

**Ernst Oliw**, leg läkare, specialist i klinisk farmakologi, professor i biokemisk farmakologi, institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Uppsala universitet ([ernst.oliw@farmbio.uu.se](mailto:ernst.oliw@farmbio.uu.se))

**Andreas Aly**, leg läkare, specialist i gastroenterologi, docent, överläkare, Stockholms sjukhem

## Coxiber och risken för hjärtinfarkt – farhågorna kan vara överdrivna

|| Celecoxib och rofecoxib tillhör gruppen coxiber, dvs analgetiska och antiinflammatoriska läkemedel som selektivt hämmar COX-2 (cyklooxygenas-2) [1]. De är registrerade för användning vid t ex reumatoid artrit och artros och tycks ha samma analgetiska och antiinflammatoriska effekt som våra vanliga antiinflammatoriska analgetika (NSAID), t ex diklofenak, ibuprofen och naproxen, som hämmar både COX-1 och COX-2.

Fördelen med coxiber är att de ger upphov till en lägre frekvens av allvarliga gastrointestinala komplikationer, t ex perforation, symtomgivande ulkus och blödning (PUB). Detta har visats i flera studier [2-6]. En uppföljande analys av studierna har väckt frågan om hjärtinfarkt kan framkallas av coxiber [7]. Vår avsikt är att ge en kort sammanfattning av de gastrointestinala, kardiiovaskulära och renala komplikationer som rapporteras vid behandling med coxiber.

### Omfattande kliniska studier med COX-2-hämmare

Coxiberna introducerades med förhoppningen att ge färre allvarliga gastrointestinala biverkningar än NSAID. I korttidsstudier gav coxiber ett mindre antal gastrointestinala lesioner än NSAID, men frågan var om detta även gällde i långtidsstudier av stora patientgrupper [8].

Viktigt för hur resultaten av sådana undersökningar ska bedömas är exklusions- och inklusionskriterier, val av kliniska slutmättningspunkter, eventuell placebogrupp, samtidig behandling med andra läkemedel, patientbortfall etc. Vi kan här bara kort redogöra för två studier, som skilde sig på en del av dessa punkter:

1. I den ena studien, av ca 8 000 patienter med reumatoid artrit (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Trial, VIGOR), jämfördes rofecoxib (50 mg × 1) med naproxen (500 mg × 2) [3]. Under en behandlingstid motsvarande 5 391 patientår drabbades 177 patienter av PUB; 56 av de drabbade hade behandlats med rofecoxib och 121 med naproxen, en signifikant skillnad. Ett bifynd, som lett till en livlig diskussion, var att rofecoxibgruppen hade en högre frekvens av hjärtinfarkt än naproxengruppen.
2. I den andra studien, av ca 8 000 patienter, med delvis andra inklusions-/exklusionskriterier (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study, CLASS), jämfördes celecoxib (400 mg × 2) med ibuprofen (0,8 g × 3) och diklofenak (75 mg × 2) under sex månader [2]. Med avseende på PUB drab-

### SAMMANFATTAT

Coxiber är antiinflammatoriska analgetika som selektivt hämmar cyklooxygenas-2 (COX-2).

Celecoxib och rofecoxib, som tillhör gruppen coxiber, är idag registrerade för behandling vid reumatoid artrit och artros, och rofecoxib även vid primär dysmenorré och akut smärta.

Coxiber tycks ge upphov till en lägre frekvens av allvarliga gastrointestinala biverkningar än oselektiva COX-hämmare (NSAID).

Coxiber kan, liksom NSAID, ge upphov till ödem och kardiorenala komplikationer och bör användas med samma försiktighet som andra NSAID till äldre med predisponerande sjukdomar.

Coxiber påverkar inte trombocytfunktionen, motverkar inte den kardioprotektiva effekten av ASA och tycks inte öka risken för hjärtinfarkt, att döma av en livlig debatt under hösten, men de bör tills vidare användas med försiktighet vid risk för arteriell trombosjukdom.

