

Klinisk bruk av COX-hemmere – en konsensus

Sammendrag

Bakgrunn. Mange leger har vært usikre på terapivalg ved smertetilstander og muskel- og skjelettsykdommer etter at alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er blitt knyttet til cyklooksigenasehemmere (COX-hemmere) og to selektive COX-2-hemmere ble trukket fra markedet. Derfor arrangerte Statens legemiddelverk og Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo, i juni 2005 et ekspertmøte om COX-hemmere.

Materiale og metode. Utgangspunktet var foredrag og diskusjon med basis i eksisterende litteratur og vurderinger gjort av europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter. Behandlingsråd ble deretter utformet.

Resultater og fortolkning. COX-hemmere har symptomatisk effekt, og den analgetiske og antiinflammatoriske effekten anses som likeverdig for de ulike COX-hemmerne. Laveste effektive dose i kortest mulig tid anbefales for alle COX-hemmere. Noen selektive COX-2-hemmere gir lavere hyppighet av gastrointestinale bivirkninger enn uselektive COX-hemmere, men denne fordelene kan oppveies av økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger. Generelt er de kardiovaskulære bivirkningene av mer alvorlig karakter og mer irreversible enn de gastrointestinale bivirkningene. Pasienter med etablert eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom bør ikke bruke selektive COX-2-hemmere. Bruk av COX-hemmere bør så langt som mulig unngås hos individer med tidligere magesårskomplikasjoner, hypertensjon, hjertesvikt eller nyresykdom. Det er behov for mer data om effekt og sikkerhet for COX-hemmere.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Åsmund Reikvam

asmund.reikvam@medisin.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Sofie Hexeberg

Statens legemiddelverk

Tore Kristian Kvien

Diakonhjemmet sykehus

Lars Slørdal

St. Olavs Hospital

Lars Aabakken

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Lars Engebretsen

Ullevål universitetssykehus

Berit Flato

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Njål Idsø

Norsk Revmatikerforbund

Villy Johnsen

Sørlandet sykehus, Kristiansand

Synnøve Kalstad

Universitetssykehuset Nord-Norge

Steinar Madsen

Statens legemiddelverk

Knut Mikkelsen

Revmatismesykehuset
Lillehammer

Ingrid Os

Johan Ræder

Ullevål universitetssykehus

I denne artikkelen brukes benevnelsen COX-hemmere synonymt med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Legemidler som uselektivt hemmer begge de to isoenzymene av cyklooksigenase (COX), COX-1 og COX-2, kalles uselektive COX-hemmere (tradisjonelt omtalt som NSAID-preparater), mens legemidler som i mindre grad hemmer COX-1, kalles selektive COX-2-hemmere. Det er imidlertid ingen klar grense mellom disse to gruppene. Legemidlene har mange effekter og bivirkninger til felles.

Vioxx (rofekoksib) ble av produsenten trukket fra markedet den 30.9. 2004 på grunn av økt risiko for hjerteinfarkt blant brukerne av medikamentet. Bextra (valdekoksisib) ble midlertidig trukket tilbake den 7.4. 2005 på grunn av rapporter om alvorlige hudreaksjoner i tillegg til kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger, og markedsførings-tillatelsen ble opphevet av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) 13.10. 2005.

Disse medikamentene er selektive COX-2-hemmere, men også andre medikamenter innen denne gruppen er satt i forbindelse med økt forekomst av hjerte-bivirkninger. Videre er søkelyset blitt rettet mot kardiovaskulær sikkerhet ved bruk av uselektive COX-hemmere. På bakgrunn av de foreliggende data har europeiske (EMA) og amerikanske (FDA) legemiddelmyndigheter kommet med divergerende anbefalinger. Ramme 1 gir en oversikt over status for disse midlene.

Mange leger har vært i tvil om terapivalg ved sykdommer og tilstander der COX-hemmere vanligvis har inngått. Denne vanskelige og uavklarte situasjonen var bakgrunnen for at Statens legemiddelverk og Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo, i samarbeid arrangerte ekspertmøte om COX-hemmere 14.6. 2005. Vurderingene og anbefalingene til ekspertgruppen følger nedenfor.

Klinisk nytte av COX-hemmere

Enzymet cyklooksigenase, som syntetiserer prostanoide fra arakidonsyre, er angrepspunktet for COX-hemmere. Ramme 2 gir en kort oversikt over enzymets betydning for inflammatoriske sykdommer og grunnlaget for behandling med COX-hemmere (1–9) (tab 1).

