

# Nya studier om COX-hämmare men frågetecknen kvarstår

II Den senaste tidens uppmärksamhet kring cyklooxygenaser och deras hämning har främst gällt de selektiva cyklooxygenas-2(COX-2)-hämmarnas nackdelar och fördelar. I denna översikt vill jag belysa några nyare arbeten som visar att detta en gång relativt enkla område rymmer obesvarade frågor och motsägelser. För fem år sedan gjorde industri och en majoritet av forskare gällande att COX-1 var det goda, normala »housekeeping« enzymet som måste skonas, medan det inducerbara COX-2 medierade smärta och vävnadsskada, i synnerhet sår i mag-tarmkanalen. Därför skulle de COX-2-selektiva hämmarna snart sopa bort de icke-selektiva COX-1/2-hämmarna från marknaden till nytta och glädje för patienter (och aktieägare). Så blev det nu inte riktigt, även om de selektiva COX-2-hämmarna svarar för drygt 50 procent av försäljningsvärdet idag, särskilt i USA. Men varnande röster saknades inte [1]. De »gammeldags« hämmarna, som de idag lite nedlåtande kallas i marknadsföringen, var kanske inte så dåliga när allt kommer omkring. Man tänker osökt på Gustaf Frödings fattige munk från Skara:

Den gode han är väl ej så god  
som själv han tror i sitt övermod  
Den onde han är ej så ond ändå  
som själv han tror när kvalen slå  
Thy skall du ej mycket berömma  
ej mycket häckla och döma.

De nya fynden gäller inte minst den brännande frågan om det finns ett samband mellan COX-2-hämning och ökad risk för kardiovaskulära komplikationer, men stort intresse kan även knytas till nya indikationer inom neurologi, onkologi och psykiatri [1].

## Nya angreppspunkter i arakidonsyrakaskaden?

Figur 1 ger en förenklad bild av syntesvägarna för de viktiga prostanoïderna. Förutom COX-1 och 2 finns nu även COX-3, som egentligen bara är en förkortad variant av COX-1 [2]. COX-3 finns huvudsakligen i CNS och anses spela en roll vid central smärta. COX-3 hämmas av paracetamol, som inte hämmar COX-1 eller COX-2 i nämnvärd omfattning. COX-enzymerna bildar prostaglandin G och H, som omvandlas av vävnadsspecifika isomeraser till de slutliga biologiskt verksamma prostanoïderna. Dessa utövar sin biologiska effekt när de binder till specifika receptorer på celltytor och påverkar cellernas funktion. Det finns två isomeraser som bildar den vid smärta viktiga prostanoïden PgE<sub>2</sub>, varav en är



## SAMMANFATTAT

Diskussionen rörande COX-2-hämmarna gäller relevansen av deras fördelar, oväntade risker och huruvida de är värda sitt, jämfört med icke-selektiva hämmare, höga pris.

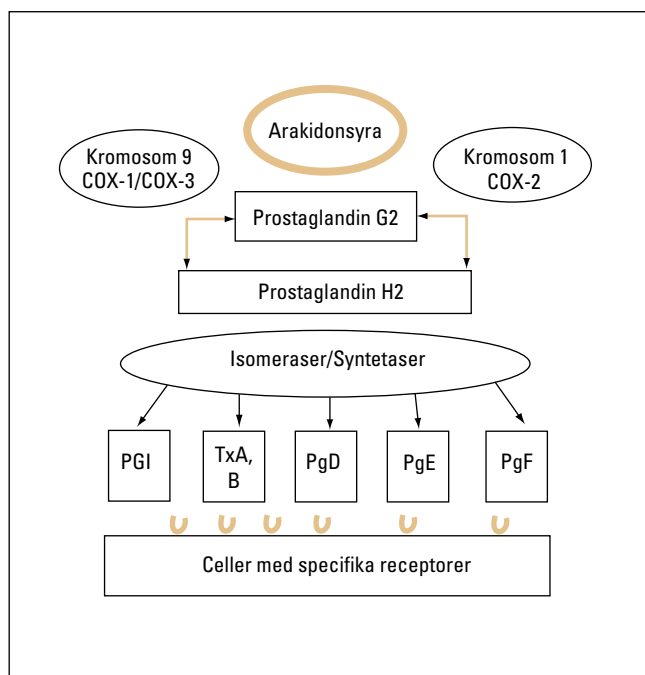
Frågan om kardiovaskulära risker är inte slutligt besvarad, men allt fler studier tyder på att risken – om den finns – inte är betydande. Gynnsam inverkan på endotelfunktion beskrivs i en ny rapport. Emellertid kan COX-2-hämmare inte ersätta hjärtskyddande behandling med lågdos-ASA.

