

# COX-2-hemmere – ett skritt frem og to tilbake

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Syklooksigenase-2(COX-2)-hemmere brukes mye. De virker ikke bedre enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), og det er heller ikke dokumentert at de gir færre bivirkninger.

**Materiale og metode.** Artikkelen omhandler bivirkninger av rofecoxib, celecoxib og andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Relevant litteratur ble funnet gjennom søk i databasen Medline og ved gjennomgang av referanselistene i sentrale artikler.

**Resultater.** Rofecoxib og de nyere COX-2-hemmerne etoricoxib og valdecoxib er betydelig mer COX-2-selektive enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Celecoxib har lavere COX-2-selektivitet enn rofecoxib, og likner mer på nyere klassiske ikke-steroid antiinflammatoriske midler som diklofenak. Rofecoxib gir hyppigere arterielle tromboemboliske bivirkninger enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler.

**Fortolkning.** Rofecoxibs kardiovaskulære bivirkningsprofil ser ut til å være en effekt som kan forventes ved alle selektive COX-2-hemmere. I påvente av konklusive sikkerhetsdata bør vi unngå disse legemidlene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rofecoxib ble 30.9. 2004 trukket fra markedet av produsenten fordi Adenomatous Polyp PREvention On Vioxx (APPROVe)-studien viste at pasienter som brukte 25 mg rofecoxib (Vioxx) daglig hadde dobbelt så høy risiko for hjerteinfarkt som pasienter som fikk placebo. En metaanalyse (1) viser at produsenten i 2000 hadde klare indikasjoner på at rofecoxib førte med seg en høy kardiovaskulær risiko, og metaanalysen konkluderer med at rofecoxib allerede da burde vært trukket tilbake. 17.12. 2004 meldte det føderale amerikanske kreftforskningsinstituttet NCI at det hadde avbrutt studien Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) på grunn av en overhyppighet av kardiovaskulær død i behandlingsgruppen. APC-studien var – både med hensyn til siktemål og utfall – svært lik APPROVe, men har ikke avstedkommet en tilbaketrekking av celecoxib (Celebra).

Flere spørsmål melder seg naturlig nok i etterkant av disse sakene. Hvilke medikamenter bør de pasientene som brukte rofecoxib nå behandles med? Er rofecoxibs kardiovaskulære profil en gruppeeffekt, og hvor sikre er de andre syklooksigenase-2 (COX-2)-hemmerne celecoxib, valdecoxib og etoricoxib? Denne artikkelen vil på bakgrunn av en litteraturgjennomgang forsøke å gi svar på disse spørsmålene.

## Virkningsmekanisme

COX-2-hemmere og andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) virker ved å hemme enzymet syklooksigenase (COX) som produserer prostanoider fra arakidonsyre (2). På begynnelsen av 1990-tallet ble det kjent at COX-enzymet finnes i to utgaver, COX-1 og COX-2. Dette gav opphav til teorien om at COX-1 var konstitutivt uttrykt og produserte beskyttende prostanoider, mens COX-2 ble induisert ved inflammasjon og gav økt smerteopplevelse. Man postulerte at effekten av ikke-steroid antiinflammatoriske midler skyldes hemming av COX-2 og at bivirkningene skyldes hemming av COX-1 (2). Det ble derfor brukt store ressurser på å utvikle klinisk anvendelige selektive COX-2-hemmere.

## VIGOR og CLASS

De første legemidlene i denne klassen, rofecoxib og celecoxib, kom på markedet i Norge høsten 2000 og erobret raskt rundt 40 % av NSAID-markedet (3). To store studier, Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) (4) og Celecoxib Long term Arth-

ritis Safety Study (CLASS) (5), lå til grunn for godkjenningen av midlene.