COX-hemmere har symptomatisk effekt. De brukes for å redusere smerte og stivhet og derved bedre funksjonsnivået ved inflammatoriske revmatiske leddsykdommer og spondylartropatier (leddgikt, Bekhterevs sykdom m.m.), ved degenerative leddsykdommer (artrose), ved akutte skader i muskel- og skjelettsystemet eller i forbindelse med operative inngrep m.m. Det er ikke holdpunkter for at COX-hemmere har sykdomsmodifiserende effekter, slik at de kan påvirke sykdomsforløpet på en gunstig måte. Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom de forskjellige COX-hem-



Hovedbudskap

- Bruk av COX-hemmere, spesielt selektive COX-2-hemmere, stiller store krav til indikationsstillingen
- Ved indikasjon for bruk av COX-hemmere bør uselektive COX-hemmere være førstvalg
- Selektive COX-2-hemmere bør bare brukes etter nøye vurdering av alle relevante aspekter

Ramme 1

Status for de ulike COX-2-hemmerne

- Celekoksib (Celebra), etorikoksib (Arcoxia), parekoksib (Dynastat) fikk følgende endringer i preparatomtalen 17.2. 2005:
 - Selektive COX-2-hemmere skal ikke brukes hos pasienter med aterosklerotisk hjertesykdom eller tidligere hjerneslag
 - Den selektive COX-2-hemmeren etorikoksib (Arcoxia) skal i tillegg ikke brukes hos pasienter med hypertensjon der blodtrykket ikke er behandlet tilfredsstillende
 - Leger bør være varsomme med å forskrive selektive COX-2-hemmere til pasienter med risikofaktorer for hjertesykdom som hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes og røyking samt hos pasienter med perifer arteriell sykdom
 - På bakgrunn av den kardiovaskulære risikoen anbefales leger å forskrive laveste effektive dose i kortest mulig tid
- Valdekoksib (Bextra) ble midlertidig trukket fra markedet 7.4. 2005. Markedsføringstillatelsen ble opphevet av EMEA 13.10. 2005
- Rofekoksib (Vioxx) ble trukket fra markedet 30.9. 2004
- Lumirakoksib har ikke vært registrert i Norge

merne når det gjelder analgetisk eller antiinflammatorisk effekt.

Bruken av COX-hemmere er omfattende, fordi de aktuelle sykdommene er svært vanlige. I Norge er det ca. 20 000–30 000 mennesker som har revmatoid artritt, ca. 5 000–10 000 har Bekhterevs sykdom og ca. 300 000 har artrose.

Studier har vist at COX-hemmere har god og opioidsparende analgetisk effekt ved akutte tilstander (10). En metaanalyse av effekten av COX-hemmere ved gonartrose konkluderte med at COX-hemmere har liten smertestillende effekt sammenliknet med placebo, og setter spørsmålsteget ved nytten av kronisk bruk av COX-hemmere ved denne tilstanden (11).

Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

COX-hemmere gir gastrointestinale bivirkninger over et vidt spektrum, fra ulike former for subjektivt besvær (dyspepsi, smerter, kvalme) til alvorlige komplikasjoner (blødning, perforasjon, obstruksjon). I noen kliniske studier av COX-hemmeres gastrointestinale sikkerhet har endoskopisk påvis-

te slimhinnelesjoner vært brukt som primært endepunkt. Imidlertid behøver ikke slike endoskopisk påviste lesjoner verken være symptomgivende eller være forvarsel om alvorlig komplikasjon (12). Derfor er ikke alle studier for kartlegging av gastrointestinale bivirkninger like klinisk relevante, og studier der man undersøker kliniske endepunkter (magesårskomplikasjoner), bør tillegges mest vekt.

Celekoksib gav i en randomisert, kontrollert studie (CLASS-studien) ikke signifikant færre gastrointestinale komplikasjoner enn ibuprofen og diklofenak (13, 14). For rofekoksib fant man i VIGOR-studien – sammenliknet med naproksen – færre magesårskomplikasjoner hos pasienter med revmatoid artritt der vel halvparten i tillegg brukte perorale kortikosteroider (15). I en studie ble det funnet 3–4 ganger flere gastrointestinale komplikasjoner hos brukere av naproksen og ibuprofen sammenliknet med lumirakoksib (16).

Det ser således ut til at COX-hemmere med en høy grad av COX-2-selektivitet er assosiert med en klinisk relevant reduksjon i alvorlige gastrointestinale komplikasjoner, men det diskuteres om denne effekten er gjeldende for de minst selektive COX-2-hemmerne. Epidemiologiske studier indikerer også at medikamenter med høy COX-2-selektivitet er assosiert med lavere frekvens av magesårskomplikasjoner (17), men samlet sett er ikke resultatene fra observasjonelle studier entydige.

