



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes
tidsskriftet@legeforeningen.no

Gir selektive COX-2-hemmere økt risiko for hjerteinfarkt?

Antakelsen om at vedvarende behandling med rofecoxib er forbundet med økt kardiovaskulær risiko i forhold til naproksenbehandling, er basert på et lite antall hendelser i VIGOR-studien, som ikke var designet for å vurdere uheldige kardiovaskulære effekter. En gjennomgang av tilgjengelig litteratur støtter heller ikke et slikt syn.

Interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) er i utstrakt bruk for behandling av leddsykdommer. Disse midlene hemmer cyclooxygenase 1 (COX-1) og 2 (COX-2) isoenzymer. Hemming av COX-1 bevirker at produksjonen av tromboksan reduseres, noe som hemmer plateaggregasjon. I tillegg blir integriteten av slimhinnen i magesekken redusert med NSAID-preparater, og 2–4 % av pasientene per år får gastrointestinale bivirkninger (1). Hemming av COX-2 medfører nedsatt produksjon av prostaglandiner som initierer inflammasjon og smerte. Således virker NSAID-preparater både platehemmende, betennelsesdempende og smertedempende, i tillegg til at de kan gi tendens til ulcus og gastritt. Derfor har man utviklet mer eller mindre selektive COX-2-hemmere med opprettholdt analgetisk og antiinflammatorisk effekt, men med færre gastrointestinale bivirkninger. Siden disse midlene ikke virker platehemmende i samme grad, har det vært ytre bekymring for at COX-2-hemmere kan være trombogene, særlig etter at VIGOR-studien forelå (1).

I denne kommentarartikkelen analyseres VIGOR-studien og øvrig dokumentasjon som kan tale for eller imot at COX-2-hemmere er forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

VIGOR-studien

I VIGOR-studien ble 8 076 pasienter med revmatoid artritt randomisert til en COX-2-

hemmer (rofecoxib 50 mg) eller et konvensjonelt NSAID-preparat (naproksen 1 000 mg). Pasienter som brukte acetylsalisylsyre ble ikke inkludert. Det primære endepunkt var gastrointestinale komplikasjoner, definert som gastroduodenal perforasjon eller obstruksjon, øvre gastrointestinal blødning og symptomatisk ulcuslidelse. Pga. muligheten for at pasienter behandlet med NSAID-preparat kunne ha lavere insidens av kardiovaskulære hendelser, ville man vurdere slike hendelser for en fremtidig metaanalyse, men en separat analyse av slike hendelser ble ikke spesifisert i studiens design.

Median oppfølging var ni måneder, og ca. 30 % i begge grupper sluttet å ta aktiv studiemedisin. Det var 2,1 dokumenterte gastrointestinale hendelser per 100 pasientår med rofecoxib sammenliknet med 4,5 per 100 pasientår med naproksen (relativ risiko 0,5, 95 % KI 0,3–0,6, $p < 0,001$). Totaldødeligheten var lik i de to gruppene, og raten av kardiovaskulær dødelighet og iskemisk hjerneslag var 0,2 % i begge grupper. Insidensen av hjerteinfarkt var 0,1 % i naproksengruppen (fire tilfeller) og 0,4 % i rofecoxibgruppen (16 tilfeller), dvs. en relativ risiko med naproksen på 0,2 (95 % KI 0,1–0,7). 4 % av pasientene hadde indikasjon for sekundærprofylaktisk behandling med acetylsalisylsyre (sykehistorie med gjennomgått hjerteinfarkt, angina, hjerneslag, TIA, angioplastikk eller koronar bypass-operasjon) uten å få slik behandling. Disse representerte 38 % av dem som fikk hjerteinfarkt. Blant dem som fikk infarkt uten å ha en slik indikasjon for acetylsalisylsyrebehandling, var det ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Ved å betrakte bivirkningene under ett var det flere som måtte slutte med studiemedisin i naproksengruppen pga. andre gastrointestinale problemer enn blant dem som var inkludert i det primære endepunkt. Det var ingen forskjell i renal dysfunksjon i de to gruppene. Forfatterne konkluderer med at den mest nærliggende forklaringen er at naproksen har en koronar protektiv effekt, men understreket at dette må verifiseres i større, kontrollerte studier.

