

En kritisk vurdering av bivirkningsdata for COX-2-hemmere

I 2000 ble det gitt markedsføringstillatelse for celecoxib og rofecoxib i Norge. Disse såkalte COX-2-hemmerne anvendes peroralt ved artrose og revmatoid artritt. COX-2-hemmere har ikke bedre klinisk effekt enn eldre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) ved disse lidelsene, men COX-2-selektiviteten kan muligens føre til færre alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Tilgjengelige publiserte og upubliserte kliniske data vedrørende bivirkninger av nye og eldre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler ble vurdert.

Av de to viktigste studiene der man sammenlikner rofecoxib eller celecoxib med eldre NSAID-preparater, er det bare i studien med rofecoxib man finner redusert forekomst av ulcuskomplikasjoner. Insidensen av samtlige alvorlige bivirkninger i denne studien var signifikant høyere i rofecoxibgruppen enn i kontrollgruppen. I studien med celecoxib var det tendens til økt forekomst av alvorlige bivirkninger i celecoxibgruppen.

Tilgjengelige kliniske data tyder ikke på at COX-2-hemmere er vesentlig tryggere enn eldre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

I 2000 ble det gitt markedsføringstillatelse for legemidlene celecoxib og rofecoxib i Norge. Disse cyklooksygenase-2-selektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidlene (COX-2-hemmere) anvendes peroralt ved artrose og revmatoid artritt. COX-2-hemmere har ikke bedre klinisk effekt enn eldre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) ved disse lidelsene. Utviklingen av de nye substansene er likevel en lovende basalfarmakologisk nyvinning, da COX-2-selektiviteten muligens kan føre til færre alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

I motsetning til gamle NSAID-midler hemmer COX-2-hemmere cyklooksygenase-2-isoenzymet (COX 2) selektivt, et prinsipp som tidligere er omtalt i Tidsskriftet (1, 2). Betydningen av selektiv hemming av dette isoenzymet for mage-tarm-slimhinnens integritet er langt på vei allment akseptert, selv om hypotesen utfordres på enkelte plan (3, 4). COX-2-hemmere kan muligens forverre gastrointestinale sår via hemming av epitelialt COX-2, som danner prostaglandiner som bidrar til leging av sår og vekst av epitel (5, 6). Det er derfor ikke innlysende at de nye legemidlene er frie for alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Erik Pomp

erik.pomp@haukeland.no

Regionalt Legemiddelinformasjonscenter
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Pomp E.

COX-2 inhibitors – a critical evaluation of side effect data.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 476–80.

Background. Celecoxib and rofecoxib have been used in Norway since 2000. These cyclooxygenase 2 inhibitors (COX-2 inhibitors) have no better clinical efficacy than older non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of rheumatoid arthritis or osteoarthritis, but may possibly lead to a lower incidence of upper gastrointestinal ulcers.

Material and methods. Published and unpublished clinical data on side effects were examined and interpreted. The aim was to evaluate the general safety of these new drugs compared with older NSAIDs.

Results. The incidence of side effects is addressed in two large published studies comparing COX-2 inhibitors with other NSAIDs. Only rofecoxib showed an unequivocal lower incidence of complicated upper gastrointestinal ulcers. However, the incidence of serious side effects was significantly higher in the rofecoxib group. In the other study there was a trend towards more serious side effects in the celecoxib group.

Interpretation. The available clinical data do not suggest that COX-2 inhibitors are safer drugs than other NSAIDs.

COX-2-isoenzymet spiller en viktig fysiologisk rolle i nyrene, og COX-2-hemmerne kan ha renale bivirkninger som de gamle medikamentene (5, 7). Også COX-2-hemmerne kan derfor bidra til nyresvikt, forverring av hypertensjon, ødemdannning og hjertesvikt. Hos eldre pasienter er hjertesvikt muligens en viktigere NSAID-relatert bivirkning enn gastrointestinale problemer. Videre har COX-2-hemmere antakelig en egen protrombotisk effekt, samtidig som de mangler en plateaggregasjonshekkende ef-

fekt (5, 7–9). I en omfattende klinisk studie med rofecoxib fant man at forekomsten av alvorlige trombotiske kardiovaskulære hendelser (særlig hjerteinfarkt) var betydelig økt i forhold til kontrollgruppen (10, 11). En annen like stor studie tyder på at hudbivirkninger ofte forekommer ved bruk av celecoxib (12, 13), noe som muligens skyldes at molekylet har en sulfonamidliknende struktur. Hele spekteret av bivirkninger som forbindes med uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kan derfor også forventes ved bruk av de nye medikamentene.