VIGOR (4) sammenliknet gastrointestinal sikkerhet mellom rofecoxib 50 mg × 1 og naproksen 500 mg × 2. Pasientene hadde revmatoid artritt, og bruk av acetylsalisylsyre var ikke tillatt. Rofecoxib gav signifikant færre ulcuskomplikasjoner (blødning, perforasjon eller obstruksjon) enn naproksen, men totalt sett var det likevel signifikant flere alvorlige bivirkninger blant pasientene som fikk rofecoxib (tab 1). Dette skyldtes blant annet flere infarkter i rofecoxibgruppen enn i naproksengruppen. Forfatterne hevdet dette skyldtes at naproksen har unike kardioprotektive egenskaper og konkluderte med at rofecoxib har en trygg kardiovaskulær profil og er signifikant mindre gastrotoksisk enn naproksen (4). Konklusjonen burde vært at naproksen generelt er et tryggere medikament enn rofecoxib.

CLASS (5) sammenliknet gastrointestinal sikkerhet mellom celecoxib 400 mg × 2, ibuprofen 800 mg × 3 og diklofenak 50 mg × 3. Pasientene hadde revmatoid artritt eller artrose og bruk av acetylsalisylsyre var tillatt. Studien konkluderte med at celecoxib etter seks måneder kom signifikant bedre ut enn konkurrentene når endepunktet var symptomatiske ulcera pluss ulcuskomplikasjoner. Produsentuavhengige forskere og amerikanske legemiddelmyndigheter påviste snart uregelmessigheter i fremstillingen av data fra CLASS (6). Studien var egentlig to studier som sammenliknet celecoxib med enten diklofenak eller ibuprofen, og det primære endepunktet var på forhånd entydig



## Hovedbudskap

- COX-2-hemmere forskrives hyppig, men har ikke bedre effekt og heller ikke påviselig bedre bivirkningsprofil enn andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler
- COX-2 er konstitutivt uttrykt i blant annet nyrer og karvegg, og oppreguleres ved arteriosklerose og hjertesvikt. Hemming av COX-2 kan derfor ha ugunstige effekter
- Det er sannsynlig at rofecoxibs bivirkningsprofil er en klasseeffekt. Førre var prinsippet tilsier derfor at bruk av selektive COX-2-hemmere bør unngås i påvente av konklusive sikkerhetsdata

Sigurd Evensen  
Olav Spigset  
Lars Slørdal

[lars.slordal@medisin.ntnu.no](mailto:lars.slordal@medisin.ntnu.no)  
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7489 Trondheim

**Tabell 1** Tabell over bivirkninger etter en observasjonstid på ni måneder i CLASS og VIGOR. Data er fra amerikanske legemiddelmyndigheter (8)

Endepunkt	CLASS				VIGOR					
	Celecoxib (%)	Andre NSAID (%)	Relativ risiko (95% KI)	Absolutt risikoreduksjon/absolutt risikøkning (%)	Antall pasienter som må behandles (nummer needed to treat)/antall pasienter som påføres skade (nummer needed to harm)	Rofecoxib (%)	Naproksen (%)	Relativ risiko (95% KI)	Absolutt risikoreduksjon/absolutt risikøkning (%)	Antall pasienter som må behandles (nummer needed to treat)/antall pasienter som påføres skade (nummer needed to harm)
Dødelighet	0,48	0,43	1,12 (0,58–2,14)	Ikke signifikant	Ikke signifikant	0,54	0,37	1,46 (0,76–2,81)	Ikke signifikant	Ikke signifikant
Ulcus-komplikasjoner	0,50	0,60	0,83 (0,46–1,5)	Ikke signifikant	Ikke signifikant	0,40	0,92	0,43 (0,24–0,78)	0,52	192
Andre alvorlige bivirkninger	5,8	4,8	1,22 (1,01–1,47)	1,0	100	8,4	6,5	1,28 (1,10–1,50)	1,9	53
Alvorlige bivirkninger totalt	6,8	5,8	1,17 (0,99–1,39)	Ikke signifikant	Ikke signifikant	9,3	7,8	1,21 (1,04–1,40)	1,5	67

definert som kun ulcuskomplikasjoner (tab 1). Oppfølgingstiden var i utgangspunktet 12–15 måneder. Korrekt analysert viser studien en ikke-signifikant trend til fordel for diklofenak (6). Forfatterne bak CLASS har hittil ikke gitt noen holdbar forklaring på protokollavvikene.

