

Tilbakeskritt eller gangspærre?

I den opphetede debatten om COX-2-hemmere er det viktig å lese kildematerialet riktig og foreta en balansert avveining av alle aspekter hos den enkelte pasient mot planlagt brukslengde og indikasjon, før bastante konklusjoner trekkes.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

COX-2-hemmere er blitt gjenstand for flere prospektive, dobbeltblinde studier med mange tusen pasienter i hver. I Tidsskriftet nr. 7/2005 har Evensen og medarbeidere på prisverdig vis forsøkt å belyse kildematerialet (1) med et tillegg i nummeret etter (2). De konkluderer med at COX-2-hemmere representerer både ett og to tilbakeskritt. Spørsmålet er kanskje heller om noen har fått gangspærre midt oppe i det anti-industrielle stormløp, som også er en del av denne saken.

Gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger

Evensen og medarbeidere går utover signifikante funn og konklusjoner fra originalmaterialene og en del viktige aspekter er utelatt eller feiltolket. De mener at konklusjonen fra VIGOR-studien burde være at naproksen generelt er tryggere enn rofecoxib (3). Det korrekte er at rofecoxib er tryggere med henblikk på gastrointestinale bivirkninger, og at naproksen er tryggest ut fra kardiovaskulære bivirkninger. Det er feil at lumiracoxib gav hyppigere kardiovaskulære komplikasjoner enn ibuprofen eller naproksen i TARGET-studien (4). Tallene er henholdsvis 23 versus 17 pasienter for hjerteinfarkt (første 12 måneder hos 18 000 pasienter) og forskjellen er ikke statistisk signifikant (4). Imidlertid var det 79 % reduksjon i risiko ($p < 0,001$) for magesår hos dem som brukte lumiracoxib versus dem som brukte de to andre medikamentene (5). Studien til Aw og medarbeidere (6) blir også feilsitert; den eneste signifikante effekt på blodtrykk var økt blodtrykk ved rofecoxib versus placebo, mens alle andre forskjeller for coxibere versus tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) og placebo var ikke-signifikante.

Evensen og medarbeidere hevder at de kardiovaskulære bivirkningene er en klasseeffekt for COX-2-hemmere (1). Likevel trekker de frem andre studier som viser at rofecoxib gir økt insidens av hjerteinfarkt og hjertesvikt i forhold til både celecoxib og andre tradisjonelle NSAID-preparater (7).

I en foreløpig abstrakt publisert studie over 12 måneder med 7 000 eldre pasienter med kjente kardiovaskulære risikofaktorer (EDGE-studien) hadde etoricoxib tilsvarende insidens av kardiovaskulære hendelser som diklofenak (Barfah H, American College of Rheumatology Annual Congress, San Antonio 2004.). Nyere data, inkludert foreløpige konklusjoner fra FDA, indikerer at samtlige ikke-steroid antiinflammatoriske midler, bortsett fra acetylsalisylsyre, ved kontinuerlig langtidsbruk kan gi økt insidens av kardiovaskulære hendelser (8). Det er ikke dokumentasjon for at COX-2-hemmere, bortsett fra rofecoxib, er verre i så henseende.

Dette er også nylig bekreftet i en stor dansk kohortstudie over innleggelse for hjerte-

infarkt; brukere av enten COX-2-hemmere eller NSAID-midler hadde økt risiko (9). To typer potensielle feilkilder ved studier av analgetika i populasjoner kan også nevnes i sammenheng med kohortstudier. Den ene er skjevheter i gruppene, ved at for eksempel enkelte med ukarakteristiske myalgilignende smerter i bryst og skuldre bruker analgetika uten at de selv, eller den statistiske analyse, fanger opp at de egentlig har koronarsykdom. Den andre feilkilden er at bruk av effektive analgetika, for eksempel mot hofteartrose, kan føre til et mer aktivt liv og kraftigere fysisk utfoldelse, som hos enkelte kan øke risikoen for hjerte- og karhendelser.

Evensen og medarbeidere hevder det noe originale syn at celecoxib ikke er et COX-2-selektivt medikament. Dette bygges på en enkeltstudie med skjevheter i pasientfrafall underveis, hvor man ikke fant signifikant økt gastrointestinal sikkerhet sammenliknet med tradisjonelle NSAID-midler (1). I en systematisk metaanalyse av samtlige tilgjengelige studier konkluderes det imid-



Akutt smerte og postoperativ smerte kan behandles effektivt med COX-2-hemmere. Her, og i enkelte andre sammenhenger, bør ikke kardiovaskulære problemer ved langtidsbruk være eneste moment ved terapivalg. Foto Paco Campos/SCANPIX

lertid med at celecoxib gir en signifikant reduksjon av gastrointestinale hendelser sammenliknet med tradisjonelle midler (10).

