



COX-2-hämmare – Columbi ägg, eller kejsarens nya kläder?

En stor del av befolkningen lider av daglig värk. I Sverige uppgår försäljningen av icke-steroidala antiinflammatoriska medel (NSAID) inklusive salicylsyrederivat till cirka 450 000 definierade dygnsdoser per dag. Allvarliga biverkningar av icke-steroidala antiinflammatoriska medel förekommer hos mer än 1% av användarna vid långtidsbehandling, och orsakar förutom lidandet stora kostnader för samhället. Stor förhoppning har knutits till att selektiv hämning av cyklooxygenas-2 (COX-2) skulle ge oss säkrare medel mot kronisk värk. Celecoxib (Celebra) och rofecoxib (Vioxx) har nu funnits på marknaden i drygt 1,5 år. Har de uppfyllt våra förväntningar?

De två cyklooxygenas-enzymen COX-1 och COX-2 är centrala i bildningen av prostaglandiner och de prostaglandinliknande substanserna prostacyclin och tromboxan. De traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel (NSAID) blockerar COX-1 och COX-2 i olika hög grad. Jämförelser av farmakologiska och epidemiologiska data talar för att höggradig COX-1-hämning var associerat med hög risk för magsår. Man uppställde hypotesen att selektiva COX-2-hämmare skulle kunna ge lika god antiinflammatorisk och smärtlindrande effekt som traditionella, oselectiva icke-steroidala antiinflammatoriska medel, men väsentligt minskad frekvens av magsår och blödningar. Förhoppningsvis skulle även risken för renala och cirkulatoriska biverkningar kunna reduceras.

Från denna utgångspunkt utvecklades celecoxib (Celebra) och rofecoxib (Vioxx). De representerar en ny kemisk grupp av icke-steroidala antiinflammatoriska medel som benämns coxiber.

Ungefär lika bra effekt

Celecoxib är i Europa godkänt för symtomlindring vid artros (osteoartrit) och reumatoid artrit (1). Rofecoxib är godkänt för symtomlindring vid artros (2).

Hos patienter med artros var

Ellen Vinge

Klinisk farmakologi
Universitetssjukhuset
S-221 85 Lund

Huvudbudskap

- COX-2-hämmare har varken bättre eller sämre effekt än traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel
- COX-2-hämmare har lägre gastrotoxicitet än flera traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel, men denna fördel suddas ut om patienten samtidigt använder acetylsalicylsyra i lågdos
- Den totala biverkningsfrekvensen är inte mindre med COX-2-hämmare.

effekten av celecoxib i doserna 200–400 mg dagligen och av rofecoxib i doserna 12,5 eller 25 mg per dag effektmässigt jämförbara de högsta rekommenderade doserna av traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel (2).

Hos patienter med reumatoid artrit var celecoxib i doserna 200–800 mg dagligen bättre än placebo, och effektmässigt jämförbart

med naproxen 1 000 mg. Dosen 800 mg gav inte bättre effekt än 400 mg (3). I en sexmånadersstudie var effekten av celecoxib 400 mg/dag jämförbar med den av diklofenak 150 mg/dag (4).

Slutsatsen är att de selektiva COX-2-hämmarna har ungefär lika god värklindrande effekt som traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel. Hittills saknas publicerade studier där selektiva COX-2-hämmare jämförts med paracetamol, som kan betraktas som förstahandsmedel vid lindrig till måttlig artros.

Ungefär lika mycket biverkningar

I de större kliniska studierna har den totala biverkningsincidensen för coxiberna varit i samma nivå som för de icke-steroidala antiinflammatoriska medel som använts som referenser (3–6).