Kardiovaskulære bivirkninger

Alle COX-hemmere kan gi blodtrykksokning. Hos enkelte kan økningen være betydelig og bidra til den økte risikoen for hjertekomplikasjoner, men i gjennomsnitt er økningen i systolisk og diastolisk trykk henholdsvis 3–4 og 1–2 mm Hg. Over tid er en slik økning klinisk relevant både med hensyn til kardial og cerebrovaskulær sykdomsrisiko. En metaanalyse har indikert at selektive COX-2-hemmere gir større gjennomsnittlig blodtrykksokning enn uselektive COX-hemmere (18).

Hos pasienter med eksisterende hjertesvikt kan alle COX-hemmere gi forverring av hjertesvikt på grunn av væskeretensjon. Det er omdiskutert hvorvidt COX-hemmere også kan utløse hjertesvikt. Hjertesvikt utgjør en kontraindikasjon mot bruk av COX-hemmere (19, 20).

I tre publiserte, randomiserte, placebo-kontrollerte studier var de selektive COX-2-hemmerne celekoksib, rofekoksib og parekoksib/valdekoksib assosiert med 2–4 ganger økt risiko for arteriell trombotisk sykdom (21–23). En av disse studiene ble gjennomført for å undersøke smertelindring etter gjennomgått koronarkirurgi, mens to var langtidsstudier for å undersøke om selektive COX-2-hemmere kunne forebygge kolorektal cancer. For uselektive COX-hemmere er tilsvarende placebokontrollerte langtidsstudier ennå ikke publisert.

Ramme 2

Cyklooksygenaseenzymene

Enzymet cyklooksygenase, som syntetiserer prostanoide fra arakidonsyre, er angrepspunktet for klassiske ikke-steroid antiinflammatoriske midler. For mer enn ti år siden oppdaget man at COX finnes i to isoformer, som ble kalt COX-1 og COX-2. COX-1 er blitt ansett som et reguleringsprotein som blant annet spiller en viktig rolle for blodplatefunksjon og gjennomblødning og beskyttelse av mageslimhinnen, mens isoformen COX-2 er induserbar og aktiveres ved blant annet betennelsestilstander og cellulær proliferasjon. Begge de to isoformene er imidlertid i betydelig grad konstitutivt uttrykt og har viktige homøostatiske funksjoner i kroppen. Fordelingen av de to isoenzymene i noen viktige organer/vevstyper fremgår fra tabell 1 (1).

COX-2 induseres ved inflammasjon. Dette gir økt prostaglandinsyntese som kan forsterke inflammasjonsprosessen og øke smerteintensiteten, men fører trolig også til produksjon av prostaglandiner som er gunstige for tilhelingsprosessene (2). Det er holdepunkter for at COX-2 oppreguleres i aterosklerotisk endotel (3). Hos eldre og ved tilstander med lavt effektivt sirkulerende blodvolum er det påvist induksjon av renalt COX-2 (4). Disse eksemplene illustrerer at induert COX-2 kan formidle viktige beskyttende mekanismer, som kan oppheves ved bruk av COX-hemmere. Dog er det fortsatt atskillig uklarerhet vedrørende patofysiologiske mekanismer knyttet til COX-enzymene, og den kliniske betydningen av en del biologiske funn er usikker.

Det finnes en rekke forskjellige metoder for måling av COX-selektivitet, og disse kan gi varierende resultater. Graden av relativ hemming av de to isoenzymene COX-1 og COX-2 vil både in vitro og in vivo være avhengig av konsentrasjonen av inhibitor (5). Med hensyn til COX-selektivitet kan de forskjellige hemmerne plasseres i et kontinuum mellom ikke-selektivitet og høy grad av COX-2-selektivitet. Det er ikke store forskjeller mellom celekoksib, diklofenak og meloxicam når det gjelder COX-2-selektivitet (6, 7). Rofekoksib, lumirakoksib (ikke registrert i Norge) og etorikoksib er vesentlig mer COX-2-selektive enn disse (5–9), mens parekoksib og dets metabolitt valdekoksib plasseres i en mellomstilling med hensyn til COX-2-selektivitet (5, 7, 8).