NSAID-relaterte bivirkninger i øvre del av mage-tarm-systemet

Etter noen ukers behandling med konvensjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kan forandringer i mage-tarmslimhinnen påvises endoskopisk hos mange pasienter (9). Det er imidlertid ingen overbevisende holdepunkter for en sammenheng mellom slike funn, ulcuskomplikasjoner og kliniske symptomer. Mange spesialister vil ikke karakterisere endoskopisk påvisbare ulcera (i nesten alle studier definert som lesjoner ≥ 3 mm i diameter med en tydelig dybde) som klinisk viktige (14, 15). For en god klinisk vurdering av NSAID-relaterte bivirkninger i den øvre delen av mage-tarm-systemet kreves derfor studier med ulcuskomplikasjoner og symptomatiske bivirkninger som endepunkter. Dyspeptiske plager, abdominal smerte, kvalme, diaré og obstipasjon er plagsomme, men ikke alvorlige bivirkninger. De er likevel av interesse, fordi de er hyppige og regelmessig fører til seponering (9).

De alvorligste bivirkningene er ulcuskomplikasjoner (9). Disse opptrer normalt uten foregående symptomer (9). Ulcuskomplikasjoner dreier seg i hovedsak om blødninger, men også perforasjoner og obstruksjoner kan forekomme (10–19). Rundt 10% av ulcuskomplikasjonene kan ha et livstruende forløp (9, 20, 21). Ettersom de fleste ulcuskomplikasjonene arter seg som blødninger, er det ikke utenkelig at hemming av cyklooksygenase i blodplater spiller en minst like viktig rolle som hemming av cyklooksygenase i mage-tarm-slimhinnen. Begrepet ulcuskomplikasjoner (blødning, perforasjon, obstruksjon) omfatter ikke symptomatisk ulcus ventriculi eller duodeni. Disse bivirkningene kan kreve undersøkelse og flere ukers behandling, men regnes som

langt mindre alvorlige. I studier blir symptomatiske ulcera likevel ofte slått sammen med ulcuskomplikasjoner til et kombinert endepunkt; perforasjon, ulcus og blødning. Det foretrekkes imidlertid at ulcuskomplikasjoner og ukomplisert symptomatisk ulcus rapporteres separat, ettersom konsekvensene for pasienten er svært ulike. Dessuten vil et slikt kombinert endepunkt omfatte pasienter som undersøkes endoskopisk pga. dyspeptiske plager, og der man finner et klinisk uviktig ulcus som ikke nødvendigvis er relatert til plagene (22).

Ulcuskomplikasjoner rammer hovedsakelig personer som er over 60 år (20, 23, 24). Risikofaktorer for ulcuskomplikasjoner er høy alder, tidligere ulcus/ulcuskomplikasjoner, ledsagende sykdom, røyking, bruk av alkohol, bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (særlig kontinuerlig bruk i maksimal anbefalt dose) og bruk av andre medikamenter som acetylsalisylsyre, kortikosteroider og warfarin (14, 20, 23, 24). Vi vet ikke hvor mange mennesker i Norge som hvert år får en ulcuskomplikasjoner fra ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Basert på utenlandske epidemiologiske data og befolkningstallet i den aktuelle aldersgruppen kan man anta at et par hundre komplikasjoner per år kan tilskrives bruk av disse legemidlene (20). Acetylsalisylsyre som plateaggregasjonshemmer kan være ansvarlig for ytterligere hundre ulcuskomplikasjoner (20, 25).

Forebygging av gastrointestinale komplikasjoner

Den mest nærliggende strategien for forebygging av NSAID-relaterte gastrointestinale bivirkninger er naturligvis å unngå unødvendig bruk og å anvende den laveste effektive dosen (14, 24). Videre ansees det som lite kontroversielt at paracetamol er førstehånds medikamentell behandling ved nydiagnostisert artrose (26, 27), og det er ingen gode holdepunkter for at COX-2-hemmere bør innta denne plassen. Ved revmatoid artritt har ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler en sentral plass i den medikamentelle behandlingen, men bruk av paracetamol som adjuvans kan muligens bidra til å redusere behovet for slike midler (28–30).