Hovedbudskap

- Det trengs studier som er designet for å avgjøre hvorvidt COX-2-hemmerbehandling er forbundet med økt kardiovaskulær risiko
- Behandling med COX-2-hemmer bør kombineres med acetylsalisylsyre hos pasienter med høy kardiovaskulær risiko
- Kombinasjonen konvensjonelt NSAID-preparat og acetylsalisylsyre bør unngås hos slike pasienter pga. økt risiko for gastrointestinale bivirkninger

Forklaring av resultatene i VIGOR-studien

I tiden etter presentasjonen av VIGOR-studien har det vært diskutert hvorvidt økningen av kardiovaskulære endepunkter kan skyldes en økt trombotisk effekt eller økning av blodtrykket med rofecoxib. I en oversiktsartikkel påpeker Baigent & Patrono (2) at dataene ikke indikerer økt trombo-genisitet med rofecoxib, og at blodtrykkseffekten heller ikke kan forklare den påviste forskjellen. De understøtter således konklusjonen til forfatterne av VIGOR-studien.

I en observasjonsstudie av 16 937 pasienter med revmatoid artritt (3) var insidensen av hjerteinfarkt lavere hos dem som tok naproksen enn hos dem som ikke fikk noe NSAID-preparat, relativ risiko var 0,57 (95 % KI 0,31–1,06, $p = 0,07$). Det var en signifikant redusert insidens av alle tromboemboliske hendelser blant dem som tok naproksen versus dem som ikke fikk noe NSAID-preparat, med en relativ risiko på 0,61 (95 % KI 0,39–0,94, $p = 0,03$).

Rahme og medarbeidere (4) sammenliknet bruk av naproksen og andre NSAID-preparater i en pasient-kontroll-studie blant 14 163 pasienter med akutt hjerteinfarkt. Relativ risiko for hjerteinfarkt var 0,79 (95 % KI 0,63–0,99) hos dem som brukte

naproksen sammenliknet med dem som brukte andre NSAID-preparater.

Solomon og medarbeidere (5) sammenliknet bruken av NSAID-preparater blant 4 425 pasienter med akutt hjerteinfarkt med 17 700 kontrollpersoner. De som stod på et NSAID-preparat, hadde samme risiko for hjerteinfarkt som de andre. De som fikk naproksen, hadde en signifikant reduksjon i risikoen for hjerteinfarkt sammenliknet med dem som ikke brukte NSAID-preparat, med 0,84 som relativ risiko (95 % KI 0,72–0,98, $p = 0,03$).

I en retrospektiv kohortstudie evaluerte Ray og medarbeidere (6) forekomsten av alvorlig koronarsykdom (sykehusinnleggelse for hjerteinfarkt eller koronar død) blant ikke-brukere av COX-hemmere og brukere av rofecoxib, celecoxib, ibuprofen og naproksen. Under oppfølgingen på i alt 427 775 personår var det 5 316 slike hendelser. Sammenliknet med ikke-brukere var det ingen holdepunkter for beskyttende effekt av naproksen, og det var ingen overhyppighet av alvorlig koronarsykdom med rofecoxib (25 mg eller lavere), celecoxib eller ibuprofen. Det var en økt risiko ved bruk av rofecoxib i større doser enn 25 mg, men det var bare 13 hendelser blant disse pasientene, og forfatterne etterlyste flere studier for å avdekke sikkerheten ved slike doser.

Konstam og medarbeidere (7) utførte en metaanalyse av mer enn 28 000 pasienter som enten brukte rofecoxib, placebo eller naproksen. Hjerneslag, ikke-fatal hjerteinfarkt eller vaskulær død ble brukt som kombinert endepunkt. For pasienter som brukte rofecoxib var relativ risiko 0,84 (95 % KI 0,51–1,38) mot placebo, 0,79 (95 % KI 0,40–1,55) mot NSAID-preparat utenom naproksen og 1,69 (95 % KI 1,07–2,69) mot naproksen. Det var ingen forskjell i raten av kardiovaskulære hendelser mellom dem som brukte rofecoxib 12,5 mg og dem som brukte 50 mg. Konklusjonen på analysen var at rofecoxib ikke er forskjellig fra placebo eller andre NSAID-preparater utenom naproksen, og at det først og fremst er naproksen som virker beskyttende.

Disse observasjonsstudiene tenderer til å bekrefte konklusjonene i VIGOR-studien, selv om resultatene ikke er helt entydige. Dermed kan det være riktig å anbefale at høyriskopasienter med indikasjon for acetylsalisylsyrebehandling som behandles med COX-2-hemmer, bør få acetylsalisylsyre i lav dose i tillegg.