I VIGOR-studien, der man undersøkte pasienter med revmatoid artritt, hadde pasientene som fikk rofekoksib 50 mg daglig med ni måneders median behandlingstid, fem ganger økt risiko for akutt hjerteinfarkt i for-

hold til dem som ble behandlet med 1 000 mg naproksen (15). Det var ikke sikre forskjeller i kardiovaskulær risiko mellom celekoksib og ibuprofen/diklofenak i CLASS-studien, som inkluderte pasienter med revmatoid artritt og artrose (13). I TARGET-studien gav den selektive COX-2-hemmere lumirakoksib numerisk flere kardiovaskulære hendelser enn naproksen, mens det var numerisk flere hendelser for ibuprofen sammenliknet med lumirakoksib. Samlet sett var det flere hendelser blant dem som fikk lumirakoksib sammenliknet med dem som fikk komparator (naproksen eller ibuprofen), men forskjellen var ikke statistisk signifikant (24). Resultater fra observasjonsstudier er inkonsistente. Økt risiko for arteriell trombotisk sykdom ved bruk av selektive COX-2-hemmere synes å være doseavhengig (21). Noen av deltakerne i ekspertmøtet tolker foreliggende data slik at risiko sannsynligvis er til stede fra behandlingsstart, mens andre uttrykker betydelig grad av usikkerhet vedrørende dette (25).

Andre bivirkninger

Betydningsfull reduksjon i nyrefunksjon kan oppstå hos disponerte pasienter ved bruk av alle COX-hemmere. Dette ses oftest hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon (nyresykdom, hjertesvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, høy alder).

COX-hemmere kan i sjeldne tilfeller gi sentralnervøse bivirkninger som blant annet kan arte seg som kognitive forstyrrelser, humørsvingninger, søvnforstyrrelser og andre psykiske symptomer. Lite tyder på at det finnes klinisk relevante forskjeller mellom COX-hemmerne (26).

Alle COX-hemmere kan gi ovulasjonsforstyrrelser og bør unngås hos kvinner som ønsker å bli gravide (27). For de selektive COX-2-hemmerne er tryggheten under graviditet dessuten mangelfullt dokumentert (28).

Noen pasienter med astma kan reagere med astmatiske og andre plagsomme symptomer fra øvre luftveier når de eksponeres for acetylsalisylsyre eller andre uselektive COX-hemmere. Plagene kan typisk inntre ved bruk av lave doser. Teoretiske overveielser, understøttet av provokasjonsforsøk, tyder på at pasienter som er intolerante for uselektive COX-hemmere tolererer selektive COX-2-hemmere bedre (29). Alle COX-hemmere anses å være kontraindiserte hos pasienter med astma eller allergilignende symptomer som er blitt utløst av acetylsalisylsyre eller andre NSAID-preparater.

Hudbivirkninger kan forekomme ved bruk av alle COX-hemmere. For valdekokoksib og parekokoksib er det observert alvorlige og i svært sjeldne tilfeller fatale hudreaksjoner, som erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsens syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Uselektive COX-hemmere gir hemming av blodplateadhesiviteten, som kan gi redusert hemostase, og disponere for blødning.

Dette gjelder trolig ikke for selektive COX-2-hemmere, som derimot kan ha en protrombotisk effekt. Det er foreløpig ikke dokumentert at bruk av selektive COX-2-hemmere har fordeler fremfor uselektive COX-hemmere hva angår problemet peri- og postoperativ blødning (30, 31).

COX-hemmere ved kroniske sykdommer

Et fullstendig behandlingsopplegg for de sykdommer som omtales her, bør alltid omfatte informasjon og råd om mosjon, trening, kosthold og mestringsstrategier. Henvisning til spesialist i revmatologi må alltid vurderes med tanke på diagnose, prognose og eventuell behandling med andre legemidler og/eller fysioterapi.

Revmatoid artritt

COX-hemmere kan i initialfasen forskrives av primærleger. Mange pasienter med revmatoid artritt vil ha behov for COX-hemmere også etter å ha optimalisert den øvrige medikasjonen (kortikosteroider, sykdomsmodifiserende legemidler) etter spesialistkonsultasjonen. Hos disse pasientene bør intermitterende behandling med lavest mulig dose etterstrebes.

Pasienter med revmatoid artritt har i utgangspunktet økt risiko for aterosklerotisk sykdom, og mulig nytteverdi av COX-hemmere må vurderes opp mot bivirkningsfaren. Uselektive COX-hemmere vil i de fleste tilfellene være førstevalg. Hos pasienter med tidligere magesårskomplikasjoner (blødning, perforasjon, obstruksjon) under behandling med uselektive COX-hemmere bør videre bruk av COX-hemmere så langt mulig unngås. Dersom det hos enkelte pasienter likevel vurderes fornyet bruk, kan da – hos pasienter som har liten risiko for kardiovaskulær sykdom – selektive COX-2-hemmere bli aktuelle, og kombinasjon med gastroprotektiv medikasjon (protonpumpehemmer eller misoprostol) bør overveies.