Noen ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler forbindes i større grad med alvorlige gastrointestinale bivirkninger enn andre (14, 20, 23, 24, 31). Det kan diskuteres hvorvidt dette gjenspeiler doseforskjeller eller andre forskjeller, men som føre var-prinsipp bør de tilsynelatende «verste» substansene unngås. I Norge er dette piroksikam, ketoprofen og indometacin. Den utstrakte bruken av piroksikam i Norge er derfor uheldig. I epidemiologiske studier (som gjenspeiler doser brukt i klinisk praksis) finner man konsekvent at ibuprofen forbindes med lavest risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger (14, 20, 23, 24, 31), og døgndoser opptil

Tabell 1 Hyppighet av bivirkninger og seponering som følge av bivirkninger i VIGOR-studien (10, 11) og CLASS-studien (12, 13). CLASS (uten acetylsalisylsyre) angir data der pasienter som brukte acetylsalisylsyre er utelatt. NNT (number needed to treat) angir antall pasienter som må behandles med COX-2-hemmer versus annet NSAID-preparat for å unngå én uønsket hendelse i en periode tilsvarende studieperioden. NNH (number needed to harm) angir antall pasienter som må behandles med COX-2-hemmer versus annet NSAID-preparat for å påføre én uønsket hendelse i en periode tilsvarende studieperioden

<i>Insidens av alvorlige bivirkninger</i>	COX-2-hemmer (%)	Annet NSAID-preparat (%)	NNT	NNH
Alvorlige bivirkninger generelt				
VIGOR	9,3 ¹	7,8		66
CLASS	6,7 ²	5,8		
Ulcuskomplikasjoner				
VIGOR	0,4 ¹	0,9	191	
CLASS	0,4	0,5		
CLASS (uten acetylsalisylsyre)	0,3	0,4		
Trombotiske hendelser				
VIGOR	1,2 ¹	0,5		150
CLASS (uten acetylsalisylsyre)	1,5	1,2		
Hjerteinfarkt				
VIGOR	0,5 ¹	0,1		253
CLASS (uten acetylsalisylsyre)	0,2	0,1		
Seponering grunnet bivirkninger				
Bivirkninger generelt				
VIGOR	16,4	16,1	–	
CLASS	22,4 ¹	24,8	42	
Gastrointestinale årsaker				
VIGOR	7,6 ¹	10,3	37	
CLASS	12,2 ¹	15,0	36	
Kardiovaskulære årsaker				
VIGOR	2,7 ¹	0,8		53
CLASS ³	< 1	< 1	–	
Blodtrykksstigning				
VIGOR	0,7 ¹	0,1		184
CLASS ³			–	
Hudreaksjoner				
VIGOR	1,0	0,9	–	
CLASS	2,7 ¹	1,2		66 ⁴

¹ Statistisk signifikant forskjell ($p < 0,05$)

² $P < 0,1$

³ Ikke tilgang på seponeringsdata

⁴ Basert på første seks måneder

1200 mg medfører angivelig ingen påvisbar risikoøkning (20). Det blir trukket i tvil at denne tilsynelatende fordelene også gjelder doser høyere enn 1600 mg (31). Enkelte mener likevel at omfattende bruk av ibuprofen kan redusere gastrointestinal morbiditet og mortalitet med mer enn 70% i forhold til bruk av visse NSAID-preparater (20). Bruk av acetylsalisylsyre som plateaggregasjons-hemmer utgjør en selvstendig risikofaktor for ulcuskomplikasjoner (20, 25).

Etablerte medikamentelle strategier for å forebygge NSAID-relaterte ulcera er bruk av misoprostol, protonpumpehemmere og høye doser H₂-antagonister (14, 15). Data som viser redusert *komplikasjonsrisiko*, foreligger imidlertid bare for misoprostol

(800 µg per dag) (14, 15). Behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler til utvortes bruk vil kunne redusere forekomsten av systemiske bivirkninger og kan for noen pasienter være et godt alternativ til systemisk behandling (27).