Implikasjoner av VIGOR-studien

På en konsensuskonferanse ble det understreket at VIGOR-studien ikke var designet for å vurdere insidensen av kardiovaskulære hendelser (8). Konklusjonen var at hos pasienter som får COX-2-hemmer eller andre NSAID-preparater, bør acetylsalisylsyre

i lavdose enten kontinueres eller bli satt inn som profylakse dersom pasienten har etablert kardiovaskulær sykdom. På den annen side bør de som må ha acetylsalisylsyre i lav dose, ikke seponere dette når de settes på en COX-2-hemmer eller et annet NSAID-preparat. Data viser at det ikke er noen forskjell på COX-2-hemmere og konvensjonelle NSAID-preparater når det gjelder utvikling av høyt blodtrykk eller ødem. Pasienter med hypertoni som får COX-2-hemmere, må følges opp med blodtrykkmålinger og klinisk undersøkelse på samme måte som dem som får konvensjonelle NSAID-preparater.

Dataene i VIGOR-studien tyder på at rofecoxib er sikrere enn naproksen når det gjelder gastrointestinale bivirkninger og bør i den sammenheng foretrekkes. Hos høyriskopasienter som trenger lavdose acetylsalisylsyre bør derfor kombinasjonen med rofecoxib foretrekkes fremfor kombinasjonen med naproksen.

Spørsmålet om en annen COX-2-hemmer, celecoxib, har mindre gastrointestinale bivirkninger enn ibuprofen eller diklofenak ble evaluert i CLASS-studien, som omfattet 8 059 pasienter med osteoartritt eller revmatoid artritt (9). Oppfølgingstiden var seks måneder, og det var signifikant færre gastrointestinale komplikasjoner med celecoxib. I denne studien var pasienter som fikk profylaktisk behandling med acetylsalisylsyre inkludert. Det var ingen overhyppighet av kardiovaskulære hendelser med celecoxib uansett om pasientene stod på acetylsalisylsyre eller ikke. Men som i VIGOR-studien var antallet kardiovaskulære hendelser svært lavt, og det er ut fra disse resultatene ikke mulig å konkludere med at den ene COX-2-hemmeren er sikrere enn den andre. Først når en kontrollert sammenliknende studie foreligger, kan man få holdepunkter på om dette er tilfellet.

Likevel grunn til bekymring?

En oversiktsartikkel av Mukherjee og medarbeidere (10) har gitt grunnlag for ytterligere bekymring for økt insidens av kardiovaskulære hendelser blant pasienter som blir behandlet med COX-2-hemmere. De sammenliknet årlig hjerteinfarktrate hos pasienter behandlet med COX-2-hemmere i CLASS-studien (9) og i VIGOR-studien (1) med hjerteinfarktraten blant 23 407 pasienter i placebogrupperen i fire primærprofylaktiske studier. Den gjennomsnittlige hjerteinfarktrate i de fire studiene var på 0,52 %, mot 0,74 % i VIGOR-studien og 0,80 % i CLASS-studien. I de primærprofylaktiske studiene varierte infarktraten fra 0,36 % til 1,33 %, og i to av dem var den høyere enn i VIGOR-studien og CLASS-studien.

Pasienter med revmatoid artritt har imidlertid en 1,5–3 ganger så høy risiko for kardiovaskulær død som personer uten revmatoid

artritt (2). Det er derfor ikke realistisk å sammenlikne hjerteinfarktraten fra studier av pasienter med revmatoid artritt med dem som inngår i placebogrupperne i primærprofylaktiske studier. Således er grunnlaget for bekymringen til Mukherjee og medarbeidere ikke helt overbevisende.

Konklusjon

Bekymringen for at COX-2-hemmerbehandling øker risikoen for kardiovaskulære hendelser er først og fremst basert på VIGOR-studien, som ikke var predefinert for å belyse den problemstillingen. Antall kardiovaskulære hendelser var lavt. Den lille, men signifikante økningen av kardiovaskulære hendelser med rofecoxib sammenliknet med naproksen var først og fremst til stede blant pasienter hvor acetylsalisylsyre var indisert pga. høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Før kontrollerte, sammenliknende studier av effekten av naproksen og COX-2-hemmere på kardiovaskulære hendelser er foretatt, kan det være en pragmatisk holdning å gi pasienter med høy kardiovaskulær risiko acetylsalisylsyre i lavdose i tillegg til COX-2-hemmer der slik behandling er indisert.

Jan Erik Otterstad

Jan.erik.otterstad@siv.no
Sykehuset i Vestfold
3103 Tønsberg

Interessekonflikt

Forfatteren har mottatt honorar som konsulent, møteleder og foredragsholder for Pfizer og MSD, som produserer henholdsvis celecoxib og rofecoxib.

Litteratur

- 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. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
- Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12–20.
- Watson DJ, Rhodes T, Bing C, Guess H. Lower risk and 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.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
- Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbo-gast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–3.
- Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280–8.
- Consensus Conference Report. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002; 29: 1501–10.
- 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. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.