Bekhterevs sykdom

COX-hemmere har en mer sentral plass i behandlingen av Bekhterevs sykdom enn ved revmatoid artritt, og uselektive COX-hemmere anbefales. Selektive COX-2-hemmere har ikke Bekhterevs sykdom som indikasjon. I kliniske studier er det imidlertid dokumentert effekt på leddsymptomer for både celekoksib og etorikoksib (32). Antitumornekrosefaktorbehandling kan redusere behov for COX-hemmere.

Artrose

Medikamentell behandling mot artrose kan gis ved behov og hvis mulig intermitterende. Paracetamol er førstevalg. COX-hemmere, i første rekke uselektive COX-hemmere, kan forsøkes når paracetamol har utilstrekkelig effekt. Ellers gjelder de vurderinger og forsiktighetsregler ved bruk av COX-hemmere som er angitt for revmatoid artritt. Mange artrosepasienter er gamle og har i utgangs-

Tabell 1 Fordelingen av de to isoenzymene COX-1 og COX-2 i noen viktige organer og vevstyper

	COX-1	COX-2
Sentralnervesystemet	+	+
Nyrekar, glomeruli	+	+?
Tubuli	–	+
Macula densa	–	+
Podocytter	–	+
Ovarier	–	+
Uterus	+	+
Blodplater	+++	–
Endotel	–	+
Frisk mage-tarm-slimhinne	+++	+
Leukocytter (også i mage-tarm-kanalen)	–	+++
Leukocytter marginalt i ulcera	+	++

punktet økt risiko for både gastrointestinale og kardiovaskulære komplikasjoner. Dette stiller særlige krav til vurdering av nytte-risiko-forholdet. Intermitterende behandling styrt etter intensiteten av pasientenes plager kan gi lavere medikamentforbruk og mindre bivirkninger (33). Seponeringsforsøk kan bidra til å verifisere eller avkrefte klinisk relevant symptommodifiserende effekt. Noen av deltakerne i ekspertgruppen anfører at slike forsøk kan medføre risiko for feilslutninger på grunn av mulig placeboeffekt.

Arthritis urica

Ved akutte anfall av urinsyreigikt er det vist at COX-hemmere reduserer smerter og inflammasjon. Uselektive COX-hemmere er førstevalg. Av selektive COX-2-hemmere er det bare etorikoksib som har denne indikasjonen, og dette medikamentet er vist å ha likeverdig effekt med indometacin i to studier (34, 35). Intraartikulære steroidinjeksjoner kan være et godt alternativ eller tillegg til COX-hemmere. I tilfeller hvor COX-hemmere er kontraindisert, kan man overveie bruk av kolkisin peroralt, eventuelt systemisk kortikosteroidbehandling.

Bløtdelsrevmatisme

Det er ikke dokumentert at COX-hemmere har effekt ved bløtdelsrevmatisme og smertesyndromer, for eksempel fibromyalgi, og COX-hemmere bør ikke brukes.

Akutte muskel- og skjelettskader

Aktiv lokalbehandling av akutte muskel- og skjelettskader med immobilisering og nedkjøling reduserer behovet for smertestillende medikasjon. Ved behov for smertelindring gis paracetamol. COX-hemmere brukes når skaden oppfattes å ha en fremtredende inflammatorisk komponent. Generelt gis ikke COX-hemmere ved frakturer hvor det anses å være fare for forsinket beintilheling eller utvikling av pseudartrose. Ved affek-

sjon av overflatisk beliggende og spesielt mindre ledd kan topikale COX-hemmere ha effekt (36).

Elektiv kirurgi

Basismedikasjon mot postoperativ smerte er paracetamol, lokalanestesi i sårflater og tillegg av uselektive COX-hemmere og opioider ved behov for ytterligere smertelindring. Teoretiske overveielser tyder på at bruk av selektive COX-2-hemmere ved kirurgiske smerter kan redusere blødningsfaren, men muligens gi økt fare for tromboemboliske komplikasjoner, og kanskje også hemme tilhelingsprosessene.