Ökad gastrointestinal tolerans framgår av talrika korttidsstudier, där celecoxib och rofecoxib jämförts med icke-selektiva NSAID-preparat, men endast VIGOR-studien har påvisat en minskning av perforation och ulkusblödning. En ny studie visar att celecoxib är likvärdigt med diklofenak i kombination med omeprazol hos patienter som nyligen tillfrisknat från magblödning.

Andra generationens COX-2-hämmare är, såvitt framgår av publicerade rapporter, i huvudsak likvärdiga med sina föregångare vid behandling av smärttillstånd. Etoricoxib är lika effektivt som indometacin vid akut gikt men ger färre biverkningar.

Alert har den 25 februari publicerat en balanserad bedömning av coxibernas egenskaper och betonar behovet av långtidssäkerhetsstudier.

membranbunden och nära associerad med COX-2 [3]. Vid inflammation, t ex reumatoid artrit, uttrycks detta inducerbara PgE-syntetas, MPGES, synkront med COX-2. Uppregleringen medieras av interleukin 1 och hämmas av kortison [4, 5]. MPGES är nu ett hett mål för en ny typ av antiinflammatorisk farmakoterapi, vilken – till skillnad från selektiva COX-2-hämmare – endast kommer att blockera syntesen av PgE och inte den för kärllfunktionen viktiga prostanoïden prostacyclin, PgI. På celltytor finns fyra olika receptorer för PgE kallade



**Figur 1.** Förenklad bild av arakidonsyrakaskaden. Arakidonsyra, främst lokaliserad i cellmembranen, frigörs av fosfolipaser och utgör substrat för cyklooxygenaser, vilka bildar prostaglandin G2 och H2. Isomeraserna prostacyklin-, tromboxan-, prostaglandin D-, prostaglandin E- och prostaglandin F-syntetas bildar respektive »färdiga« prostanoider. De måste fästa på sina respektive cellspecifika receptorer för att få biologisk effekt.

EP1–4, som har olika vävnadsdistribution och funktion [2]. Även dessa receptorer är tänkbara framtida mål för selektiv hämning.

### COX-2-hämning ger obalans mellan Pgl och tromboxan

Garret Fitzgerald och medarbetare visade 1999 att COX-2-hämmaren celecoxib hos friska försökspersoner minskade syntesen av PgE och Pgl med ca 70 procent, samtidigt som bildningen av tromboxan inte påverkades [6]. Normalt råder balans mellan Pgl och tromboxan, och denna balans rubbas således när man tillför COX-2 hämmare. Icke-selektiv hämning med t ex ibuprofen hämmar syntesen av båda prostanoiderna ungefär lika mycket i endotelcellerna. I ett senare arbete har Fitzgerald visat att den av tromboxan medierade kärlskadan motverkas av Pgl. Effekterna förutsätter intakta receptorer för respektive prostanoïd [7].

Dessa iakttagelser medför att man måste misstänka att den ensidiga hämningen av COX-2 kan vara farlig för endotel-funktionen. Effekten av COX-2-hämmaren celecoxib har direkt studerats i en hjärtinfarktmodell på hund, och avsevärt fördröjd rekanalisering kunde påvisas hos de behandlade djuren [8].