I CLASS var det ingen signifikante forskjeller mellom legemidlene når det gjaldt antall arterielle tromboemboliske bivirkninger (6). Likevel var det like mange tilfeller av hjerteinfarkt og hjerneslag i CLASS som i VIGOR, og dette ble kommentert og drøftet av Mukherjee og kolleger allerede i 2001 (7). De advarte mot de kardiovaskulære effektene av COX-2-hemmerne og påpekte også at valg av diklofenak som komparator kunne forklare hvorfor man ikke så forskjeller mellom intervensjonsgruppene i CLASS når det gjaldt tromboemboliske hendelser. Mukherjee og medarbeidere argumenterer for at både celecoxib og diklofenak øker risikoen for arterielle tromboembolier og at diklofenak dermed kan ha kamuflert en mulig økt infarktrisiko med celecoxib (7, 8).

### COX-selektivitet

COX-selektivitet angis vanligvis som et forholdstall mellom de inhibitornivåene som gir 50% hemming av aktivitetene til COX-1 og COX-2, og bestemmes vanligvis in vitro (9). Celecoxib har COX-2-selektivitet i samme størrelsesorden som de tradisjonelle NSAID-preparatene diklofenak og meloxicam (10, 11). Rofecoxib viser betydelig

høyere COX-2-selektivitet enn celecoxib (9–13) (tab 2). Av de nye COX-2-hemmerne har lumiracoxib og etoricoxib COX-2-selektivitet i samme område som rofecoxib, mens valdecoxib plasserer seg mellom rofecoxib og celecoxib (9, 11, 12). Det er altså forskjeller mellom de ulike midlene, og det virker uberettiget å klassifisere celecoxib som en selektiv COX-2-hemmer fremfor f.eks. diklofenak.

### Fordeling av COX-1 og COX-2

En oversikt over fordelingen av COX-1 og COX-2 i kroppen presenteres i tabell 3. Selv om COX-1 står for produksjonen av meste-parten av de beskyttende prostaglandinene er både COX-1 og COX-2 konstitutivt uttrykt i slimhinnen i mage-tarm-kanalen. Ekspressjonen av COX-2 øker ved inflammasjon og forblir høy også senere i inflammasjonsprosessen. Dette tyder på at funksjonelt COX-2 er viktig for tilheling av magesår i sen fase og kan bety at COX-2-hemmere er like ugunstige som tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler for pasienter med nylig gjennomgått ulcussykdom (14).

Både COX-1 og COX-2 er uttrykt i nyrene. COX-1 finnes i nyrekar og produserer vasodilaterende prostaglandiner mens COX-2 har diuretiske funksjoner i tubulus. COX-2 er også uttrykt i macula densa og podocytter og virker dermed også inn på glomerulusfunksjonen. Begge enzymene induseres ved økende alder, ved behandling med ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorblokke-

re og ved tilstander med lavt effektivt sirkulerende blodvolum som hjerte-, lever- og nyresvikt (15).

COX-1 er uttrykt i trombocytter og er nødvendig for normal blodplatefunksjon. Alle uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske midler hemmer i varierende grad blodplateadhesjon. Dette kan øke faren for blødning, men kan også motvirke trombedannning. COX-2 finnes i karvegg og produserer her vasodilaterende prostanoider som også bidrar til å bevare endotelstrukturen. COX-2-hemmere kan derfor gi en protrombotisk tilstand ved å frarøve endotelet viktige antitrombotiske mekanismer uten samtidig å hemme blodplatene (16). Arteriosklerose blir i økende grad sett på som en inflammasjonsprosess, og det hevdes at COX-2 induseres ved arteriosklerose og at de antitrombotiske egenskapene til COX-2-deriverte prostanoider er ekstra viktige for å unngå tromboembolisk sykdom hos arteriosklerotiske pasienter (16).