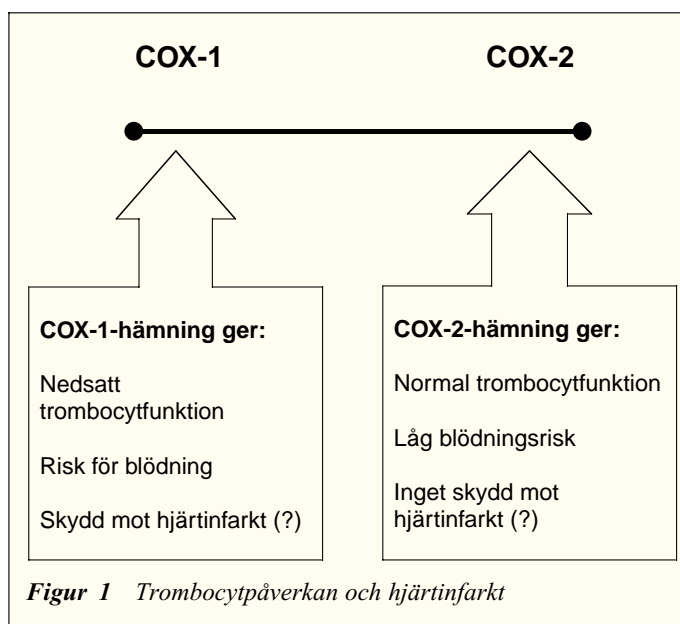
Ulcus och ulcuskomplikationer

I flera endoskopistudier fann man att den kumulativa incidensen av ventrikulcerationer var avsevärt lägre med coxiberna än med traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel (1, 2).

I två studier där kliniska utfallsmått har studerats, var skillnaden mot traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel betydligt mindre än i endoskopistudierna (5, 6). Utfallsmåtten var ulcuskomplikationer (blödningar, perforationer, obstruktion av ventrikelns utflöde), samt symtomgivande ulcus. Studierna har vissa skillnader i uppläggningsen, men resultaten är i princip överensstämmande (tab 1).

I celecoxibstudien ingick patienter med artros eller reumatoid artrit, och samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos accepterades (5). I rofecoxibstudien inkluderades enbart patienter med reumatoid artrit, och de tilläts inte använda acetylsalicylsyra (6).

I celecoxibstudien var det primära målet en minskning av antalet ulcuskomplikationer (5). Man fann en 47% reduktion, men den var inte statistiskt signifikant (tab 1). Om även symtomgivande ulcus räknas in, blev minskningen 41% ($p = 0,02$). Hos de cirka 20% av patienterna som hade behandling med acetyl-



Figur 1 Trombocytpåverkan och hjärtinfarkt

salicylsyra i lågdos, sågs dock ingen skillnad mellan celecoxib och icke-steroidala antiinflammatoriska medel.

I rofecoxibstudien var det primära målet en sänkning av det samlade antalet av ulcuskomplikationer plus symtomgivande ulcus, vilket uppnåddes (6). Den relativa minskningen var 54 % ($p < 0,001$; tab 1).

Trombocythämning

En teoretisk fördel med selektiv COX-2-hämning är mindre grad av hämning av trombocytfunktionen (fig 1), men detta kan också tänkas vara en nackdel hos patienter med ökad risk för hjärtinfarkt eller slagangfall. I VIGOR-studien sågs en signifikant högre frekvens av tromboemboliska komplikationer med rofecoxib än med naproxen (1,2 % mot 0,5 %) (7). Motsvarande riskökning har hittills inte setts när celecoxib har jämförts med traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel. Det finns inte heller belägg för att icke-steroidala antiinflammatoriska medel i allmänhet kan ersätta lågdos-acetylsalicylsyra som profylax mot hjärtkärlsjukdom.

Njurfunktion, hjärtsvikt och hypertoni

Coxiber minskar i likhet med andra icke-steroidala antiinflammatoriska medel natriurensen, men påverkar inte den glomerulära filtrationen hos friska försökspersoner. I de kliniska studierna är perifera ödem vanligt och dosberoende (1, 2). Allvarliga njurbiverkningar är mycket ovanliga, delvis därför att riskpatienter uteslutits. Endast enstaka fall av akut njursvikt har publicerats (8), men många har rapporterats till läkemedelsmyndigheternas biverkningsregister. Risken för njurpåverkan verkar inte vara mindre med selektiva COX-2-hämmare än med traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel, men det kan finnas gradskillnader mellan olika preparat.

Liksom traditionella icke-steroidala antiinflammatoriska medel kan coxiberna förvärra hypertension och minska effekten av blodtryckssänkande behandling. I enstaka fall kan det resultera i betydande öknings av blodtrycket (9).

