

# Fler bevis mot COX-2-hämning

## Risken för allvarliga kardiovaskulära komplikationer alltmer uppenbar



**PAUL HJENDAHL**, professor, institutionen för medicin, enheten för klinisk farmakologi, Karolinska institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm paul.hjendahl@ki.se

Det råder en febril publiceringsaktivitet vad gäller COX-2-hämning och risker för allvarliga kardiovaskulära komplikationer såsom hjärtinfarkt och död. Nyligen publicerade JAMA ytterligare två studier, varav den ena [1], en metaanalys av observationella studier av hjärt-kärlhändelser, hade funnit att rofecoxib ökar risken mer än andra COX-2-hämmare, vilket underblåser debatten om eventuella »klasseffekter« av COX-2-hämning.

I en mycket läsvärd ledarartikel i samma JAMA-nummer hävdar David J Graham att kardiovaskulär riskökning med COX-2 hämning är just en »klasseffekt« [2]. Graham är anställd av den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) och har mycket god insyn i hur COX-2-hämmarfrågan utvecklats och hanterats av olika aktörer; han skrev dock inte artikeln i tjänsten.

### (Pato)fysiologi och farmakologi

Nyckelfrågan är vilken betydelse balansen mellan protrombotiskt tromboxan och antitrombotiskt prostacyclin har vid behandling med COX-hämmare. Tromboxan är trombocytstimulerande och kärlsammandragande och bildas främst i trombocyter via COX-1-medierad arakidonsyrametabolism; mer än 95–98 procent hämning av trombocytens COX-1 krävs för god effekt på trombocytaggregation på grund av enzymets stora överkapacitet [3].

Sådan uttalad hämning åstadkoms av lågdos acetylsalicylsyra (ASA), som irreversibelt hämmar trombocytens COX-1 – men inte av reversibla COX-1-hämmare i klinisk dosering (utom möjligen med naproxen).

Prostacyclin är trombocyt-hämmande och kärlvidgande och bildas via COX-2 som uttrycks konstitutivt i endotelceller,

men även i t ex njurarna. COX-2-hämning minskar prostacyclinbildningen med 50–70 procent. I njuren bildas även kärlvidgande och natriuretiskt prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) via COX-2 [4]; renala effekter av COX-2-hämning har setts hos både djur och människa.

Total eller partiell avsaknad av prostacyclin medför protrombotiska effekter i olika djurmodeller [4]. Prostacyclins roll i aterosgenes är mer komplicerad, och olika studier har visat olika effekter; tromboxan är dock klart proaterogent, och prostacyclin tycks i djurmodeller ha en balanserande effekt vad gäller både aterosgenes och trombos [4].

### Kliniska prövningar visar ökad risk

Selektiv hämning av trombocytens COX-1 med lågdos ASA (75–150 mg/dag) minskar effektivt risken för hjärtinfarkt och kardiovaskulär död, enligt en metaanalys av Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 [5].

Hämning av COX-2 med rofecoxib [6], celecoxib [7] eller valdecoxib/parecoxib [8] ökar däremot risken för hjärt-kärlhändelser, enligt tre placebokontrollerade kliniska prövningar som samtidigt (mars 2005) publicerades i New England Journal of Medicine.

Celecoxibeffekten var dosberoende [7]. Effekten av valdecoxib/parecoxib sågs efter endast 10 dagars behandling efter koronar bypass-kirurgi.

Således framkommer riskökningen vad gäller hjärt-kärlhändelser vid COX-2-hämning tydligare och snabbare ju högre patientens risk är.

En ny metaanalys av kliniska prövningar med selektiva och oselektiva COX-2-hämmare, som inkluderade opublicerade data från FDA och företaget, visade en 42-procentig ökning av vaskulära händelser med COX-2-hämning [9]. Resultatet betingades av ökad risk för hjärtinfarkt (relativ risk [RR] 1,86; konfidensintervall [KI] 1,33 till 2,59) utan någon ökad risk för stroke. En analys av äldre icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) som ingick i studierna talade för ökad risk med ibuprofen och diklofenak, men inte med naproxen [9].

Det har debatterats huruvida risken

med rofecoxibbehandling i ovannämnda adenomstudie [6] uppstod först efter 18 månader och huruvida VIGOR-studiens (VIGOR = Vioxx GI Outcomes Research) resultat vid behandling av artrit skulle tas till intäkt för en kardioprotektiv effekt av naproxen eller en skadlig effekt av rofecoxib [2].