COX-2-hemmere forårsaker færre endoskopisk påvisbare ulcera

Celecoxib gir signifikant mindre endoskopisk påvisbare ulcera sammenliknet med uselektive medikamenter (32). Likevel er det en tendens til at ulcera forekommer oftere ved bruk av celecoxib enn ved placebo-behandling, uten at doseavhengighet kan påvises (32). Man må behandle omtrent ti pasienter (number needed to harm) i 12–24

uker med uselektive medikamenter i maksimal anbefalt vedlikeholdsdose for at én pasient skal få et endoskopisk påvisbar ulcus som ikke ville ha oppstått ved behandling med celecoxib.

Også rofecoxib gir statistisk signifikant mindre hyppig endoskopisk påvisbare ulcera enn uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, men man kan heller ikke for dette medikamentet påstå at forekomsten av ulcera er ekvivalent med placebo (33). I studier med rofecoxib har man sett at forekomsten av endoskopisk påvisbare ulcera kan være doseavhengig (33). Det er uklart hvilken klinisk betydning en reduksjon i forekomsten av endoskopisk påvisbare ulcera har.

CLASS-studien

CLASS-studien omfattet ca. 8 000 pasienter over 18 år med revmatoid artritt eller artrose, de fleste yngre enn 65 år (12, 13). Behandlingen bestod av celecoxib 400 mg to ganger daglig, dvs. 2–4 ganger høyere dose enn anbefalt. Kontrollgruppen fikk uselektive medikamenter i maksimal anbefalt døgndose (ibuprofen 800 mg tre ganger daglig eller diklofenak 75 mg to ganger daglig). Det viktigste endepunktet var ulcuskomplikasjoner, deretter symptomatisk ulcus i den øvre delen av mage-tarm-systemet. Det er blitt kritisert at studien varte i ett år, mens den publiserte analysen av dataene baserer seg på en tidsramme på seks måneder. Bare 57% av pasientene fullførte studien innenfor denne tidsrammen.

Viktige bivirkningsdata for studien er gjengitt i tabell 1. Det var ingen signifikant forskjell mellom celecoxibgruppen og kontrollgruppen for ulcuskomplikasjoner. Det var imidlertid en tendens til høyere insidens av alvorlige bivirkninger generelt i celecoxibgruppen.

Bruk av acetylsalisylsyre i platehemmende doser var tillatt i CLASS-studien, noe som kan ha redusert eventuelle gruppeforskjeller. Hyppigheten av ulcuskomplikasjoner hos pasienter som brukte acetylsalisylsyre, var identisk i begge gruppene. Dersom man ser bort fra disse pasientene og betrakter resultatene fra hele studieperioden, finner man fortsatt ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder ulcuskomplikasjoner. Det er likevel en redusert forekomst av ukompliserte ulcera i celecoxibgruppen. Seponeringsfrekvensen forbundet med gastrointestinale bivirkninger og bivirkninger generelt var lavere i celecoxibgruppen. Hudreaksjoner som utslett, kløe og urticaria forekom vesentlig oftere i denne gruppen. Hyppigheten av endoskopiske undersøkelser i behandlings- og kontrollgruppen etterlyses. Studien gav ikke gode holdpunkter for at celecoxib forbindes med høyere insidens av kardiovaskulære bivirkninger sammenliknet med de uselektive legemidlene, noe som var tilfellet i en studie med rofecoxib (10, 11).

CLASS-studien består egentlig av to sammenlånede studier, der henholdsvis ibuprofen og diklofenak var kontrollbehandling. Ser man på dataene for ibuprofen og diklofenak hver for seg, blir resultatene vanskelige å tolke. Et påfallende funn var at reduksjonen i forekomsten av symptomatiske ulcera bare kunne tilskrives forskjellen mellom ibuprofen- og celecoxibgruppen. Lite tydet på at det var forskjell mellom diklofenak- og celecoxibgruppen når det gjaldt ulcus og ulcuskomplikasjoner. På en annen side må den lavere seponeringsfrekvensen forbundet med bivirkninger tilskrives forskjellen mellom diklofenak- og celecoxibgruppen. Det dreier seg her i hovedsak om symptomatiske bivirkninger som ikke er alvorlige (dyspeptiske plager, abdominal smerte, diaré, kvalme og obstipasjon). Forskjellen er beskjeden og kan tydeligvis ikke generaliseres til alle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

SUCCESS-1-studien

SUCCESS-1-studien er blitt omtalt som den største sammenlånende celecoxibstudien til nå (18, 19). Den omfattet over 13 000 artrosepasienter. Studien, som startet i 1999, er ennå ikke publisert. Behandlingsvarigheten (12 uker) er forholdsvis kort. Det var så mange behandlingssentre involvert i studien at hvert senter gjennomsnittlig ikke evaluerte flere enn rundt ti pasienter.

