

# Gjelder ikke *primum non nocere* lenger?

Både basalfarmakologiske, epidemiologiske og kliniske data tyder etter vår mening på at COX-2-hemmere kan indusere arteriell tromboembolisk sykdom som en gruppeeffekt uansett behandlingsvarighet, doser eller indikasjon. Vi må nå avvente resultatene fra konklusive sikkerhetsstudier.

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

Etter vår artikkel «COX-2-hemmere – ett skritt frem og to tilbake» (1) og vårt påfølgende brev til redaktøren (2) anklager Johan Ræder oss for å fortegne, selektere og/eller feiltolke kliniske data som har ligget til grunn for vår kritikk (3). Spesifikt hevder Ræder at vi feilinformerer om TARGET-studien (4) og om en metaanalyse av blodtrykkseffekter av COX-2-hemmere (5). Dessuten belærer han oss om COX-selektivitet, om betydningen av behandlingstidens lengde for eventuelle bivirkninger av COX-2-hemmere og om COX-2-hemmernes potensial i korttidsterapi.

TARGET-materialet består egentlig av to separate studier, som sammenlikner lumiracoxib med henholdsvis naproxen og ibuprofen, og som er analysert under ett. I den første studien så man henholdsvis 1,1 og 0,76 alvorlige kardiovaskulære hendelser per 100 pasientår i lumiracoxib- og naproxenarmen, mens de tilsvarende tallene for den andre studien var 0,59 og 0,74, altså i ibuprofens disfavør. Ingen av forskjellene var statistisk signifikante (4). TARGET-studiene er problematisk blant annet fordi det dreier seg om to randomiseringsprosedyrer som er behandlet som én, og fordi man ikke kan forklare den store forskjellen i kardiovaskulære hendelser (henholdsvis 1,1 og 0,59 per 100 pasientår) i de to presumptivt identiske lumiracoxibarmene. I vår artikkel skrev vi at «lumiracoxib gav signifikant færre ulcuskomplikasjoner og flere kardiovaskulære komplikasjoner enn komparatorene» (1). Hvis Ræder gir oss rett i at 23 er et høyere tall enn 17, er vår fremstilling korrekt.

Aw og medarbeideres metaanalyse (5) rapporterte at COX-2-hemmere økte systolisk og diastolisk blodtrykk i forhold til placebo (med 3,85 og 1,06 mm Hg) og i forhold til

klassiske ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) (med 2,83 og 1,34 mm Hg). Av metodologiske årsaker lot det seg ikke gjøre å beregne hvorvidt disse forskjellene var statistisk signifikante. Videre viste studien (5) at bruk av COX-hemmere var assosiert med en ikke-signifikant økning i relativ risiko for utvikling av hypertensjon i forhold til placebo (relativ risiko 1,61) og klassiske NSAID-midler (relativ risiko 1,25), og at forskjellene var kvantitativt størst (og signifikante) for rofecoxib. Vi skrev at en «metaanalyse har presentert data som viser at COX-2-hemmere øker blodtrykket mer enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler og placebo, og at rofecoxib gir større blodtrykkøkning enn celecoxib» (2). Også her er vår fremstilling korrekt.

Ræder påstår at vi «hevder det noe originale syn at celecoxib ikke er et COX-2-selektivt medikament» (3). Vi skal ikke påberope oss originalitet på dette feltet. Vi har formidlet at COX-selektivitet er relativ, at den beskriver et kontinuum, og at det ikke er særlig forskjell på celecoxib, diklofenak og meloxicam når det gjelder COX-2-selektivitet (1). Hvis Ræder ikke har fått med seg dette ukontroversielle poenget, kan det muligens forklare at han tilsynelatende mener at preliminare data fra den upubliserte EDGE-studien (hvor diklofenak er komparatoren) kan frikjenne etoricoxib når det gjelder kardiovaskulær toksisitet. Metaanalysen fra Deeks og medarbeidere (6), som Ræder tar til inntekt for celecoxibs COX-2-spesifisitet, er i så henseende nærmest intetsigende. De eneste data vedrørende alvorlige gastrointestinale komplikasjoner (blødning, perforasjon, obstruksjon) som «metaanalyseres», er seks månedersdata fra CLASS-studien, som forlengst er skandalisert på grunn av uetterrettelige post hoc-analyser. Som vi påpekte i vår artikkel (1), viser korrekte analyser av gastrointestinal sikkerhet til celecoxib og den tilsvarende COX-2-selektive komparatoren diklofenak i CLASS-studien en ikke-signifikant trend i favør av sistnevnte.

Kunnskapstilfanget når det gjelder COX-2-hemmernes sikkerhet er ufullstendig og til dels sprikende og innbyr definitivt ikke til «bastante konklusjoner» (3). I vurderingene av data er det spesielt viktig å ha klart for seg at studiene som har indikert at COX-2-hemmerne er farlige, ikke har hatt kardio-

vaskulær sikkerhet som primært endepunkt. Komparative studier med NSAID-preparater av varierende COX-2-selektivitet er uegnet til å gi oss sikkerhetsdata, som hittil hovedsakelig er fremkommet gjennom placebokontrollerte undersøkelser, som APPROVE-studien og APC-studien, hvor det primære endepunktet har vært et helt annet. Når studiene er konstruert og gjennomført med andre mål for øye, er det fullt forståelig at de ikke har statistisk styrke til å avdekke signifikante sammenhenger på bivirkningssiden. Det betyr at man ikke kan avvise statistisk ikke-signifikante forskjeller som irrelevante.