Coxiber är ett värdefullt alternativ för patienter med risk för gastrointestinala komplikationer eller ökad blödningsbenägenhet.

bades signifikant färre celecoxibpatienter, 30 per 1 441 patientår, jämfört med 49 per 1 384 patientår i NSAID-gruppen som helhet (men inte jämfört med enbart diklofenakgruppen) [9, 10]. Om man ser till den primära slutmättningspunkten »ulkuskomplikation« (således utan att räkna med symtomgivande ulkus) var skillnaden inte signifikant. En möjlig förklaring till att resultaten inte var entydiga kan vara att CLASS-protokollet tillät profylax med lågdos ASA mot hjärt-kärlsjukdom. Av dem som inte behandlades med ASA fick 5 per 1 143 patientår ulkuskomplikation i celecoxibgruppen och 14 per 1 101 patientår i

## II Fakta 1

### Riskfaktorer för gastrointestinala biverkningar vid behandling med NSAID

Hög ålder

Ulkusjukdom i anamnesen

Långvarig behandling med NSAID

Samtidig behandling med antikoagulantia eller steroider

NSAID-gruppen ( $P=0,04$ ). En ökad frekvens av hjärtinfarkt vid behandling med celecoxib kunde inte noteras i CLASS.

För en initierad analys av VIGOR och CLASS se Hochberg [6] och för kritiska synpunkter på CLASS se Juni och medarbetare [9].

### Kan coxiber framkalla hjärtinfarkt?

Det var emellertid inte de gastrointestinala effekterna av celecoxib och rofecoxib som kom att väcka debatt utan frågan om coxiber kan framkalla hjärtinfarkt.

Hösten 2001 publicerade nämligen Mukherjee och medarbetare en metaanalys av VIGOR, CLASS samt två studier som omfattade ca 1 000 patienter vardera och jämförde den årliga hjärtinfarktsfrekvensen med frekvensen av hjärtinfarkt i en grupp av över 23 000 patienter i en primärpreventionsstudie [7]. För rofecoxib och celecoxib var dessa siffror 0,74 respektive 0,80 procent och i placebogruppen i den ovan nämnda primärpreventionsstudien 0,52 procent. Dessa data motiverade författarna att hissa en varningsflagga för risken för kardiovaskulära komplikationer med coxiber, och de understök att ytterligare studier var motiverade.

Men var slutsatsen riktig? Var patienterna med reumatoid artrit och artros i VIGOR- och CLASS-studierna över huvud taget jämförbara med en helt annan population av patienter i en primärpreventionsstudie? Och berodde skillnaden i hjärtinfarktincidens mellan naproxen- och rofecoxibgrupperna i VIGOR-studien på att naproxen hade en antitrombotisk effekt eller på en protrombotisk effekt av rofecoxib? Eller fanns det andra förklaringar, inkluderande slumpen? En livlig debatt följde.

### NSAID – inga bevis som talar för kardioprotektiv effekt

Trombocyter innehåller COX-1, vilket hämmas irreversibelt av ASA och reversibelt med de flesta icke-selektiva COX-hämmarna (ibuprofen, naproxen, diklofenak).

ASA ger en långvarig hämning av COX-1 och trombocyt-aggregationen, vilket förklarar att ASA har sekundärprofylaktisk verkan mot hjärtinfarkt och slaganfall. ASA hämmar bildningen av tromboxan A<sub>2</sub> i trombocyterna men påverkar inte under längre tid kärnväggens förmåga att bilda prostacyclin, som har en antitrombotisk verkan på trombocyterna [1].

För att uppnå en sekundärprofylaktisk effekt bör trombocyt-aggregationen hämmas under mer än 95 procent över dygnets alla timmar, vilket naturligtvis är svårt att uppnå med kortverkande medel som ibuprofen. För långverkande medel som naproxen skulle detta kunna vara möjligt, men det finns ännu inga prospektiva studier som visar att långverkande NSAID kan användas för sekundärprofylax mot hjärt-kärlsjukdom (utom möjligen en studie av flurbiprofen [11]). Det är också osäkert om prospektiva studier av detta slag någonsin kommer att initieras. En alldeles färsk retrospektiv obser-

ventionsstudie på en kohort av drygt 180 000 NSAID-användare talar inte för att naproxen eller något annat NSAID har en kardioprotektiv effekt [12].