Det finnes i dag ikke sammenliknende kliniske data som gir grunnlag for råd om hvilke COX-hemmere som bør brukes i forbindelse med kirurgi (31). Sikkerheten ved bruk av selektive COX-2-hemmere i akutt postoperativ fase er sparsomt dokumentert; ved kardiovaskulær kirurgi er disse medikamentene kontraindisert, mens uselektive COX-hemmere er forbundet med blødningsrisiko (30). Hos postoperative pasienter med risiko for ustabil sirkulasjon anses alle COX-hemmere kontraindisert på grunn av økt fare for renale bivirkninger.

Ved komorbiditet eller spesiell risiko

Det må gjøres en nytte-risiko-vurdering i samråd med den enkelte pasient. Risiko for grupper av pasienter i kliniske studier kan ikke automatisk overføres til enkeltpasienter. Dersom COX-hemmere skal brukes av pasienter med særlig risiko for bivirkninger eller komplikasjoner, er det spesielt viktig at begrunnelsen for å starte behandlingen nedtegnes i journal, og at pasienten er informert og har sagt seg enig i behandlingsopplegget.

Risiko for gastrointestinale bivirkninger
Risikopasienter må identifiseres. Høy alder, tidligere magesår og samtidig bruk av kortikosteroider er de viktigste risikofaktorene for utvikling av magesårskomplikasjoner (blødning, perforasjon, obstruksjon) ved bruk av COX-hemmere. Pasienter som har fått magesår under pågående behandling med COX-hemmer, bør så langt mulig unngå slike legemidler.

Dersom man likevel må bruke en COX-hemmer, er det sannsynlig at en selektiv COX-2-hemmer gir en viss reduksjon av risikoen for nye komplikasjoner av denne type. Alle COX-hemmere – både uselektive og selektive – kan kombineres med protonpumpehemmer. H₂-blokkere gir marginal beskyttelse i regulære doser og anbefales ikke som profylakse mot magesår. Miso-prostol er også et aktuelt alternativ i kombinasjon med COX-hemmere, men er beheftet med en del bivirkninger.

Hjerte- og karsykdom

De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA), hvor Norge er medlem, har anbefalt at selektive COX-2-hemmere ikke skal brukes hos pasienter med aterosklerotisk hjertesykdom eller tidligere hjerneslag. Siden etablert aterosklerose i de fleste tilfeller er en generell sykdom, bør perifer arteriell sykdom komme i samme kategori. EMA har ikke funnet grunnlag for å endre preparatometalene for uselektive COX-hemmere på bakgrunn av eksisterende dokumentasjon. FDA har valgt å gi advarsler for begge typer COX-hemmere. Det er ventet at legemiddelmyndighetene vil revidere disse anbefalingene etter hvert som man får ytterligere data.

Noen av deltakerne i ekspertgruppen mener at det en sjelden gang kan foreligge helt spesielle situasjoner der hensynet til smertelindring og redusert risiko for blødning eller gastrointestinale bivirkninger må veie tyngre enn hensynet til økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner. Da kan det – forutsatt at pasienten er fullt informert om nytte-risikoforholdet, og at andre alternativer har vært prøvd – være aktuelt å bruke selektive COX-2-hemmere i minste dose over så kort tid som mulig. Andre deltakere har vist til fravær av sikkerhetsdata og mangel på dokumentasjon som tillater en individuell kardiovaskulær risikovurdering i denne pasientgruppen (37), og mener at bruk av selektive COX-2-hemmere i dagens situasjon er kontraindisert hos alle pasienter med kardiovaskulær sykdom.

Risiko for hjerte- og karsykdom

Man bør være varsom med å forskrive selektive COX-2-hemmere til pasienter med særlige risikofaktorer for hjerte- og karsykdom (hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking). I fravær av risikofaktorer for gastrointestinale komplikasjoner bør uselektive COX-hemmere foretrekkes. Dersom en helhetsvurdering likevel gjør det aktuelt å velge en selektiv COX-2-hemmer til enkelte pasienter, anbefales laveste effektive dose i kortest mulig tid samt intermitterende behandling.

Mange pasienter med risiko for eller med etablert kardiovaskulær sykdom behandles med lavdose acetylsalisylsyre. Hos pasienter som bruker acetylsalisylsyre er bruk av COX-hemmere, og spesielt selektive COX-2-hemmere, i utgangspunktet ikke tilrådelig. Siden acetylsalisylsyre i lave doser i all hovedsak virker som en COX-1-hemmer, vil komedisinering med acetylsalisylsyre oppheve den potensielle gastroprotektive effekten av selektive COX-2-hemmere; acetylsalisylsyre kan også gi uheldige interaksjoner i sambruk med noen uselektive COX-hemmere (37). En samlet vurdering tilsier at acetylsalisylsyre og COX-hemmere ikke bør brukes i kombinasjon. Problemtilfeller bør henvises til spesialistvurdering.

