

→

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