### Coxiber och arteriella trombosor – överdrivna farhågor

COX-1 i trombocyter påverkas inte av rofecoxib, och inte heller nämnvärt av celecoxib i klinisk dosering, men coxiber hämmar COX-2 i kärlendotel. År 1999 rapporterade FitzGerald och medarbetare att coxiber minskade urinutsöndringen hos människa av huvudmetaboliten av prostacyclin utan att påverka huvudmetaboliten av tromboxan [13]. Detta väckte naturligtvis farhågor om en ökad kardiovaskulär risk med coxiber, på grund av ökad trombosbenägenhet till följd av hämmad prostacyclinbildning. Detta tycktes bekräftas av VIGOR-studien, med den förhöjda frekvensen av hjärtinfarkt i rofecoxibgruppen jämfört med naproxengruppen. Skillnaden berodde dock sannolikt framför allt på en påfallande hög hjärtinfarktsfrekvens (38 procent) i en relativt liten subgrupp av patienter med rofecoxib (4 procent) som borde ha behandlats med ASA som sekundärprofylax mot hjärt-kärlsjukdom. Protokollet för VIGOR uteslöt denna sekundärprofylax. En annan möjlig tolkning är att naproxen teoretiskt sett skulle kunna ge en tillräckligt långvarig och komplett hämning av COX-1 för en sekundärprofylaktisk effekt mot hjärtinfarkt, men det finns inga kliniska data som stöder detta enligt ovan. Rofecoxib kan också ha påverkat njurar och blodtryck negativt [14].

I CLASS-studien behandlades över 20 procent av patienterna med lågdos ASA. Det fanns ingen skillnad i frekvens av trombotisk hjärt-kärlsjukdom mellan celecoxibgruppen och NSAID-gruppen. Först när Mukherjee och medarbetare [7] jämförde hjärtinfarktsfrekvensen i celecoxibgruppen med den i primärpreventionsstudien upptäckte man en ökad incidens, men det är ytterst tveksamt om grupperna är jämförbara (se ovan). Debatten ledde till att alla patienter som behandlats med coxiber gick igenom med avseende på frekvensen av arteriella trombosjukdomar. Hittills har bara data för rofecoxib publicerats i fullständig form, och dessa visar att rofecoxib var likvärdigt med placebo och inte mer belastat än andra NSAID, förutom i jämförelse med naproxen [15]. Tillgängliga data för celecoxib tyder inte heller på en protrombotisk effekt [6]. I den ovan nämnda observationsstudien [12] fann man att rofecoxib ( $\leq 25$  mg) och celecoxib inte var mer belastade än andra NSAID, och de behandlade skilde sig inte från en obehandlad kontrollgrupp. Det tycks därmed som om farhågorna för att coxiber framkallar arteriella trombosjukdomar skulle vara överdrivna [14], men debatten kommer säkert att gå vidare. Coxiber kan naturligtvis, liksom våra vanliga NSAID, förvärra hjärt-kärlsjukdomar t ex via medlens renala biverkningar.

### Försiktighet vid samtidig hjärt- eller njursjukdom

Oselektiva hämmare av COX kan hos äldre patienter, och speciellt hos dem med hjärt-kärlsjukdomar, framkalla ödem och njursvikt och motverka antihypertensiv behandling. Detta gäller även coxiber [16-19]. Vid behandling av 810 patienter över 65 års ålder, med artrit och manifest hypertoni, under sex veckor med rofecoxib (25 mg) och celecoxib (200 mg) rapporterades ödem hos 9,5 respektive 4,9 procent och systolisk blodtrycksförhöjning hos 17 respektive 11 procent [17]. Det finns all anledning att vara fortsatt vaksam vid behandling med coxiber eller NSAID hos patienter med hjärt- eller njursvikt och vid antihypertensiv behandling.