### Gastrointestinale bivirkninger

I tillegg til VIGOR finnes det en randomisert kontrollert studie som har undersøkt ulcuskomplikasjoner ved bruk av rofecoxib. Langman og kolleger (17) har sett på kumulativ insidens av ulcuskomplikasjoner for 12,5 mg, 25 mg og 50 mg rofecoxib sammenliknet med diklofenak 50 mg × 3, ibuprofen 800 mg × 3 og nabumeton 1500 mg daglig. Det var signifikant færre ulcuskomplikasjoner hos pasienter på rofecoxib enn hos pasienter på tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler (17). CLASS er den eneste publiserte randomiserte kontrollerte studien der man har sett på ulcuskomplikasjoner ved bruk av celecoxib. Endoskopistudier (18) viser at celecoxib 100 mg og 200 mg daglig kommer bedre ut enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler etter både 12 og 24 uker, men dette er av begrenset klinisk interesse, da endoskopisk påviste erosjoner ikke nødvendigvis gir symptomer eller er assosiert med ulcuskomplikasjoner.

**Tabell 2** COX-2-selektivitet for sentrale ikke-steroid antiinflammatoriske midler målt ved fullblodsassay. Tallene er ikke direkte sammenliknbare fra studie til studie

	Etoricoxib	Lumiracoxib	Valdecoxib/parecoxib	Rofecoxib	Celecoxib	Diklofenak	Meloxicam
Taconelli (9)	344	–	62	272	30	–	–
Chan (10)	–	–	–	35	6,6	3,0	2,2
Riendeau (11)	106	–	30	35	7,6	3,0	2,0
Topol (12)	344	433	261	276	30	–	–

En populasjonsstudie av Mamdani og kolleger (19) sammenliknet forekomsten av gastrointestinal blødning hos eldre som brukte henholdsvis celecoxib, rofecoxib, diklofenak pluss misoprostol eller tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Celecoxib kom signifikant bedre ut enn alle de andre gruppene, og det var ingen forskjeller mellom celecoxib og en kontrollpopulasjon som ikke brukte ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Det var ingen signifikante forskjeller mellom rofecoxib og diklofenak pluss misoprostol, og det er bare i forhold til samleggruppen med uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske midler at rofecoxib kom fordelaktig ut (19). En åpenbar svakhet med denne studien er at den ikke gir informasjon om dødsfall.

### Nyresvikt, hypertensjon og hjertesvikt

Det er velkjent at tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan gi både nyresvikt, hypertensjon og hjertesvikt (15). Akutt nyresvikt skyldes nedsatt filtrasjons-trykk på grunn av bortfall av COX-1-derivate vasodilaterende prostaglandiner, mens hypertensjon og hjertesvikt skyldes væskeretensjon grunnet bortfall av COX-2-derivate tubulære prostaglandiner som normalt har natriuretisk effekt (15). Det er imidlertid rapportert flere tilfeller av akutt nyresvikt hos eldre som har fått rofecoxib eller celecoxib (20), noe som antakelig skyldes at COX-2 har en viss innvirkning på glomerulusfunksjonen (21). Flere studier viser at også COX-2-hemmere kan gi hypertensjon, og rofecoxib ser ut til å øke blodtrykket mer enn celecoxib. Whelton og kolleger (22) sammenliknet effekten av 200 mg celecoxib og 25 mg rofecoxib på blodtrykket hos pasienter med hypertensjon og artrose og fant at rofecoxib gav blodtrykksøkning hos 14,9 % av pasientene mens celecoxib økte blodtrykket hos 6,9 %. En pasient-kontrollstudie av Solomon og medarbeidere (23) peker i samme retning. Bruk av rofecoxib økte sjansen for å få diagnostisert hypertensjon hos eldre i forhold til både celecoxib, tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler og kontrollgruppen som bestod av personer som ikke brukte ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Det var ingen signifikante forskjeller mellom celecoxib og kontrollgruppen.