Behandlingen bestod av celecoxib 200 eller 400 mg daglig. I kontrollgruppen brukte man naproxen 1 000 mg per dag eller 100–150 mg diklofenak per dag. Det ble funnet en signifikant reduksjon i forekomsten av ulcuskomplikasjoner i celecoxibgruppen, noe man ikke hadde vist i CLASS-studien. Den absolutte risikoreduksjonen var likevel relativt liten, og flere enn 700 pasienter må behandles i tre måneder for å unngå én ulcuskomplikasjon. Tilgjengelige, foreløpige data tyder på en statistisk signifikant forskjell når det gjelder sykehusinnleggelse relatert til bivirkninger i øvre del av mage-tarm-systemet. For å unngå én slik innleggelse må flere enn 400 pasienter behandles i tre måneder. Betydningen av dette er uklar, ettersom data vedrørende sykehusinnleggelse av andre årsaker ikke oppgis. Inntil fullstendige resultater er publisert, kan denne studien ikke vektlegges i en klinisk vurdering av medikamentet.

VIGOR-studien

Revmatoid artritt er ennå ikke en godkjent indikasjon for rofecoxib, selv om studier foreligger. VIGOR-studien (10, 11) omfattet omtrent like mange pasienter som CLASS-studien. Pasienter over 40 år med revmatoid artritt ble inkludert, de fleste var yngre enn 60 år. Behandlingen bestod av 50 mg rofecoxib daglig, dvs. 2–4 ganger høyere dose enn anbefalt. I kontrollgruppen fikk pasientene maksimal anbefalt dose av naproxen,

500 mg to ganger daglig. Bruk av acetylsalisylsyre var, i motsetning til i CLASS-studien, ikke tillatt. De viktigste endepunktene tilsvarte dem i CLASS-studien. 71% av pasientene fullførte studien, og median oppfølgingstid var cirka ni måneder.

Bivirkningsdata for studien er gjengitt i tabell 1. Det var færre ulcuskomplikasjoner, det primære endepunktet, i rofecoxibgruppen. Forekomsten av ukompliserte ulcera var også redusert. Disse funnene overskygges av en signifikant økning i forekomsten av alvorlige bivirkninger, særlig av kardiovaskulær og trombotisk karakter. Økningen i kardiovaskulære hendelser er urovekkende, særlig fordi de inkluderte pasientene var relativt hjertefriske. Ellers gav studien ingen holdpunkter for at rofecoxib generelt førte til færre bivirkninger enn naproxen. Klinisk relevante forskjeller når det gjelder NSAID-relaterte dyspeptiske plager foreligger ikke (10). Det etterlyses data vedrørende hyppighet av sykehusinnleggelse eller endoskopiske undersøkelser i de ulike gruppene.

En mulig økning i forekomsten av trombotiske hendelser kan blant annet forklares med at vanlige ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler hemmer plateaggregasjonen, mens COX-2-hemmere mangler denne beskyttende effekten. Mukherjee og medarbeidere argumenterer for at COX-2-hemmere også har en egen protrombotisk effekt (8). COX-2-hemmere reduserer danning av PGI₂ i karendotel, som antas å medføre en protrombotisk effekt (8). I prekondisjoneringsforsøk hos kaniner har man funnet at oppregulering av COX-2-isoenzymet spiller en viktig hjertebeskyttende rolle, som reverseres av COX-2-hemmere (8). Sammenlikning av ulike pasientmaterialer vedrørende celecoxib, rofecoxib og placebo kan tyde på at hjerteinfarkt oftere forekommer hos pasienter behandlet med COX-2-hemmer enn hos pasienter som har fått placebo (8).

Rofecoxib ved artrose – en metaanalyse

En mye sitert metaanalyse omhandler kliniske studier vedrørende bruk av rofecoxib ved artrose (17). Studiene som ble analysert var, på lik linje med studiene som er omtalt ovenfor, laget for å vise at rofecoxib har mindre gastrointestinale bivirkninger enn andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (kontrollgruppene brukte konsekvent maksimal anbefalt dose av et konvensjonelt ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel).