### Ibuprofen kan interagera med ASA-profylax

Ibuprofen hämmar reversibelt COX-1 i trombocyter. Detta sker genom att ibuprofen binds till substratfickan för araki-

donsyra och hindrar fettsyran från att nå enzymets katalytiska centrum [1]. ASA hämmar irreversibelt genom att acetylera serin-529 vid enzymets katalytiska centrum. Vid lågdosbehandling sker acetyleringen huvudsakligen när trombocyterna passerar portakretsloppet och under den relativt korta tid som ASA tas upp från tarmen. Nyligen visades att ibuprofen kan blockera effekten av ASA i lågdos [20]. Om ibuprofen ges en stund före ASA hämmar ibuprofen effekten av ASA på trombocyter, sannolikt genom att hindra ASA att nå fram till serin-529 hos COX-1. När effekten av ibuprofen klingar av finns ASA inte längre närvarande i portacirkulationen. Det tycks därför vara olämpligt att ordinera ibuprofen före eller samtidigt med lågdos ASA. Diklofenak tycks däremot inte interagera med ASA, och det gör inte heller coxiber. Rofecoxib och celecoxib kan inte förhindra ASA att hämma COX-1 i trombocyter [20, 21].

### Vilka patienter bör behandlas med coxiber?

Nya läkemedel ska alltid bedömas med försiktighet. Flera studier visar att coxiber har samma effekter på njurfunktionen som NSAID men minskar risken för allvarliga gastrointestinala komplikationer vid behandling av artros och reumatoid artrit. Av 1 000 patienter skulle 10–20 per år kunna undvika allvarliga gastrointestinala komplikationer om de behandlades med coxiber i stället för NSAID. Coxiber påverkar inte profylax med ASA, men det är fortfarande oklart om coxiber ökar risken för arteriella trombosjukdomar. Ett alternativ är naturligtvis paracetamol, men många patienter föredrar NSAID, och coxiber rapporteras ha minst lika god effekt som paracetamol vid t ex knäledsartros [22]. Dessutom indikerar nyligen publicerade epidemiologiska studier att paracetamol, åtminstone i höga doser (1g × 2–4), ökar risken för allvarliga gastrointestinala komplikationer [23] och kan, liksom ASA, vara en bidragande orsak till kronisk njursvikt [24]. Hos patienter med ökad risk för gastrointestinala komplikationer (Fakta 1) bör behandling med coxiber kunna vara väl motiverad, möjligen också i ett hälsoekonomiskt perspektiv trots att coxiber är något dyrare än många NSAID [25, 26]. Valet bör vara bättre än den av många läkemedelskommittéer rekommenderade kombinationen av NSAID och protonpumpshämmare, för vilken tillförlitlig dokumentation saknas.

Coxiber bör vara förstahandsval vid behov av antiinflammatorisk smärtlindring hos patienter med blödningsbenägenhet (iatrogen eller eller kongenital). Också inför och i samband med operativa ingrepp är coxiber intressanta, med tanke på att blödningsbenägenheten inte ökar. Det finns dock all anledning att vid hjärtsvikt och njursvikt använda coxiber med samma försiktighet som NSAID, och i väntan på ytterligare information kan försiktighet vara motiverad också vid arteriell trombosjukdom.

Indikationer för coxiber har utvidgats och två nya coxiber har registrerats, etoricoxib och parecoxib. Rofecoxib kan nu förskrivas mot akut smärta och primär dysmenorré. Etoricoxib har indikationerna artros, reumatoid artrit och akut gikt, och parecoxib (en prodrug till valdecoxib) postoperativ smärta. Frågan om coxiber ska användas i större utsträckning kan väckas. Svaret beror på hur vi värderar den lägre frekvensen av allvarliga gastrointestinala biverkningar jämfört med den högre behandlingkostnaden för coxiber och kostnaden för coxibspecifika biverkningar [7]. Prisjämförelsen påverkas också av om NSAID kombineras med läkemedel mot PUB. Hos patienter med artros utan speciella riskfaktorer anges kostnaden i USA för rofecoxib jämfört med NSAIDs till 4 738 US-dollar för att undvika en PUB och till 18 614 US-dollar per sparad levnadsår [27]. Studier från Kanada och Schweiz ger kostnader i samma storleksordning [28]. Kostnaden per sparad levnadsår uppges vara låg i jämförelse med