Frishman (24) har gått gjennom flere studier som sammenlikner den hypertensive effekten av ikke-steroid antiinflammatoriske midler og selektive COX-2-hemmere. I VIGOR utviklet 9,7 % av pasientene på rofecoxib og 5,5 % av pasientene på naproksen hypertensjon. Slike signifikante forskjeller fant man ikke i CLASS. I en analyse av ni artrosestudier så man en tendens til at blodtrykkseffekten av rofecoxib var doseavhengig. Rofecoxib 12,5 mg/d gav hypertensjon hos 2,8 % av pasientene, og dette var i størrelsesorden like mange som hos pasien-

ter som fikk ibuprofen. Med rofecoxib 25 mg/d utviklet 4,0 % hypertensjon, og tallet økte til 8,2 % med 50 mg/d (24).

Mamdani og medarbeidere (25) sammenliknet risikoen for å utvikle hjertesvikt hos eldre som brukte rofecoxib, celecoxib, en samleggruppe av uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske midler og en kontrollgruppe som ikke brukte ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Celecoxibgruppen kom signifikant bedre ut enn alle de andre gruppene, mens rofecoxib kom signifikant dårligere ut enn de andre legemidlene. Dette er den eneste studien om COX-2-hemmere og hjertesvikt, og det er derfor vanskelig å trekke generelle slutninger. Derimot vet vi fra tidligere at ikke-steroid antiinflammatoriske midler generelt gir økt risiko for hjertesvikt, og siden dette antas å skyldes væskeretensjon etter bortfall av tubulære prostaglandiner som overveiende syntetiseres av COX-2 (15) er det grunn til å tro at COX-2-hemmere kan gi hjertesvikt i minst like stor grad som tradisjonelle NSAID-preparater.

### Arterielle tromboemboliske hendelser

I VIGOR så man langt flere arterielle tromboemboliske hendelser blant pasienter som fikk rofecoxib enn blant pasienter som fikk naproksen, og det har som nevnt vært delte meninger om årsakene til dette (4, 16). Flere studier har undersøkt om naproksen er mer kardioprotektiv enn andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler, og resultatene er sprikende. En kohortstudie (26) med en oppfølgingstid tilsvarende 530 000 pasientår og totalt 6 300 tilfeller med alvorlig hjertesykdom viste ingen beskyttende effekt av naproksen når pasienter ble sammenliknet med brukere av andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller med ikke-brukere. Tre andre pasient-kontrollstudier fant en beskyttende effekt av naproksen, men to av disse studiene har klare svakheter. Den ene utelukker pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer (27), og den andre analyserer kun 800 tilfeller med arteriell tromboembolisk sykdom (28). Den tredje av disse studiene (29), som inkluderer pasienter med risikofaktorer, fant holdepunkter for at bruk av naproksen reduserte risikoen for å få hjerteinfarkt. I sum kan studiene ikke tas til inntekt for at naproksen har en unik kardioprotektiv effekt.

Flere studier har tatt for seg arterielle tromboemboliske bivirkninger av COX-2-hemmere. To metaanalyser som sammenlikner rofecoxib med placebo og tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler fant ikke holdepunkter for at rofecoxib induiserte tromboemboliske hendelser i forhold til placebo (30, 31). En gjennomgang av tallene fra CLASS (32) viste heller ingen signifikant forskjell i kardiovaskulære bivirkninger mellom celecoxib, diklofenak og ibuprofen, men dette frikjenner ikke celecoxib fra å gi tromboemboliske bivirkninger (7).