### COX-2-hämning – skadlig eller nyttig för endotelceller?

Frågan om dessa experimentella fynd har klinisk relevans kan inte sägas vara entydigt besvarad ännu. VIGOR-studien visade, som bekant, ökad förekomst av hjärtinfarkt under behandling med COX-2-hämmaren rofecoxib jämfört med kontrollgruppen, som behandlades med naproxen. Den samtidigt utförda CLASS-studien, som jämförde celecoxib med diklofenak respektive ibuprofen, fann inga signifikanta skillnader i förekomst av infarkt.

Wayne Ray från Vanderbilt University har publicerat en stor studie baserad på data från Medicaid-patienter i Tennessee, där 202 916 «icke-användare» jämfördes med 24 134

rofecoxibanvändare och 151 728 konsumenter av andra NSAID-preparat. Dessa utgjordes av ibuprofen, naproxen eller celecoxib. Ray konkluderar att endast rofecoxib i doser högre än 25 mg dagligen är förenade med något högre risk för kardiovaskulära komplikationer. Den relativa risken var 1,7 hos sådana patienter, med 95 procents konfidensintervall på 0,98–2,95, ett således inte helt signifikant resultat ( $P=0,058$ ). Om analysen gjordes enbart på patienter som startat rofecoxib-behandling under studieperioden blev den relativa risken 1,93 och konfidensintervallet 1,09–3,43, motsvarande ett P-värde på 0,028. Gruppen som använde den högre rofecoxib-dosen bestod av 618 patienter, och totalt inträffade 13 fall av kranskärlsocklusion bland dem [9].

Emellertid har kardiologen Debarata Mukherjee, trots dessa resultat, efterlyst ytterligare studier av COX-2-hämmarnas kardiovaskulära säkerhet [10]. Som stöd för en eventuell risk kan ytterligare en experimentell undersökning anföras. Doxycylin har känd kardiotoxisk effekt, inte bara på människa utan också vid administration till råttor. Samtidigt induceras COX-2. När doxycylinrättorna också behandlades med en COX-2-selektiv hämmare ökade hjärtskadans omfattning. Iloprost kunde å andra sidan motverka effekten av COX-2-hämning [11]. Iloprost är en Pgl-analog och studien styrker därmed den läkande betydelsen av Pgl.

Helt nyligen har en forskargrupp i Zürich publicerat resultat, som i stället kan tala för en gynnsam effekt på endotel av COX-2-hämmaren celecoxib i vissa situationer [12]. De undersökte 14 män i 65-årsåldern med grav koronarskleros och pågående behandling med lågdos-ASA och statiner. Endotel-funktionen förbättrades efter 14 dagars tilläggsbehandling med celecoxib 200 mg  $\times$  2 jämfört med tillägg av placebo. Samtidigt sjönk C-reaktivt protein (CRP) något, och författarna tolkar effekten som betingad av dämpad inflammation i kärlen.

I en tidigare publicerad studie kunde liknande endotel-effekter påvisas med tumörnekrosfaktor(TNF)-hämmaren infliximab hos patienter med reumatoid artrit [13]. TNF stimulerar celler till bl a produktion av COX-2. En tidigare studie på friska försökspersoner tyder på frånvaro av skadlig inverkan på kärlendotel. Den kunde inte påvisa någon skillnad mellan 750 mg naproxen och 25 mg rofecoxib dagligen på stimulerat blodflöde i underarm efter tillförsel av acetylkolin eller nitroprussidnatrium [14]. Flera producentfinansierade publikationer med material från i huvudsak kontrollerade fas II/III-studier stödjer också frånvaro av negativa kardiovaskulära effekter av behandling med COX-2-selektiva hämmare [15, 16]. I flera av dem har dock protokollen uteslutit tidigare kärlsjuka individer.