av samhället accepterade kostnader för preventiva åtgärder för att vinna ett levnadsår i väg- eller järnvägstrafik [29]. Hos patienter med ökad risk för PUB blir den ekonomiska kalkylen för coxiber naturligtvis ännu mer gynnsam. Hos patienter över 65 års ålder med artros och med otillfredsställande smärtlindring av paracetamol torde coxiber kunna vara ett kostnadseffektivt alternativ till NSAID-inducerad gastropati [30]. Primärvård och läkemedelskommittéer har en viktig uppgift att följa den internationella debatten om coxibergruppens för- och nackdelar och att värdera den totala sjukvårdskostnaden för coxiber respektive NSAID.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ernst Oliw har ej varit anställd av läkemedelsföretag som marknadsför coxiber och mottar inget ekonomiskt stöd från de läkemedelsföretag som marknadsför coxiber. Andreas Aly var från 1998 till 2000 anställd vid Searle men har nu ingen relation till Pharmacia Corp (Searle) och mottar inget ekonomiskt stöd från de läkemedelsföretag som marknadsför coxiber.

### Referenser

1. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
2. 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.
3. 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. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
4. 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: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
5. 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.
6. Hochberg MC. What have we learned from the large outcomes trials of COX-2 selective inhibitors? The rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:15-22.
7. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
8. Hawkey CJ. NSAIDs and COX-2 inhibitors: what can we learn from large outcomes trials? The gastroenterologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:23-30.
9. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
10. Behandling av reumatoid artrit – rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 2001;12(3):15-20.
11. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993;14:951-7.
12. Ray WA, Michael Stein C, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
13. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:272-7.
14. FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002;89:26-32.
15. Ray WA, Stein CM, Daugherty RJ, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
24. Ford CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorillo LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure.

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

- N Engl J Med 2001;345:1801-8.
25. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs – is the enthusiasm justified? JAMA 1999;282:1961-3.
  26. Haglund U, Svarvar P. The Swedish ACCES model: predicting the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39 Suppl 2:51-6.
  27. Pellissier JM, Strauss WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Clin Ther 2001;23:1061-79.
  28. Marshall JK, Pellissier JM, Attard CL, Kong SX, Marentette MA. Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis: Ontario Ministry of Health perspective. Pharmacoeconomics 2001;19:1039-49.
  29. Cantor S. Pharmacoeconomics of coxib therapy. J Pain Symptom Manage 2002;24:28.
  30. Jonsson B, Haglund U. Economic burden of NSAID-induced gastropathy in Sweden. Scand J Gastroenterol 2001;36:775-9.

## SUMMARY

Coxibs and the risk of myocardial infarction – the apprehensions might have been exaggerated

**Ernst Oliw, Andreas Aly**

*Läkartidningen 2002;99:5082-7*

Coxibs are a new group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which inhibit cyclooxygenase-2 selectively. They can be prescribed for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, primary dysmenorrhea, and acute pain. Their main advantage is a reduction in the frequency of serious gastrointestinal complications compared to NSAIDs, but they have the same tendency to induce oedema and renal side effects. The coxibs do not influence platelet function. Meta-analysis of studies with coxibs suggests that they increase the risk of heart attack, but according to recent information this may have been exaggerated. Coxibs should be used for patients at risk for gastrointestinal complications and bleeding, but perhaps not for patients at risk for arterial thrombotic diseases. Correspondence: Ernst Oliw, Division of Biochemical Pharmacology, Department of Pharmaceutical Biosciences, BMC, P.O. Box 591, SE-751 24 Uppsala, Sweden (ernst.oliw@farmbio.uu.se)

# Särtryck

## Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkring.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 65 kronor



## Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex  
av "Missöden, misstag, missbruk"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

**Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**www.lakartidningen.se**  
under särtryck, böcker