**Tabell 3** Fordeling av COX-1 og COX-2 i organismen. – = ikke påvist. + = påvist i viss grad. ++ = påvist i moderat grad. +++ = påvist i betydelig grad

	COX-1	COX-2
Sentralnervesystemet	+	+
Nyrekar, glomeruli	+	+
Tubuli	–	+
Macula densae	–	+
Podocytter	–	+
Ovarier	–	+
Uterus	+	+
Blodplater	+++	–
Endotel	–	+
Frisk gastrointestinal slimhinne	+++	+
Leukocytter (også i gastrointestinaltractus)	–	+++
I kanten av ulcera	+	++

En kohortstudie av Ray og medarbeidere (33) sammenliknet antall hjerteinfarkter blant pasienter som brukte rofecoxib, andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler (inklusive celecoxib) og en kontrollgruppe. Rofecoxibdosene ble delt inn i > 25 mg/d og ≤ 25 mg/d. Forfatterne fant at nye brukere av rofecoxib > 25 mg/d var mer utsatt for hjerteinfarkt enn både pasienter på andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler, lavdose rofecoxib og ikke-brukere. En liknende studie av Solomon og kolleger (34) peker i samme retning. Studien sammenliknet høydose og lavdose rofecoxib, celecoxib og andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler og så dessuten på hvordan risikoen for infarkt endret seg over tid. Risikoen for hjerteinfarkt var signifikant høyere for pasienter som brukte rofecoxib enn for pasienter som brukte celecoxib eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Det var også større risiko forbundet med rofecoxib > 25 mg/d enn rofecoxib ≤ 25 mg/d. Risikoøkningen var størst den første måneden, var fortsatt påvisbar de neste to månedene og forsvant etter tre måneder. Bruk av celecoxib var ikke assosiert med økt infarktisiko (34). Resultatene var imidlertid ikke entydige. En kohortstudie av Mamdani og kolleger (35) viste ingen risikoforskjell for tromboemboliske hendelser mellom pasienter som brukte rofecoxib, celecoxib, naproksen eller andre tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler.

### Gruppeeffekt?

Fra tidligere vet vi at uselektive ikke-steroid antiinflammatoriske midler gir gastrointestinale bivirkninger, hypertensjon og hjertesvikt, og de mer selektive COX-2-hemmerne kan også gi disse velkjente bivirkningene (5, 19, 21–25). Kliniske data tyder på at rofecoxib kan gi mer hypertensjon og hjertesvikt enn klassiske ikke-steroid antiinflammatoriske midler (22–25). Rofecoxib har i tillegg introdusert en ny

NSAID-bivirkning i form av tromboemboliske hendelser (4, 33, 34), og resultatene av APC-studien vekker mistanke om at også celecoxib kan gi en økt frekvens av tromboembolisk sykdom. Også andre studier indikerer at denne bivirkningen kan være en gruppeseffekt. Pasienter som fikk parecoxib (et «prodrug») som i kroppen metaboliseres til valdecoxib) etter koronar kirurgi hadde dobbelt så høy forekomst av hjerteinfarkt, hjerneslag og død som pasienter som fikk annen smertelindring (36). Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), som sammenliknet lumiracoxib med ibuprofen og naproxen, viste – på tilsvarende måte som VIGOR – at lumiracoxib gav signifikant færre ulcuskomplikasjoner (37) og flere kardiovaskulære komplikasjoner enn komparatorene (38). Pasientene i TARGET hadde artrose, acetylsalisylsyre var tillatt og alle med kardiovaskulære risikofaktorer var ekskludert (37, 38). Studien skiller seg i så måte fra VIGOR, hvor pasientene hadde revmatoid artritt (som i seg selv er en risikofaktor for hjerte- og karsykdom) og acetylsalisylsyre ikke var tillatt. TARGET hadde en design som i utgangspunktet minimaliserte risikoen for tromboemboliske bivirkninger, og resultatet av studien er derfor urovekkende.