### Anledning vara uppmärksam på kardiovaskulära risker

Verkligheten efter lanseringen av ett läkemedel är sammansatt, bl a därför att den inte längre omfattar enbart kontrollerade studier. Trots några trovärdiga publikationer [17] finns all anledning att vara fortsatt uppmärksam på eventuella risker, vilket även understryks i den nya Alert-rapporten (se nedan). Bl a bör risker för patienter med samtidig behandling med lågdos-ASA utredas ytterligare. Patienter med kardioli-pidantikroppar eller sklerodermi kan vara speciellt utsatta [18].

Man skall också komma ihåg att stimulering av angiogenes är en fysiologisk effekt av COX-2. Den är åtminstone delvis medierad via tillväxtfaktorn VEGF. Denna angiogenes hämmas därför när man hämmar COX-2. Angiogeneshämning åstadkoms även med icke-selektiva hämmare [19]. Angiogeneshämning är också en egenskap som gör COX-hämmare intressanta för eventuell onkologisk farmakoterapi. Angiogeneshämning kan emellertid ge upphov till försämrad

läkning. Tyvärr kan endast långtidsstudier klarlägga den praktiska betydelsen av dessa förhållanden.

### Gastrointestinala komplikationer

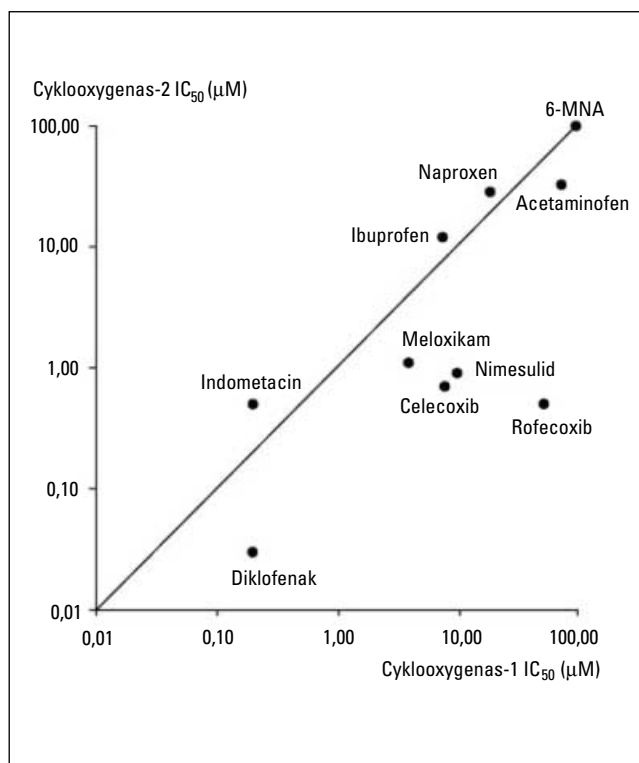
En viktig drivkraft bakom utvecklingen av COX-2-selektiva hämmare för kliniskt bruk var förhoppningen att de skulle minska risken för gastrointestinala biverkningar, särskilt ulkus och blödning. Åtskilliga publicerade fas II- och fas III-studier antydde att detta verkligen var fallet. De stödde sig främst på endoskopiskt diagnostiserade ulcerationer, och många hade en relativt kort duration. CLASS- och VIGOR-studierna genomfördes för att i stor skala och under verkliga betingelser visa att celecoxib och rofecoxib minskade de kliniskt relevanta allvarliga gastrointestinala biverkningarna. Båda studierna har tidigare upprepade gånger presenterats och kritiserats i Läkartidningen.

VIGOR-studien visade att rofecoxib halverade risken för magblödning eller perforation hos patienter med reumatoid artrit, s k PUB. CLASS-studien, i fullständig redovisning på Food and Drug Administrations (FDA) webbplats, visade däremot att risken för PUB i samband med celecoxib var lika stor som med diklofenak. Detta kan inte förklaras av att 30 procent av patienterna samtidigt intog lågdos-ASA, eftersom identiska resultat fanns hos patienter både med och utan ASA. Det nedslående resultatet kan däremot, åtminstone delvis, förklaras av att celecoxib gavs i den höga dosen av 400 mg  $\times$  2. I denna dos kan selektiviteten för COX-2 likna den för diklofenak, som framgår av Figur 2, som bygger på den allmänt accepterade helblodsmetoden för bestämning av COX-hämning utarbetad på Carlo Patronos laboratorium [20]. Det är därför inte uteslutet att en lägre celecoxibdos, liknande den kliniskt rekommenderade, hade givit ett för celecoxib gynnsammare utfall.