Enligt en epidemiologisk studie kan icke-steroidala antiinflammatoriska medel ligga bakom nära 20 % av alla sjukhusinläggningar för akut hjärtsvikt (10). Akut hjärtsvikt eller förvärrad hjärtsvikt har även rapporterats för coxiberna. Detta i kombination med risken för tromboemboliska komplikationer begränsar användningen hos äldre patienter, som annars skulle förväntas ha stor nytta av den reducerade gastrotoxiciteten.

Vid intolerans mot icke-steroidala antiinflammatoriska medel?

Preliminära data talar för att selektiva COX-2-hämmare skulle kunna vara säkrare än oselektiva COX-hämmare hos patienter

Tabell 1 Jämförande studier av COX-2-hämmare mot icke-steroidala antiinflammatoriska medel (NSAID) avseende kliniskt diagnostiserade magsår

	Celecoxib (Celebra)	Rofecoxib (Vioxx)
Studiebeteckning	CLASS (5)	VIGOR (6)
Indikation för behandling	Reumatoid artrit (27 %) och artros	Reumatoid artrit (100 %)
Testläkemedel, dos	Celecoxib 400 mg × 2 (rekommenderad maxdos 200 mg × 2)	Rofecoxib 50 mg per dag (rekommenderad maxdos 25 mg × 1)
Referensläkemedel, dos	Ibuprofen 800 mg × 3, eller Diklofenak 75 mg × 2	Naproxen 500 mg × 2
Behandlingstid	6 månader har utvärderats	Median 9 månader
Antal patienter	Celecoxib 3 987 (40 % avbröt) NSAID 3 981 (45 % avbröt)	Rofecoxib 4 047 (29 % avbröt) Naproxen 4 029 (29 % avbröt)
Andel med lågdos acetylsalicylsyra som profylax mot hjärtkärlsjukdom	Celecoxib 21 % NSAID 20 %	0 %
Resultat: Ulcuskomplikationer (perforation, blödning, «gastric outlet syndrome»), antal per 100 patientår (med 95 % konfidensintervall) (Primärt utfallsmått i CLASS)	Celecoxib 0,76 NSAID 1,45 ARR ¹ = 0,69 (KI ² = 0,08 till 1,4) NNT ³ kan ej beräknas Patienter med lågdos acetylsalicylsyra borträknade: celecoxib 0,44 NSAID 1,27 ARR = 0,83 (KI 0,07 till 1,59) NNT = 120 (KI 63 till 1 429)	Rofecoxib 0,6 Naproxen 1,4 ARR = 0,8 (oklart konfidensintervall) NNT = 125 (oklart konfidensintervall)
Resultat: Ulcuskomplikationer och symtomgivande ulcus, antal per 100 patientår (primärt utfallsmått i VIGOR)	Celecoxib 2,08 NSAID 3,54 ARR = 1,46 (KI 0,24 till 2,68) NNT = 68 (KI 37 till 417) Patienter med lågdos acetylsalicylsyra borträknade: Celecoxib 1,40 NSAID 2,91 ARR = 1,51 (0,3 till 2,7) NNT = 66 (37 till 333)	Rofecoxib 2,1 Naproxen 4,5 ARR = 2,4 (oklart konfidensintervall) NNT = 42 (oklart konfidensintervall)
Allvarliga händelser	Celecoxib 4,3 % NSAID 4,2 %	Rofecoxib 9,3 % Naproxen 7,8 %

¹ARR = Absolut riskreduktion

²95 % konfidensintervall

³NNT = Number needed to treat (för att spara ett fall)

med intolerans för icke-steroidala antiinflammatoriska medel (11). Tills vidare kan coxiberna dock inte rekommenderas till denna patientgrupp.

Andra vanliga biverkningar

Hudreaktioner är vanligare med celecoxib än med jämförda icke-steroidala antiinflammatoriska medel. I en studie var frekvensen 7,5 % med celecoxib och 4,1 % i gruppen som använde ibuprofen eller diklofenak ($p \leq 0,05$) (5).

Litteratur →

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

→

Litteratur

1. Läkemedelsmonografi: Vioxx (rofecoxib). Läkemedelsverket informerar 2000; 11: 53–5. http://www.mpa.se/lakemedel/ie_lakeindex.html (17.7.2001).

2. Läkemedelsmonografi: Celebra (celecoxib). Läkemedelsverket informerar 2000; 11: 27–9. http://www.mpa.se/lakemedel/ie_lakeindex.html (17.7.2001).

3. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. JAMA 1999; 282: 1921–8.

4. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid

arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106–11.

5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247–55.

6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas B, Day R et al for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520–8.

7. Villalba ML. Overall safety. NDA 21–042, s007 – VIOXX. Gastrointestinal safety, advisory

committee briefing document, February 8, 2001. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.pdf (17.7.2001).

8. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? Am J Kidney Dis 2000; 35: 937–40.

9. Graves JW, Hunder IA. Worsening of hypertension of cyclooxygenase-2 inhibitors. J Clin Hypertens 2000; 2: 396–8.

10. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An underrecognized public health problem. Arch Intern Med 2000; 160: 777–84.

11. Dahlén B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. N Engl J Med 2001; 344: 142. ○

COX-2-hemmere og kardiovaskulære bivirkninger

Cyklooksigenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) og risiko for kardiovaskulære bivirkninger er kommet i søkelyset (1). Kliniske studier med COX-2-hemmere (CLASS, celecoxib sammenliknet med ibuprofen/diklofenak; og VIGOR, rofecoxib sammenliknet med naproksen) (2, 3) viser en reduksjon av gastrointestinale bivirkninger, men ingen reduksjon i antall alvorlige bivirkninger totalt (tab 1) (4). Dette skyldes bl.a. økning av kardiovaskulære bivirkninger. Sammenliknet med kontrollgrupper var det en overhyppighet av hjerteinfarkt (1). Food and Drug Administration (FDA) i USA har lagt ut omfattende informasjon om COX-2-hemmere på sin Internett-side (4), inkludert bivirkningsdata.

Det er flere forklaringer på overhyppigheten av kardiovaskulære bivirkninger (tab 2). Bare ytterligere studier vil kunne gi sikrere svar på problemet. På bakgrunn av de foreliggende data synes følgende forholdsregler å være fornuftige:

Pernille Harg

pernille.harg@legemiddelverket.no

Steinar Madsen

Medisinsk avdeling
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
0950 Oslo

- Hos pasienter med kjent arteriosklerose bør lavdose acetylsalisylsyre (75 mg) overveies sammen med COX-2-hemmer, alternativt et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID-preparat) alene. Paracetamol er også et godt alternativ for noen pasienter.
- Laveste effektive dose av COX-2-hemmere bør brukes
- Alle pasienter bør følges opp for risikofaktorer (f.eks. blodtrykk, blodlipider og blodglukose)

Norske leger oppfordres til å melde til Statens legemiddelverk alle tilfeller hvor COX-2-hemmere er assosiert med tromboemboliske tilstander.

Litteratur

1. Mukerjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954–9.

2. Silverstein FF, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247–55.

3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000; 343: 1520–8.

4. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee, møte 7.2. 2001. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm#arthritis (28.9.2001). ○

Tabell 1 Forekomsten av alvorlige bivirkninger¹ i CLASS- og VIGOR-studiene (4)

Studie	COX-2-hemmer NSAID		P-verdi
	(%)	(%)	
CLASS	4,3	4,2	Ikke signifikant
VIGOR	9,3	7,8	< 0,05

¹ Omfatter bl.a. død, livstruende bivirkninger, vedvarende nedsatt funksjon og sykehusinnleggelse, i henhold til definisjonen til Food and Drug Administration (FDA) i USA

Tabell 2 Mulige forklaringer på økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger (1)

Mekanisme	Kommentar
COX-2-hemmere reduserer prostasyklin (PGI ₂) som virker antitrombotisk og platehemmende	NSAID-preparater reduserer både tromboksen A ₂ og PGI ₂ , slik at det er balanse mellom protrombotiske og antitrombotiske effekter
NSAID-preparater er platehemmende og gir positiv effekt, mens COX-2-hemmere er nøytrale	<i>Platehemming</i> : Naproksen > lavdose acetylsalisylsyre (81 mg) > ibuprofen > diklofenak <i>COX-2-hemming</i> : Diklofenak > naproksen (kan forklare forskjell mellom CLASS- og VIGOR-studiene)
COX-2-hemmere øker blodtrykket	Blodtrykksøkning (systolisk/diastolisk) i VIGOR-studien var 4,6/1,6 mm Hg med rofecoxib, mot 1,0/0,1 mm Hg med naproksen. Data fra CLASS-studien mangler