Gjennom ekstrapolering beregnet forfatterne en kumulativ årlig insidens av perforasjon, symptomatisk ulcus og blødning. To av de åtte inkluderte studiene varte imidlertid bare seks måneder, og fire bare i seks uker. Den kumulative insidensen av dyspeptiske plager var statistisk signifikant lavere i rofecoxibgruppen, men forskjellen var marginal (insidens 23,5% versus 25,5%) og for-

svant etter seks måneder. Endepunktene ulcuskomplikasjoner og symptomatisk ulcus ble slått sammen, og publikasjonen gir ingen separate data for ulcuskomplikasjoner.

En konservativ tolking av resultatene er at over 200 pasienter (number needed to treat) må behandles i ett år med rofecoxib (versus uselektive legemidler) for å unngå et ukomplisert ulcus hos én pasient. Publikasjonen tillater ingen konklusjoner når det gjelder ulcuskomplikasjoner.

Andre bivirkningsdata

I en publikasjon fra de britiske legemiddelmyndighetene omtales bivirkningsmeldinger knyttet til ett års bruk av rofecoxib i Storbritannia (34). Gastrointestinale bivirkninger utgjør omtrent halvparten av alle meldinger. Blant disse var det 68 vedrørende perforasjoner og blødninger, fem pasienter døde. To tredeler (69%) av pasientene som opplevde sistnevnte bivirkninger, var eldre enn 65 år. Australske legemiddelmyndigheter beskriver de første bivirkningserfaringene med celecoxib i en egen rapport (35). Meldinger registrert i løpet av et halvt år omfatter 59 alvorlige gastrointestinale bivirkninger (31 i øvre del av mage-tarm-systemet). Det kommenteres at andelen av meldingene som gjelder utslett eller urticaria var relativt høy, noe som passer godt med data fra en klinisk studie (12).

Den britiske og den australske rapporten viser at bivirkningsmønsteret likner det til vanlige ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, og at hele spekteret av bivirkninger som man forbinder med slike legemidler er representert. Innkomne bivirkningsmeldinger til Statens legemiddelverk endrer ikke dette inntrykket (P. Harg, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse) (36, 37). Publiserte pasienthistorier og andre data tyder på at COX-2-hemmere kan gi typiske NSAID-bivirkninger i øvre del av mage-tarm-systemet (38–42), forverring av inflammatoriske tarmlidelser (43), levertoksitet (44–47), pankreatitt (44, 48, 49), hudbivirkninger (50–52), renale bivirkninger (53–56), sentralnervøse bivirkninger (57, 58), synsforstyrrelser (59), anafylaksi (60) og påvirkning av kvinnelig fertilitet (61).

Diskusjon

COX-2-hemmere har antakelig ingen fordeler for unge pasienter, pasienter som ikke har behov for kronisk behandling med antiinflammatoriske legemidler, pasienter som kan behandles med paracetamol (artrose) eller pasienter som kan behandles med uselektive antiinflammatoriske legemidler i lavere enn maksimal anbefalt dose. Noen anbefalinger tilsier at COX-2-hemmere kun bør brukes av eldre eller risikopasienter. Dette er intuitivt lett å forstå, men samtidig et paradoks, siden adekvate kliniske data mangler for nettopp denne pasientgruppen.

Det foreligger omfattende data fra bivirkningsstudier for COX-2-hemmere, men disse har viktige begrensninger. Størsteparten av de inkluderte pasientene var yngre enn 65 år, og den gjennomsnittlige behandlingsperioden i de største studiene var 7–8 måneder. Videre fører eksklusjonskriteriene i de viktigste studiene til at data for ulike typer risikopasienter mangler, for eksempel ble for få pasienter med tidligere ulcus eller ulcuskomplikasjoner inkludert. Kontrollgruppen i disse studiene behandles kontinuerlig med maksimal anbefalt dose, noe som begrenser validiteten av resultatene ytterligere. I en reell klinisk situasjon vil dosen reduseres etter en tilfredsstillende respons, noe som antas å redusere forekomsten av bivirkninger.