Det får emellertid nu anses vara klarlagt att rofecoxibs negativa effekter på kardiovaskulär risk inte är fördröjda utan uppstår redan tidigt och att naproxen inte har någon kardioprotektiv effekt [2].

### Epidemiologiska studier ej eniga

Den nya metaanalysen av observationella studier av hjärt-kärlhändelser relation till behandling med COX-2-hämmare bekräftar den ökade risken med rofecoxib, men inte med celecoxib [1]. Effekten av rofecoxib var dosberoende, och man såg även en ökad risk med diklofenak och meloxicam, men inte med naproxen (någon kardioprotektiv effekt av naproxen sågs dock inte) [1]. Meloxicam och diklofenak har en COX-2-selektivitet som åtminstone under vissa betingelser är likartad den som ses med celecoxib. Man hade otillräckliga data för att besvara frågan huruvida samtidig ASA-behandling kan skydda mot effekten av COX-2-hämning.

Bland de epidemiologiska studierna har en omfattande dansk kohortstudie av Gislason och medarbetare särskilt intresse [10] (se även Graham [2]). Studien baserades på registerdata om läkemedelsutköp och kardiovaskulära händelser bland 58 432 patienter som vårdats för hjärtinfarkt.

Studien fann ökade risker för död och

### SAMMANFATTAT

**Kliniska prövningar** har visat att behandling med selektiva COX-2-hämmare samt ibuprofen eller diklofenak i hög dos (men ej naproxen) ökar risken för hjärtinfarkt.

**Epidemiologiska studier** har givit mer divergerande resultat, men stödjer antagandet att riskökningen är en »klasseffekt« av COX-2-hämning som synes bero på minskad produktion av prostacyclin. **COX-2-hämmare och NSAID** bör från hjärt-kärlsynpunkt ges i så låg dos och under så kort tid som möjligt.

för reinfarkt hos patienter som behandlades med rofecoxib eller celecoxib; riskökningarna var dosberoende och fanns redan vid låga doser av båda medlen. Riskökningar sågs även med ibuprofen och diklofenak, men enbart vid hög dosering av dessa. Studien torde ha en god generaliserbarhet till svenska förhållanden.

En omfattande engelsk fall-kontrollstudie av Andersohn och medarbetare [11] (se även Graham [2]) fann att pågående behandling med COX-2-hämmare var associerad med ökad risk för hjärtinfarkt. Av intresse är att etoricoxib associerades med en riskökning (RR=2,09; KI 1,10 till 3,97) som var minst lika stor som den som sågs med rofecoxib (RR=1,29; KI 1,02 till 1,63) eller celecoxib (RR=1,56; KI 1,22 till 2,00) i studien [11].

## Nya COX-2-hämmarstudier

Snart presenteras resultaten från tre studier som jämför etoricoxib (60–90 mg/dag) med diklofenak (150 mg/dag) från kardiovaskulär risksynpunkt, det s k MEDAL-programmet (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term).

Graham har redovisat likartad risk med de jämförda läkemedlen, och han konkluderar att behandling med etoricoxib således torde medföra en lika stor riskökning som behandling med diklofenak [2]. Han hoppas att myndigheter och akademiska aktörer skall inse att naproxen borde ha varit jämförelsesubstans och att historien om »kejsarens nya kläder« (avseende risker med COX-2-hämning) inte skall upprepas. Det är inte svårt att hålla med om detta.

Beträffande celecoxib har en stor kardiovaskulär studie startats. Den s k PRECISION-studien (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen or Naproxen) jämför behandling med ibuprofen, naproxen och celecoxib på patienter med (huvudsakligen) artros och känd kranskärlsjukdom eller multipla riskfaktorer för kranskärlsjukdom [12].

Ett problem är att högriskpatienterna i denna studie ofta kommer att behandlas med lågdos ASA, vars trombocythämmande effekter motverkas av både ibuprofen [13] och indometacin [14]. Jämförelsen av celecoxib med två NSAID-preparat som kan upphäva den kardio-protektiva effekten av samtidig ASA-behandling torde ge celecoxib en förutsägbar fördel.