Nyresykdom

COX-hemmere, både uselektive og selektive, skal så langt mulig unngås ved etablert nyresykdom, men ved behov brukes laveste

effektive dose i kortest mulig tid. COX-hemmere er kontraindisert ved nyresykdommer der nyrefunksjonen (glomerulusfunksjonen) er betydelig nedsatt.

Eldre pasienter

Behandling med COX-hemmere representerer en særlig utfordring hos eldre pasienter. Prevalensen av de mest aktuelle sykdommene (artrose, revmatoid artritt og urinsyre-gikt) øker med alderen, og det samme gjør forekomsten av hjerte- og karsykdom. Nyrefunksjonen reduseres med alderen, og bruk av legemidler som kan redusere nyrefunksjonen (ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister o.a.) er mest utbredt hos de eldre. Risikoen for magesårskomplikasjoner sekundært til COX-hemmere øker også med alderen. Derfor blir det særlig viktig å klarlegge nytte-risiko-forholdet på individuelt grunnlag hos eldre pasienter.

Barn

Det er lite vitenskapelig dokumentasjon om bruk av uselektive COX-hemmere hos barn. Selektive COX-2-hemmere er nesten utelukkende studert hos voksne pasienter, og resultatene kan ikke uten videre ekstrapoleres til barn. Studier tyder på at bivirkninger av COX-hemmere, inkludert selektive COX-2-hemmere, også er hyppige blant barn (38).

Ved akutte tilstander som akutt artritt, skader og tendinit hos barn kan bruk av uselektive COX-hemmere være aktuelt. Man har mest erfaring med og best dokumentasjon for ibuprofen, naproksen og diklofenak.

Alle barn med revmatologisk sykdom (kronisk artritt, barneleddgikt) skal henvises til spesialist. Uselektive COX-hemmere er basisbehandling, og ved revmatologisk sykdom har man mest erfaring med ibuprofen og naproksen. Tillegg av protonpumpehemmer kan vurderes ved gastrointestinale bivirkninger. Langtidsbehandling med selektive COX-2-hemmere frarådes på grunn av manglende dokumentasjon.

Oppsummering

COX-hemmernes virkning er symptomlindring. Medikamentene skal, hvis mulig, brukes intermitterende styrt etter intensiteten i pasientens plager, og lavest mulige effektive dose skal velges. I løpet av de senere årene er COX-hemmerne, spesielt de selektive COX-2-hemmerne, kommet i søkelyset med tanke på bivirkninger. Data viser at noen selektive COX-2-hemmere gir noe lavere hyppighet av gastrointestinale bivirkninger enn uselektive COX-hemmere, men denne fordelene kan oppveies av økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger. Generelt er sistnevnte bivirkninger av mer alvorlig og i større grad irreversibel karakter enn de gastrointestinale bivirkningene. Bruk av COX-hemmere, spesielt selektive COX-2-hemmere, stiller store krav til indikasjonstilling. Pasienter med etablert eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom bør ikke bru-

ke selektive COX-2-hemmere, og bruk av COX-hemmere bør så langt mulig unngås hos individer med tidligere gastrointestinale komplikasjoner, hypertensjon, hjertesvikt og nyresykdom. Det er behov for å frem-skaffe mer kunnskap om sikkerhet for COX-hemmere. Førte var-prinsippet tilsier særlig aktsomhet når det gjelder bruk av selektive COX-2-hemmere.

Ved indikasjon for COX-hemmere bør uselektive midler være førstevalg, mens selektive COX-2-hemmere kun skal brukes etter nøye vurdering av alle relevante aspekter i det enkelte tilfellet. Bivirkningsrisiko ved bruk av legemidler må vurderes i et bredt perspektiv der risiko forbundet med annen type intervensjon, for eksempel kirurgiske inngrep, også inngår.

Tolkingen av data og litteratur om COX-hemmere er vanskelig, og synspunkter på hvordan de ulike aspekter skal vektlegges varierer, også blant deltakerne på dette ekspertmøtet. Alle imøteser mer dokumentasjon om COX-hemmere og forventer at ytterligere avklaring om terapipraksis vil komme i løpet av de kommende år.

Manuskriptet ble godkjent 6.1. 2006.

Oppgitte interessekonflikter: Åsmund Reikvam har mottatt honorar for foredrag, møteledelse og rådgiving og/eller reisestøtte fra AstraZeneca, Aventis, MSD, Novartis, Nycomed og Pfizer.