Ett annat oväntat resultat från CLASS-studien var att risken för PUB var lägre hos patienter som samtidigt tog ibuprofen och ASA än med diklofenak eller celecoxib. Det har senare från andra studier visats att ibuprofen motverkar den trombocytskyddande effekten av ASA [21]. Effekten kan förklaras av att ibuprofen hindrar ASA att komma in i enzymets katalytiska kanal om intaget sker före eller samtidigt med ASA [22]. Det är ännu inte känt om andra NSAID-preparat kan ha en liknande effekt.

Två kanadensiska studier publicerades nyligen i BMJ. Den ena är en metaanalys (gjord med stöd av Pfizer) av publicerade studier inklusive CLASS, som visar bättre gastrointestinal tolerans för celecoxib än för de olika jämförda NSAID-preparaten på kort sikt [23]. Den andra är en öppen studie av äldre patienter i Ontario, Kanada, som erhöll NSAID-preparat som ny behandling. Under en period på sex månader noterades 3–4 gånger större risk för gastrointestinal biverkan med icke-selektiva NSAID. Risken med rofecoxib var omkring två gånger större, däremot var celecoxib inte förenat med någon riskökning jämfört med patienter som inte behandlades med NSAID [24]. En signerad ledare i samma nummer av BMJ bedömer dessa data som uppmanande men påpekar också att de inte tillåter en helhetsbedömning av balansen mellan risk och nytta, eftersom man inte redovisar dödsfall eller icke-gastrointestinala biverkningar [25]. Författaren till Ontario-studien har dock senare redovisat att risken för hjärtinfarkt inte var högre hos patienter som behandlades med celecoxib eller rofecoxib i detta stora material [26].

En nyligen publicerad studie gjord i Hongkong rörde patienter med blödande ulkus i behov av NSAID-behandling [27]. Efter läkt ulkus randomiserades de patienter som var i behov av NSAID för behandling antingen till diklofenak 75 mg  $\times$  2 kombinerat med omeprazol 20 mg dagligen eller till celecoxib 200 mg  $\times$  2 dagligen. Studien omfattade 287 pati-



**Figur 2.** Koncentration av olika NSAID-preparat som ger 50 procent hämning (IC<sub>50</sub>) av COX-1 respektive COX-2 mätt med helblodsmetod. Punkterna belägna under diagonalen anger relativt kraftigare hämning av COX-2. 6-MNA = 6-metoxi-2-naftylättiksyra, som är den aktiva metaboliten till proläkemedlet nabumeton. Från FitzGerald och Patrono [20].

enter, medelåldern var 66 respektive 68 år och flertalet hade reumatoid artrit. Under de följande sex månaderna fick 7 av 144 i celecoxibarmen och 9 av 143 i diklofenak-omeprazolarmen recidiv av magblödning. Således var risken för återfall lika stor i båda grupperna. Det bör påpekas att dessa patienter utgjorde en extrem riskgrupp, och att celecoxib ensamt var lika säkert som den mest kraftfulla medicinska magskyddande regimen vid NSAID-terapi. Studien kommenterades av Inger Atterstam i Svenska Dagbladet den 27 december 2002, där hon påpekade att COX-2-hämmare var mångfaldigt dyrare än t ex diklofenak. Emellertid är dagskostnaden för celecoxib 200 mg  $\times$  2 16:70 mot 15:65 för enbart 20 mg omeprazol, enligt Fass 2003. Därför kan just denna studie inte anföras som ekonomiskt argument mot celecoxib. Studien förefaller producentbunden, även om förste författaren och en medförfattare mottagit konsultarvode från Pharmacia respektive Novartis.