## Enkel och högst plausibel förklaring

Det är för mig lätt att acceptera slutsatsen att COX-2-hämning generellt ökar risken för arteriella trombotiska händel-

ser, såsom hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. Det finns en enkel och högst plausibel förklaring till detta – balansen mellan tromboxan och prostacyclin rubbas på ett protrombotiskt sätt – och både djurstudier och data från kliniska prövningar och observationella studier visar på denna effekt med flera olika COX-2-hämmare.

Skillnader i resultat från olika studier har sannolikt metodologiska förklaringar, framför allt valen av jämförelsesubstans. I jämförelser mellan COX-2-hämmare och andra NSAID-preparat minskar givetvis möjligheten att se en skillnad i utfall om man jämför med ibuprofen eller diklofenak. Med placebo som jämförelsesubstans framkommer effekten tydligt om studien är tillräckligt dimensionerad och adekvat uppföljd.

Observationella studier har ett lägre bevisvärde än randomiserade studier på grund av riskerna för störfaktorer (confounding), men de bidrar till att förstärka intrycket från de kliniska prövningarna och speglar läkemedelsanvändningen i vanlig sjukvård.

Metaanalysers styrka är att öka den statistiska säkerheten genom fler observationer, men deras svaghet är risken för inklusion av studier med bristande kvalitet för det aktuella syftet (som hypertoni-forskaren och debattören Franz Messerli en gång uttryckte det i en debatt om kalciumantagonister: »It only takes one bad fish to spoil a bouillabaisse«).

Två stora, välgjorda epidemiologiska studier [10, 11] stödjer konklusionen baserad på kliniska prövningar: COX-2-hämning ökar risken för hjärtinfarkt. Dessa studier väger i min bedömning tyngre än metaanalysen av alla observationella studier [1], vilken »pekar ut« rofecoxib men »friar« celecoxib.

## Patientens risknivå avgörande

Åsikten att den kardiovaskulära riskökningen beror på en »klasseffekt« av COX-2-hämning tycks delas av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA (European Medicines Agency) [15] och andra [2, 16]. EMEA presenterade i slutet av oktober 2006 en pressrelease som konstaterar att COX-2-hämning ökar risken för arteriella trombotiska händelser; för äldre NSAID-preparat anges att risken ökar vid hög daglig dosering av ibuprofen (2 400 mg) och diklofenak (150 mg), men att indometacin i doseringen 1 000 mg/dag medför en lägre risk än övriga COX-hämmare. Det ska bli intressant att se hur MEDAL- och PRECISION-studierna tas emot.

Det är beklagligt att vi inte vet huruvida lågdos ASA effektivt motverkar den

ökade risken för hjärtinfarkt med COX-2-hämning och huruvida ibuprofen [13] och naproxen [14] motverkar den effekt ASA har på tromboxanproduktionen. Diklofenak motverkar inte den hämmande effekten av ASA [13]. Hur kombinationsbehandling med riskökande diklofenak i hög dos och (troligen) riskreducerande ASA påverkar risken för hjärtinfarkt är – i avsaknad av bra studier – en spekulativ fråga. Interaktioner som kan upphäva effekten av ASA bör undvikas, och patienter som behandlas med ASA bör även upplysas om att undvika receptfritt ibuprofen.

Betydelsen av riskökningen med COX-2-hämning är beroende av patientens kardiovaskulära risknivå – ju högre risk, desto lägre »number needed to harm«. Vid låg kardiovaskulär risk är den absoluta riskökningen med COX-2-hämning inte stor, men den måste beaktas och vägas mot nyttan av behandlingen. För patienter med högre risk bör COX-2-hämmare – vare sig de är oselektiva eller selektiva – ges i så låg dos och under så kort tid som möjligt [16].

■ *Sedan artikeln skrevs har MEDAL-programmets resultat från över 34 000 patienter publicerats [17] tillsammans med en ledarartikel [18]. Behandling med etoricoxib (60–90 mg/dag) medförde samma risk avseende hjärt-kärlhändelser som behandling med diklofenak (150 mg/dag). Eftersom diklofenak i hög dos ökar risken med cirka 60 procent [9] eller ännu mer [10], innebär det rimligen att etoricoxib ökar risken likartat. Denna tolkning delas av andra [2, 18].*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase – a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296:1653-6.
- Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs and cardiovascular risk – the seduction of common sense. *JAMA*. 2006;296:1633-44.
- Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost*. 2006;96:393-400.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
- Bennet JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:1713-6.