Ræder hevder at behandlingstidens lengde er viktig for når kardiovaskulære bivirkninger kan opptre. Det vi foreløpig har av data, er ikke helt entydig, men VIGOR-studien (7), APC-studien (8) og korttidsstudiene med parecoxib/valdecoxib (9) viser at bruk av COX-2-hemmere er assosiert med 2–4 ganger risikøkning for arteriell tromboembolisk sykdom fra behandlingstart. Det faktum at Kaplan-Meier-kurvene for rofecoxib og placebo med henblikk på alvorlige tromboemboliske hendelser i APPROVE-studien først skilte lag ved 18 måneder (10), står i klar kontrast til blant annet VIGOR-studien (7) og epidemiologiske studier (11, 12). Vi kan ikke se at det finnes kliniske data som kan tas til inntekt for at COX-2-hemmere går fra å være kardiovaskulært sikre til potensielt farlige etter en viss behandlingstid. En stor overvekt av data tyder derimot på at den økte risikoen er der hele tiden.

Når det gjelder COX-2-hemmere versus klassiske COX-uspesifikke NSAID-midler, hevder Ræder at «nyere data» indikerer at samtlige NSAID-preparater kan gi en økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger, og at det ikke er dokumentert at COX-2-hemmerne (med unntak for rofecoxib) i så måte er verre enn andre (3). Her trengs det også en oppklaring: Samtlige NSAID-preparater kan, blant annet via renale effekter, gi hypertensjon (som hos noen vil kunne gi hjerteinfarkt og hjerneslag) og hjertesvikt (13). Dette har vært kjent lenge. Det nye er at bruk av COX-2-hemmere synes å gi en tilleggsbelastning av arteriell tromboembolisk sykdom. Resultatene fra flere relativt ferske epidemiologiske studier kan tyde på at det ikke er forskjeller mellom brukere og ikke-brukere av klassiske NSAID-midler

med tanke på infarkthypighet, og noen av studiene er blitt tatt til inntekt for at naproksen har kardioprotektive egenskaper (1). De foreløpig siste bidragene er epidemiologiske studier som kan tyde på at bruk av alle NSAID-preparater, inkludert COX-2-hemmere, er assosiert med en økt risiko for hjerteinfarkt (11, 14). Hvorvidt disse resultatene representerer noe nytt, gjenstår å se. Vi kan forstå at mange aktører har interesse av at de gamle NSAID-preparatene slås i hartkorn med COX-2-hemmerne når det gjelder kardiovaskulære bivirkninger, men det finnes altså ikke data som entydig begrunner dette.

Ræder lufter også det vi tolker som bekymring for at restriksjoner i bruk av COX-2-hemmere kan forringe pasientbehandlingen. Det finnes imidlertid data som viser at COX-2-hemmere kan ha negative følger for tilhelingsprosesser (15), og vi er ikke kjent med seriøse studier som dokumenterer at COX-2-hemmere i korttidsterapi gir klinisk relevante effekter som ikke kan oppnås med mer uselektive NSAID-preparater. Ræder henviser til en enkelt studie som viser at analgesi med rofecoxib gir mindre blodtap enn diklofenak ved kirurgi. Forskjellen er statistisk signifikant, men så liten (100–150 ml) at den neppe har klinisk betydning (16). Vi kan heller ikke fri oss fra uro over Ræders tilsynelatende mangel på motforestillinger mot å anvende de mest COX-2-spesifikke og potensielt protrombotiske NSAID-midlene i akutt postoperativ fase.

Det er beregnet at mellom 88 000 og 140 000 ekstra tilfeller av alvorlig kardiovaskulær sykdom, med en antatt dødsrate på 44 %, kan skyldes bruk av rofecoxib bare i USA (12). Tallene innbyr ikke til raljering om «gangspærre» og «anti-industrielle stormløp» (3). Til sammenlikning krevde den snart 50 år gamle thalidomidskandalen, som fremdeles brukes for å illustrere hvor galt det kan gå, ca. 10 000 ofre på verdensbasis. Basalfarmakologiske, epidemiologiske og kliniske data tyder etter vårt skjønn på at COX-2-selektive NSAID-preparater kan indusere arteriell tromboembolisk sykdom som en gruppeeffekt, og at det ikke finnes noen behandlingsperioder, doser eller indikasjoner hvor risiko for slike komplikasjoner elimineres (1, 2). Vi bekjenner gjerne usikkerhet knyttet til denne konklusjonen, men den kan eventuelt bare ryddes av veien gjennom konklusive sikkerhetsstudier.

Mens vi venter på slike studier, kan vi – avhengig av ståsted – besvare oss over motstridende data, legemiddelindustriens og myndighetenes rolle i denne saken og den frie forskrivningsrettens fremtid. I siste instans har hver enkelt av oss det hele og fulle ansvaret for våre forskrivninger, og

debatten aktualiserer de store krav dette stiller til kunnskaper og vurderingsevne. Her ligger den store utfordringen til oss alle.

**Lars Slørdal**

*lars.slordal@medisin.ntnu.no*

**Sigurd Evensen**

**Olav Spigset**

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7489 Trondheim

#### 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 et skritt tilbake. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1046.
3. Ræder J. Tilbakeskritt eller gangspærre? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2050–1.
4. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 675–84.
5. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Ann Intern Med 2005; 165: 490–6.
6. 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: 619–23.
7. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM et al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. BMJ 2004; 329: 867–8.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005; 352: 1071–80.
9. 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.
10. 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.
11. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalisation for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2005; 165: 978–84.
12. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005; 365: 475–81.
13. Slørdal L, Spigset O. Hypertensjon og hjertesvikt forårsaket av NSAID-preparater. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2904–5.
14. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005; 300: 1366–9.
15. Seidenberg AB, Yuehuei H. Is there an inhibitory effect of COX-2 inhibitors on bone healing? Pharmacol Res 2004; 50: 151–6.
16. 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.