreeg celecoxib 100 mg 2 maal per dag. 4 maanden eerder had ze een exacerbatie gehad. Na 3 dagen trad diarree en buikpijn op. 10 dagen na stoppen met celecoxib verbeterden de symptomen zonder aanpassing van de medicatie voor IBD. De tweede casus was die van een 35-jarige vrouw met een 19-jarige historie van CD en frequente exacerbaties. De CD was al een jaar onder controle toen gestart werd met celecoxib 100 mg 2 maal per dag. Na 4 doses trad rectaal bloedverlies op. 5 dagen na stoppen verdwenen de symptomen.

Miao XP et al. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 10: CD007744..	review	In deze Cochrane-review zijn 2 studies geanalyseerd die voldeden aan de selectiecriteria. Deze studies, Sandborn et al 2006 en El Miedany et al 2006, zijn ook opgenomen in deze risicoanalyse. De auteurs concluderen dat er geen definitieve conclusie getrokken kan worden over de veiligheid van kortdurend gebruik van een coxib bij IBD-patiënten. De twee geïnccludeerde studies suggereren dat celecoxib en etoricoxib IBD-symptomen niet verergeren. In beide studies ging het echter om kleine aantallen patiënten en korte follow-up periodes. De kwaliteit van de evidence voor het effect dat in deze studies werd waargenomen is daarom laag.
---	--------	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ferrer MD. Cyclooxygenase-2 Inhibitors as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases. Curr Med Chem. 2019;26(18):3225-3241 (PubMed abstract, geen volledige tekst gevonden)	Inflammation plays a crucial role in the development of many complex diseases and disorders including autoimmune diseases, metabolic syndrome, neurodegenerative diseases, and cardiovascular pathologies. Prostaglandins play a regulatory role in inflammation. Cyclooxygenases are the main mediators of inflammation by catalyzing the initial step of arachidonic acid metabolism and prostaglandin synthesis. The differential expression of the constitutive isoform COX-1 and the inducible isoform COX-2, and the finding that COX-1 is the major form expressed in the gastrointestinal tract, lead to the search for COX-2-selective inhibitors as anti-inflammatory agents that might diminish the gastrointestinal side effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). COX-2 isoform is expressed predominantly in inflammatory cells and decidedly upregulated in chronic and acute inflammations, becoming a critical target for many pharmacological inhibitors. COX-2 selective inhibitors happen to show equivalent efficacy with that of conventional NSAIDs, but they have reduced gastrointestinal side effects. This review would elucidate the most recent findings on selective COX-2 inhibition and their relevance to human pathology, concretely in inflammatory pathologies characterized by a prolonged pro-inflammatory status, including autoimmune diseases, metabolic syndrome, obesity, atherosclerosis, neurodegenerative diseases, chronic obstructive pulmonary disease, arthritis, chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular pathologies.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, 2008.	(pag. 155) Bij de behandeling van type I perifere artritis ligt de nadruk op de behandeling van de onderliggende ziekte met corticosteroïden, immunomodulatoren of anti-TNF middelen. Alhoewel NSAID's (conventionele en Cox-2 specifieke) een onderliggende IBD kunnen doen opvlammen of verergeren (Felder, 2000; Matuk, 2004; Takeuchi, 2006) kunnen ze in specifieke gevallen wel worden ingezet. Een averechtse reactie op NSAID treedt vaak binnen enkele weken op. Mochten de darmklachten echter niet toenemen dan kunnen NSAID of Cox-2 remmers kortdurend gebruikt worden (Mahadevan, 2002; Reinisch, 2003; Sandborn, 2006).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SmPC Celebrex (celecoxib), RVG 25053 en 25054, 3 juli 2019	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Inflammatoire darmziekte. Rubriek 4.4 Waarschuwingen Bij patiënten behandeld met celecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste en onderste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAID's te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of bloedplaatjesaggregatieremmers (zoals acetylsalicylzuur of glucocorticoïden) gebruiken, patiënten die alcohol gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Soms: gastro-intestinale ontsteking (waaronder verergering van gastro-intestinale ontsteking) Zelden: gastro-intestinale bloeding, darmulcus, dikke darmulcus, darmperforatie, oesofagitis, melaena, colitis.
SmPC Arcoxia (etoricoxib), RVG 34279, 27705, 27706 en 27707, 1 april 2016	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Inflammatoire darmziekte. Rubriek 4.4 Waarschuwingen Bij patiënten behandeld met etoricoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maag-darmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAID's te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding. Rubriek 4.8 Bijwerkingen -
SmPC Dynastat (parecoxib), 13 juli 2020	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Inflammatoire darmziekte. Rubriek 4.4 Waarschuwingen Bij patiënten behandeld met parecoxib zijn complicaties van het bovenste deel van het maagdarmkanaal (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAID's te ontwikkelen; ouderen, patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen, of patiënten die tegelijk acetylsalicylzuur gebruiken. Rubriek 4.8 Bijwerkingen -

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	-
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021