### Konklusjon

Det finnes flere indikasjoner på at den ugunstige kardiovaskulære profilen til rofecoxib er en klasseeffekt (7, 36–38). COX-2 har i tillegg til å produsere prostaglandiner som gir hyperalgesi, beskyttende effekter i både karvegg og nyrer og induseres også ved økende alder, arteriosklerose og hjertesvikt. Høy alder, hypovolemiske tilstander og annen kardiorenal sykdom utgjør derfor i seg selv kontraindikasjoner mot bruk av COX-2-hemmere. Alle ikke-steroid antiinflammatoriske midler har kun symptomlindrende effekt. På grunn av mange og til dels alvorlige bivirkninger bør man tenke seg nøye om før man forskriver disse midlene, og føre var-prinsippet tilsier at man i påvente av omfattende sikkerhetsdokumentasjon bør unngå bruk av selektive COX-2-hemmere.

Det er urovekkende at disse medikamentene ble brukt av så mange og i så lang tid før de tromboemboliske effektene kom i søkelyset. Mekanistiske betraktninger tilsier at slike effekter var å forvente, og allerede i 2001 ble det fremført vektige advarsler mot rofecoxib og celecoxib med basis i kliniske data (7). Når det gjelder rofecoxib, er det etter vår oppfatning liten tvil om at VIGOR-rapporten (4) bortforklarte og delvis også ignorerte kardiovaskulære bivirkningsdata. Når det gjelder celecoxib, fortregnet CLASS-rapporten de egentlige resultatene dramatisk (6). I tillegg er det mulig at de regulære NSAID-midlene som inngikk i CLASS maskerte tromboembolisk toksisitet. Den ene komparatoren, diklofenak, har en COX-2-selektivitet som likner den celecoxib har, mens den andre, ibuprofen, muligens kan hemme den

kardioprotektive effekten av lavdose acetylsalisylsyre (39). Dette reiser ubehagelige spørsmål om ikke bare COX-2-hemmernes, men hele NSAID-gruppens, kardiovaskulære sikkerhet, og understreker behovet for uhildede sikkerhetsstudier av disse mye brukte medikamentene.

### Litteratur

- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 (3A): 2S–8S.
- Nytt om legemiddel 2003; 26: nr 4: 13–4. <http://www.legemiddelverket.no/dok/aa/NyL4-2003.pdf> (19.2.2004).
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
- 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. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
- COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter43.htm> (24.11.2004).
- Tacconelli S, Capone ML, Sciuilli MG et al. The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isoenzyme activity. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 503–11.
- Chan CC, Boyce C, Brideau S et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: A potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 551–60.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau C et al. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558–66.
- Topol EJ, Falck GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639–40.
- Warner TD, Guilliano F, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7363–8.
- Zimmerman KC, Sarbia M, Schrör K et al. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 536–40.
- Os I. COX-2-hemmere og effekt på blodtrykk og nyrer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1339–41.
- Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709–11.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929–33.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619–26.
- Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325: 624–9.
- Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111: 64–7.

- Nantel F, Meadows E, Denis D et al. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett* 1999; 457: 475–7.
- Whelton A, White WB, Bello AE et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959–63.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R et al. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 140–5.
- Frishman W. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl): 18D–25D.
- Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–6.
- Ray WA, Stein M, 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.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
- Watson DJ, Rhodes T, Cai B et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–10.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111–5.
- Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002; 89: 204–9.
- Konstant MA, Weir MR, Reicin AS et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280–8.
- White WB, Faich G, Whelton A et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–30.
- Ray WA, Stein M, Daugherty JR et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–3.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–73.
- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selektive cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481–6.
- 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; 124: 1481–92.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–74.
- Farkouh M, Kirshner R, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675–84.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–17.