Tore Kristian Kvien har vært internasjonal rådgiver for MSD fra 1998, medlem av styringsgruppen og medforfatter av VIGOR-studien, nasjonal rådgiver for Searle, Pharmacia og Pfizer, og i perioder internasjonal rådgiver for Novartis, rådgiver nasjonalt og internasjonalt for firmaer som har andre antirevmatiske legemidler, og mottatt honorar for foredrag fra en rekke firmaer. Han er for tiden president i den europeiske revmatologiforbund EULAR.

Lars Aabakken har mottatt honorar fra MSD, Pfizer, AstraZeneca og WyethLederle for foredrag, populærpublikasjoner og internundervisning og har vært nasjonal rådgiver for MSD, Pfizer og AstraZeneca.

Lars Engebretsen har for 2004 mottatt honorar fra Nycomed, Pfizer og MSD for foredrag og internundervisning.

Villy Johnsen har holdt foredrag og mottatt kongressstøtte fra MSD, Pfizer, Schering-Plough og Roche og deltatt i kliniske utprøvinger for Nycomed, Pfizer og Smith-Kline.

Synnøve Kalstad har mottatt honorar fra MSD for foredrag.

Knut Mikkelsen har holdt foredrag for Abbott, MSD, Eli Lilly og Pfizer og deltatt i klinisk utprøving for AstraZeneca, Pfizer, Mundipharma, Combinatorx, MSD, Roche og Organon.

Ingrid Os har mottatt honorar for foredrag om hypertensjon og nyresykdom og reisestøtte fra flere firma (Amgen, AstraZeneca, Bayer, Sanofi-Aventis, MSD, Novartis, Pfizer).

Johan Ræder er medlem av Advisdory Board for MSD International og Pfizer Norge, har deltatt i klinisk utprøving for Pfizer og MSD og har

mottatt reisestøtte fra MSD, Pfizer og Novartis til internasjonale møter og kongresser.

Sofie Hexeberg, Lars Slørdal, Berit Flatø, Njål Ildso og Steinar Madsen har ingen oppgitte interessekonflikter.

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. McCarthy CJ, Crofford LJ, Greenon J et al. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1218–23.
3. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433–42.
4. Os I. COX-2-hemmere og effekt på blodtrykk og nyrer. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1339–41.
5. Tacconelli S, Capone ML, Sciulli 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.
6. 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.
7. 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.
8. Topol EJ, Falck GW. A coxib a day won't keep the doctor away. Lancet 2004; 364: 639–40.
9. Warner TD, Guillian 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.
10. Acute pain. Bandolier Extra. www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/APain.pdf (22.12.2005).
11. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2004; 329: 1317–23.
12. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs – is the enthusiasm justified? JAMA 1999; 282: 1961–3.
13. 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 randomised controlled trial. JAMA 2000; 284: 1247–55.
14. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. BMJ 2002; 324: 1287–8.
15. 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.
16. Schnitzer TJ, Burmeister 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MCJM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. Drugs 2003; 63: 525–34.
20. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. Epidemiology 2003; 14: 240–6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. Arthritis Rheum 2005; 52: 1968–78.
26. Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G et al. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? Drugs 2004; 64: 2619–27.
27. Pomp E. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler og kvinnelig infertilitet. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2295–6.
28. Skomsvoll JF, Rødevand E, Koksvis HS, et al. Reversibel infertilitet ved ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1476–8.
29. Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma. Clinical aspects, pathogenesis and management. Drugs 2004; 64: 2417–32.
30. Jones SF, Power I. Postoperative NSAIDs and COX-2 inhibitors: cardiovascular risks and benefits. Br J Anaesth 2005; 95: 281–4.
31. Straube S, Derry S, McQuay HJ et al. Effect of preoperative COX-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. Acta Anaesth Scand 2005; 49: 601–13.
32. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005. E-publisert 15.9.2005.
33. Kvien TK, Brørs O, Staff PH et al. Improved cost-effectiveness ratio with patient self-adjusted naproxen dosing regimen in osteoarthritis treatment. Scand J Rheumatol 1991; 20: 280–7.
34. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002; 324: 488–92.
35. Rubin BR, Burton R, Navarra S et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. Arthritis Rheum 2004; 50: 598–606.
36. Slørdal L, Spigset O. NSAID-preparater til utvortes bruk – virker de, og bør de brukes? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 121: 1380–81.
37. Wong D, Wang M, Cheng Y et al. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 204–10.
38. Titcher T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 718–23.