Tidsaspektet

Hvis man skal domme etter de kontrollerte prospektive studiene, er tidsaspektet i forhold til bivirkninger viktig. Rofecoxib må brukes daglig i minst seks (3), kanskje 18 måneder (11) før man kan påvise en økt insidens av kardiovaskulære bivirkninger. Før celecoxib var brukstiden før slike effekter i snitt 33 måneder ved daglig bruk av høy dose i den ene studien der slik effekt er vist (11). To andre studier viser imidlertid at bare 7–10 dagers bruk av parecoxib og valdecoxib etter koronar kirurgi gir økt insidens av kardiovaskulære hendelser (12, 13). Andre NSAID-midler er ikke undersøkt ved denne indikasjonen, og resultatene bør ikke generaliseres til øvrig korttidsbruk. Etter koronarkirurgi blir ferske, ustabile sårflater og blodplateplugger i koronartreet påvirket direkte av disse midlene. Det er ikke vist i noen andre kliniske modeller at korttidsbruk av COX-2-hemmere gir kardiovaskulære problemer, og FDA har faktisk åpnet for at man vil se på rofecoxib til korttidsbruk igjen, hvis søknad foreligger (www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/COX2qa.htm).

At COX-2-hemmere har redusert gevinstpotensial ved samtidig bruk av acetylsalisylsyre, burde ikke overraske. Acetylsalisylsyre har en kraftig og langvarig COX-1-hemmende effekt, slik at mye av poenget ved å gi COX-2-selektive medikamenter, både på effekt og bivirkningssiden, forsvinner ved bruk av acetylsalisylsyre.

Bruk etter kirurgi og idrettsskader

Evensen og medarbeidere nevner kort at tradisjonelle NSAID-midler kan gi økt blødningstendens, i motsetning til COX-2-hemmere, som ikke påvirker platefunksjonen (1). Det er vist at tradisjonelle NSAID-midler gir økt perioperativt blodtap, blant annet ved ortopedisk kirurgi, gynekologisk kirurgi og fjerning av tonsiller (14–16). Dette er et viktig poeng fordi man vil kvie seg for å bruke NSAID-midler forebyggende ved operasjoner hvor blodtap kan bli et problem, men må vente til etter

operasjonen når pasienten allerede har utviklet smerter. Nyere forskning viser at nettopp det å kunne gi et ikke-opioid smertestillende middel forbyggende, som for eksempel en COX-2-hemmer, gir mindre smerteproblemer senere i forløpet (17).

Poenget med upåvirket platefunksjon er viktig også ved andre typer akutt traumatisk smerte, for eksempel idrettsskader, hvor man er redd for utvikling av hematom og blødning. COX-2-hemmere er derfor blitt meget populære til korttidsbruk. Det er således god grunn til å sette spørsmålsteget ved både legemiddelprodusenter, Statens Legemiddelverk og andre regulatoriske myndigheter som med få eller ingen forbehold inkluderer korttidsbruk i sine forbud og kategoriske advarsler.

Konklusjonen om at COX-2-hemmere bør unngås fordi de ikke virker bedre enn tradisjonelle midler og ikke har færre bivirkninger (1), er feil. Det korrekte er at de virker like bra som tradisjonelle midler mot smerte, men har en annen bivirkningsprofil. Det betyr at den enkelte lege, som ved all farmakoterapi, må kunne foreta en individuell vurdering av nytte versus bivirkningsfare hos den enkelte pasient. Svært mange legemidler foreskrives og brukes til tross for kjent risiko, fordi de gir forbedret livskvalitet eller prognose hos den aktuelle pasient. Slik kan det også være for COX-2-hemmere hos revmatikere med magesårsproblematikk og generelt ved ikke-koronar kirurgi.

Johan Ræder

johan.rader@medisin.uio.no
Anestesiavdelingen
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har vært medlem av rådgivningsutvalg (advisory board) i Pfizer Norge vedr. *Bextra* og *Dynastat* og i MSD International vedr. *Arcoxia* og *Vioxx*. Han har deltatt på et ekspertmøte om *lumiracoxib* i regi av Novartis og har holdt foredrag om COX-2-hemmere på industrisponsede og ordinære sesjoner ved internasjonale kongresser. For noen av disse oppdragene har han fått dekket utgifter til reise og opphold samt timehonorar for foredrag og deltakelse i diskusjoner.

Litteratur

1. Evensen S, Spigset O, Slørdal L. COX-2-hemmere – ett skritt frem og to tilbake. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 875–8.
2. Slørdal L, Evensen S, Spigset O. COX-2-hemmere – enda ett skritt tilbake. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1046.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. 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. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL 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.
5. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–74.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
7. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–23.
8. Okie S. Raising the safety bar—the FDA's coxib meeting. *N Engl J Med* 2005; 352: 1283–5.
9. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978–84.
10. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619.
11. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
12. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481–92.
13. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081–91.
14. Slappendel R, Weber EW, Benraad B et al. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 829–31.
15. Hegi TR, Bombeli T, Seifert B et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth* 2004; 92: 523–31.
16. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995; 81: 1136–41.
17. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H et al. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55–9.