Studien är emellertid tankeväckande ur en annan synvinkel. Inte mindre än 24 procent av patienterna i celecoxibarmen och 30 procent i diklofenakarmen utvecklade hypertoni, ödem eller njursvikt under observationstiden. Detta är siffror som borde oroa mer än det faktum att ca 5 procent fick blödning/recidiv. Författarna går inte närmare in på detaljer rörande svårighetsgraden av dessa biverkningar.

### Andra generationen av COX-2-hämmare

Såväl Pharmacia/Pfizer som MSD började under år 2002 marknadsföra vidareutvecklade produkter baserade på celecoxib respektive rofecoxib. I båda fallen rör det sig om kemiskt snarlika substanser med modifierade egenskaper, i synnerhet mer uttalad selektiv hämning av COX-2. Parecoxib, en utveckling av celecoxib, är ett inaktivt proläkemedel som omvandlas till aktivt valdecoxib i kroppen. Parecoxib kan inji-

ceras och har lanserats i Europa som den första injicerbara COX-2-hämmaren. Den har rapporterats minska men inte eliminera behovet av postoperativ morfinbehandling [28, 29]. Valdecoxib är registrerat i Nordamerika men ännu inte i Europa. Hudbiverkningar har noterats. Etoricoxib är en vidareutveckling av rofecoxib, som registrerats i några europeiska och andra länder men inte i USA. Representanter för tillverkaren förklarar detta med att man vill avvakta dokumentation som skall ge underlag för en bredare indikation för etoricoxib.

En intressant studie visar god effekt av etoricoxib vid behandling av akut gikt [30]. Där jämförs 120 mg etoricoxib en gång om dagen med 50 mg indometacin tre gånger dagligen. Det är en multicenterstudie, omfattande 142 män och 8 kvinnor i 11 länder i främst USA och Sydamerika och 42 centra, av vilka 31 bidrog med patienter. Förste författare är den ansedde reumatologen H R Schumacher Jr vid University of Pennsylvania i Philadelphia. Studien finansierades av tillverkaren, och majoriteten av författarna arbetare vid Merck, som verksamt bidragit vid planeringen och utvärderingen. Detta är ingen kritik, då alla vet att det stora flertalet kliniska prövningar initieras och bekostas av producenterna.

Resultaten visar jämförbar och god smärtlindrande effekt av båda medlen. På grund av bristande effekt avbröt 2 patienter som fick etoricoxib och 3 som fick indometacin behandlingen. Lågdos-ASA var tillåten under studien, men antalet patienter som fick denna medicin anges inte. Signifikant fler patienter fick biverkningar av indometacin, som förväntat kunde man säga: yrsel 15 mot 4, huvudvärk 5 mot 1, och trötthet 4 mot 1. Det anges även att fler patienter erfor »a variety of digestive adverse events«, 17 mot 6. Dessa redovisas dock inte närmare. Inget anges om hypertoni eller ödem.

Studiens styrka är det stora antalet patienter, vilket inte är vanligt vid diagnosen arthritus urica. Kritik kan anföras mot att man får gå till Internet för att studera gruppernas likvärdighet, vilket emellertid förmodligen beror mer på redaktionen för BMJ än på författarna. Av en tabell där framgår att något fler patienter i indometacinarmen hade svår eller extrem smärta, 58 mot 51. Å andra sidan hade fler patienter i etoricoxibarmen fler inflammerade leder, 29 mot 22.

Dessa skillnader påverkar sannolikt inte statistiken till nackdel för etoricoxib, men de hade kunnat nämnas i artikeltexten. En begränsning är att man uteslutit patienter med andra medicinska sjukdomar, t ex patienter med hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär sjukdom i anamnesen. Man motiverar valet av indometacin med att detta medel är standardterapi vid giktanfall.