Kliniske data tyder ikke på at pasienter som bruker acetylsalisylsyre i platehemmende doser har mer nytte av COX-2-hemmere enn uselektive medikamenter. Pasienter som ikke bruker acetylsalisylsyre, har antakelig større risiko for alvorlige tromboemboliske hendelser (hjerteinfarkt) ved bruk av COX-2-hemmere enn ved bruk av uselektive medikamenter. Det synes derfor som om redusert insidens av ulcuskomplikasjoner må betales med økt insidens av kardiovaskulære komplikasjoner. Flere studier trengs for å avklare om den oppnådde reduksjonen i hyppighet av ulcuskomplikasjoner oppveier den kardiovaskulære risikoen.

Effekt på dødelighet, insidens av alvorlige bivirkninger og sykehusinnleggelses generelt er ikke vist. Det er ikke entydig vist at COX-2-hemmere gir redusert forekomst av lettere gastrointestinale plager, som for eksempel dyspepsi, sammenliknet med ulike andre NSAID-preparater. Eventuelle forskjeller er antakelig for beskjedne til å være klinisk relevante. Pasienter som opplever slike bivirkninger ved bruk av vanlige ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan regne med å få de samme plagene av COX-2-hemmere. Hele spekteret av bivirkninger som forbindes med uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, inkludert alvorlige gastrointestinale bivirkninger, kan oppstå ved bruk av COX-2-hemmere. Det anbefales derfor at de samme forsiktighetsreglene som gjelder for de uselektive legemidlene ivaretas ved bruk av de nye legemidlene. Pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer bør muligens ikke bruke COX-2-hemmere.

Tilgjengelige kliniske data gir grunn for betydelig tvil om hvorvidt COX-2-hemmere er tryggere enn konvensjonelle antiinflammatoriske legemidler. I utlandet har man sett en uheldig tendens til at introduksjonen av de nye legemidlene har ført til rekruttering av nye brukere og til økning av det totale forbruket av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Det antas at rekruttering av nye pasientgrupper som forskrives COX-2-hemmere, vil føre til at det totale omfanget av iatrogen skade øker.

Litteratur

1. Rugstad HE. COX-2-hemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1398.
2. Kvien TK, Giercksky K-E, Rugstad HE. Cyclooxygenase-1 og -2 – viktig for klinikere? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1684–5.
3. Palmer RH. COX-2 Selectivity and lack of gastrointestinal toxicity: true, true and unrelated? Gastroenterology 2000; 118: 640.
4. Lichtenberger LM. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Biochem Pharmacol 2001; 61: 631–7.
5. Feldman M, McMahon. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann Intern Med 2000; 132: 134–43.
6. Hawkey CJ. COX-2-inhibitors. Lancet 1999; 353: 307–14.
7. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133: 1–9.
8. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954–9.
9. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888–98.
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1520–8.
11. Food and Drug Administration. Briefing Information. NDA 21–042/S007 Vioxx (Rofecoxib). www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2.htm (3.9.2001).
12. 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. JAMA 2000; 284: 1247–55.
13. Food and Drug Administration. Briefing Information. NDA 20–998/S009 Celebrex (celecoxib). www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm (3.9.2001).
14. Graumlich JF. Preventing gastrointestinal complications of NSAIDs – risk factors, recent advances, and latest strategies. Postgrad Med 2001; 109: 117–28.
15. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane Collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000; 27: 2203–14.
16. Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2-Selective NSAIDs. New and improved? JAMA 2000; 284: 1297–9.
17. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282: 1929–33.
18. Singh G, Goldstein J, Bensen W, Agrawal N, Eisen G, Fort J et al. SUCCESS-1 in osteoarthritis (OA) trial: celecoxib significantly reduces risk of upper GI complications compared to NSAIDs while providing similar efficacy in 13,274 randomized patients. Ann Rheum Dis 2001; 60 (suppl 1): 58.
19. Goldstein J, Eisen G, Bensen W, Agrawal N, Singh G, Pavelka K et al. SUCCESS-1 in osteoarthritis (OA) trial: celecoxib significantly reduces risk of upper gastrointestinal (UGI) hospitalisations compared to diclofenac and naproxen in 13,274 randomized patients with OA. Ann Rheum Dis 2001; 60 (suppl 1): 238.

20. Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 13–9.
21. Hasselgren G, Blomqvist A, Eriksson S, Henningsson A, Lundell L. Short and long term course of elderly patients with peptic ulcer bleeding – analysis of factors influencing fatal outcome. *Eur J Surg* 1998; 164: 685–91.
22. Hawkey CJ. Outcome studies of drug induced ulcer complications: do we need them and how should they be done? *BMJ* 2000; 321: 291–3.
23. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 103: 23–9.
24. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594–606.
25. Dery S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–7.
26. Brandt KD, Bradley JD. Should the initial drug used to treat osteoarthritis pain be a nonsteroidal anti-inflammatory drug? *J Rheumatol* 2001; 28: 467–73.
27. Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Medical management of osteoarthritis. *BMJ* 2000; 321: 936–40.
28. Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1077–82.
29. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen/codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 625–35.
30. Sunshine A. A comparison of the newer COX-2 drugs and older nonnarcotic oral analgesics. *J Pain* 2000; 1: 10–3.
31. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–6.
32. Ashcroft DM, Chapman SR, Clark WK, Millson DS. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 829–34.
33. Goldkind L. Rofecoxib versus placebo ulcer rates. *Gastroenterology* 2000; 118: 638–9.
34. Committee on Safety of Medicines. In focus – Rofecoxib. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2000; 26: 13.
35. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Celecoxib: early Australian reporting experience. *Aust Adv Drug React Bull* 2000; 19: 6–7.
36. Bivirkningsrapporter. Oslo: Statens legemiddelverk, 1999.
37. Bivirkningsrapporter. Oslo: Statens legemiddelverk, 2000.
38. Bates DE, Lemaire JB. Possible celecoxib-induced gastroduodenal ulceration. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 782–3.
39. Caroli A, Monica F. Severe upper gastrointestinal bleeding during treatment with rofecoxib for osteoarthritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1663–5.
40. Mohammed S, Croom II DW. Gastropathy due to Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *N Engl J Med* 1999; 340: 2005–6.
41. Reuben SS, Steinberg R. Gastric perforation associated with the use of celecoxib. *Anesthesiology* 1999; 91: 1548–9.
42. Simon B, Muller P, Lelgemann M. Symptomatic gastric ulcer on Rofecoxib (Vioxx) – available data on the frequency of symptomatic, serious upper gastrointestinal tract disturbances. From the Bremen register of drug-induced diseases. *Chirurgische Praxis* 2001; 58: 138–41.
43. Bonner GF. Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1306–8.
44. Carrillo-Jimenez R, Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report. *Arch Intern Med* 2000; 160: 553–4.
45. Galan MV, Gordon SC, Silverman AL. Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 254.
46. Nachimuthu S, Volfinzon L, Gopal L. Acute hepatocellular and cholestatic injury in a patient taking celecoxib. *Postgrad Med* 2001; 77: 548–50.
47. O'Beirne JP, Cairns SR. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. *BMJ* 2001; 323: 23.
48. Baciewicz AM, King TJ, Sokos DR. Acute pancreatitis associated with celecoxib. *Ann Intern Med* 2000; 132: 680.
49. Godino J, Butani RC, Wong PWK, Murphy FT. Acute drug-induced pancreatitis associated with celecoxib. *JCR* 1999; 5: 305–7.
50. Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2938–40.
51. Fye KH, Crowley E, Berger TG, Leboit PE, Connolly MK. Celecoxib-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 300–2.
52. Grob M, Scheidegger P, Wuthrich B. Allergic skin reaction to celecoxib. *Dermatology* 2000; 201: 383.
53. Graham MG. Acute renal failure related to high-dose celecoxib. *Ann Intern Med* 2001; 135: 69–70.
54. Ofra Y, Bursztyn M, Ackerman Z. Rofecoxib-induced renal dysfunction in a patient with compensated cirrhosis and heart failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1941.
55. Rocha JL, Fernandez-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet* 2001; 357: 1946–7.
56. Wolf G, Porth J, Stahl RAK. Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann Intern Med* 2000; 133: 394.
57. Lantz MS, Giambanco V. Acute onset of auditory hallucinations after initiation of celecoxib therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1022–3.
58. MacKnight C, Rojas-Fernandez CH. Celecoxib- and rofecoxib-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 305–6.
59. Lund BC, Neiman RF. Visual disturbance associated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 114–5.
60. Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 72–3.
61. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323–8.

○