Ytterligare en ny selektiv COX-2-hämmare, lumiracoxib, är under registrering. Till skillnad från övriga coxibers är detta medel en karboxylsyra, vilket ger farmakokinetiska egenskaper liknande dem för flertalet icke-selektiva COX-hämmare. Det är för tidigt att bedöma om detta har klinisk betydelse. Det är även för tidigt att avgöra om den nya generationen av COX-2-hämmare generellt har avgörande fördelar jämfört med de tidigare, bortsett från att de nu även kan injiceras [31].

## Alert efterlyser studier av långtidseffekter

En nyligen publicerad rapport från SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstinget, Alert, ger en balanserad och grundlig helhetsbedömning av celecoxib och rofecoxib [32]. Den är skriven av docent Ellen Vinge, Lund, och granskad av överläkare Ingemar Andersson, Kristianstad, professor Stefan Lohmander, Lund, och docent Per Nilsson, Läkemedelsverket. Rapporten framhåller bl a att sambanden mellan endoskopiskt påvisad lägre frekvens av ulkus har osäker klinisk relevans. Vidare anför att de ekonomiska nackdelarna av

coxibernas högre pris kan motverkas om användningen begränsas till patienter som löper hög risk för gastrointestinala komplikationer. Slutligen framhåller rapporten nödvändigheten av ytterligare studier av coxibers långtidseffekter, särskilt med avseende på biverkningar. Det finns, som jag hoppas framgått ovan, goda skäl att ställa sig bakom Alertrapporten.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Konsultavtal med BioInvent International AB och AstraZeneca.

## Referenser

1. Wollheim FA. Selective Cox-2 inhibition in man – therapeutic breakthrough or cosmetic advance? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:935-8.
2. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926-31.
3. Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7220-5.
4. Stichtenoth DO, Thoren S, Bian H, Peters-Golden M, Jakobsson PJ, Crofford LJ. Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells. *J Immunol* 2001;167:469-74.
5. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002;296:539-41.
6. Hennen JK, Huang J, Barrett TD, Driscoll EM, Willens DE, Park AM, et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-5.
7. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, 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.
8. Chenevard R, Hürlimann D, Béchir M, Enseleit F, Spieker L, Herrmann M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-9.
9. Verma S, Raj SR, Shewchuk L, Mather KJ, Anderson TJ. Cyclooxygenase-2 blockade does not impair endothelial vasodilator function in healthy volunteers: randomized evaluation of rofecoxib versus naproxen on endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:2879-82.
10. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, 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.
11. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
12. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:1559.
13. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
14. 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.
15. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624.
16. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
17. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
18. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor,

- on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002;96:1305-9.
30. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-92.
32. Vinge E. COX-2-hämmande läkemedel (coxiber). SBU Alert. [www.sbu.se](http://www.sbu.se) [2003-02-25].

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

### New studies of COX-inhibitors yet issues remain

**Frank A Wollheim**

*Läkartidningen* 2003;100:2927-31

Advantages and risks related to the use of selective COX-2 inhibitors when treating arthritis are currently being scrutinized by authorities and public. The discussion tends towards exaggerated claims for or against their usefulness. The issue of cardiovascular safety is still not finally settled. In an experimental study using patients with severe coronary disease, administration of celecoxib resulted in improved endothelial function together with reduced CRP levels. Gastrointestinal tolerance was studied in patients who had recently recovered from peptic ulcer bleeding. In this group of high risk patients, celecoxib was as safe as combined therapy using omeprazol and diclofenac when given for 6 months. However, both COX inhibitors caused hypertension and adverse renal effects. The second generation of selective inhibitors is being launched. Etoricoxib – related to rofecoxib – was shown to be as potent as indomethacin in the treatment of acute gout, but it caused fewer adverse reactions. In general, however, any advantage of second generation as compared to first generation COX-2 inhibitors remains to be proven. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, in its »SBU Alert«, has published an appraisal of celecoxib and rofecoxib, in which the need for further long-term safety studies is emphasized.

*Correspondence: Frank A Wollheim, Dept of Rheumatology, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden (Frank.Wollheim@reum.lu.se)*