
COX-2-hemmere

REDAKSJONELT

HANS ERIK RUGSTAD

Hans Erik Rugstad (f. 1935) er spesialist i klinisk farmakologi og har lang erfaring med eksperimentelle undersøkelser relatert til betennelse og kliniske studier vedrørende revmatiske sykdommer. Han har i flere tiår hatt en bistilling ved Statens legemiddelkontroll og er medlem av en rådgivningsgruppe for Searle-Pfizer.

Avdeling for klinisk farmakologi
Rikshospitalet
0027 Oslo

Ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (non-steroidal antinflammatory drugs), også på norsk ofte kalt NSAID, hører til de mest brukte legemidler i Norge. Salgstallene uttrykt i definerte døgndoser, fra 1999 viser at ca. 140 000 norske pasienter kunne bruke et slikt middel daglig. De fleste pasienter benytter ikke disse legemidlene kontinuerlig, og i alle fall ved den vanligste indikasjonen, artrose, skal de heller ikke gjøre det. Hvor mange pasienter som bruker et betennelsesdempende middel av denne typen i kortere eller lengre tid hvert år kan bare anslås, trolig er tallet mellom 400 000 og 500 000. Hovedindikasjonene er artrose, revmatiske lidelser preget av betennelse, som kronisk revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom, urinsyregikt og idrettsskader. Midlene har god betennelsesdempende, smertestillende og febernedsettende effekt.

Ulempene er først og fremst hyppige bivirkninger. Medikamentene tilhører de legemiddelgruppene som meldes hyppigst til Bivirkningsnemnda. De vanligste bivirkningene kommer fra mage- og tarmsystemet. Omkring en tredel av pasientene i store artrosematerialer (1, 2) rapporterte plager fra mage- og tarmsystemet. I store pasientmaterialer vil 10 – 15 % av alle pasientene ha slike bivirkninger i så uttalt grad at de seponerer medikamentene og foretrekker vonde ledd (2, 3). 1 – 2 % per brukerår får alvorlige bivirkninger i form av klinisk betydningsfulle ulcus, perforasjoner eller blødninger.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan påvirke nyrene og ha en uheldig virkning på blodtrykkssenkende behandling. En stor del av brukerne er middelaldrende eller eldre, og over halvparten av pasientene i store

artrosematerialer benyttet også hjerte- og karmidler (1, 2). De ikke-steroide betennelseshemmende midlene har dessuten i større eller mindre grad en hemmende effekt på blodplateaggregasjonen.

Disse midlene virker ved å hemme cyklooksigenasen (COX) som omdanner arakidonsyre til prostaglandiner. COX finnes i to isoformer: Cyklooksigenase-1 (COX-1) som er et konstitusjonelt enzym med stor utbredelse i kroppen, produserer prostaglandiner med cytoprotektive og regulerende funksjoner i mage-tarm-kanalen, blodplater og nyrene. Cyklooksigenase-2 (COX-2) er et induserbart enzym som produserer prostaglandiner som medierer smerte og betennelse. COX-2 finnes i meget lave konsentrasjoner i normalt vev, bortsett fra i hjernen, nyrene og forplantningsorganene hvor verdiene for COX-2 er høyere. De to isoenzymene og hemningen av dem ble omtalt i Tidsskriftet i 1998 (4). En fyldig og oppdatert oversikt over COX-1 og COX-2 og medikamenter som hemmer dem, er publisert av Crofford og medarbeidere (5).

Nå har vi fått en ny klasse betennelsesdempende midler som nesten bare hemmer COX-2. Ved klinisk bruk beholder man den betennelsesdempende, analgetiske og antipyretiske virkningen og unngår effekten på blodplatene, samtidig som man beholder de prostaglandiner som beskytter mage- og tarmslimhinnen. Det er godt dokumentert at de nye selektive COX-2-hemmerne har like god (men heller ikke bedre) betennelsesdempende, smertestillende og antipyretisk effekt sammenliknet med de tradisjonelle ikke-steroide antiinflammatoriske midlene som hemmer både COX-1 og COX-2. Fordelene ligger på bivirkningssiden.

Langman og medarbeidere har analysert åtte artroseundersøkelser med til sammen over 5 000 pasienter behandlet med COX-2-hemmer (6). De subjektive plager fra mage og tarm er sterkt redusert. Alvorlige bivirkninger som perforasjoner og blødninger er omtrent halvert. Også pasienter med leddgikt fikk markant reduksjon av bivirkninger fra mage- og tarmsystemet (3, 7). En studie med over 500 leddgiktpasienter viste at seponering på grunn av bivirkninger fra mage og tarm var nesten tre ganger hyppigere hos NSAID-behandlede sammenliknet med dem som var behandlet med COX-2-hemmer.

COX-2-hemmerne har ingen effekt på blodplateaggregasjonen. Dette er ofte en fordel. Men det kan også være en ulempe når det gjelder pasienter som i tillegg er i en risikogruppe for tromboembolisme, selv om insidensen av slike komplikasjoner ikke var forskjellige hos grupper behandlet med COX-2 hemmere og uselektive ikke-steroide antiinflammatoriske midler (5). For slike pasienter vil en hemning av plateaggregasjonen være gunstig. For denne gruppen pasienter er det foreslått å gi en COX-2-hemmer med 75 mg acetylsalisylsyre i tillegg. Dette ser ikke ut til å gi økt insidens av ulcus (7). En slik kombinasjon vil fremdeles høyst sannsynlig gi færre subjektive gastrointestinale bivirkninger sammenliknet med tradisjonelle ikke-steroide betennelsesdempende midler, men dette er ikke avklart.

Hva med nyrebivirkninger? COX-2 hemmerne har muligens mindre effekt på glomerulusfiltrasjonen (5), men det er ikke vist at de byr på fordeler når det gjelder behandling av nyresyke eller pasienter med høyt blodtrykk. Hvis

nyrepasienter eller pasienter under blodtrykksbehandling ikke bør bruke tradisjonelle anti-inflammatoriske medikamenter, bør de heller ikke bruke COX-2-hemmere.

Det er dessuten ikke vist at COX-2-hemmerne byr på mindre risiko når det gjelder astma. Det er fremdeles uavklarte områder. Det finnes f.eks. ikke dokumentasjon for bruk av disse stoffene ved urinsyregikt, heller ikke for bruk hos barn. Kliniske undersøkelser på disse områdene er imidlertid i gang.

De nye selektive COX-2-hemmerne har store fordeler fremfor de ikke-selektive ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidlene vi har i dag, men vil bli dyrere. Fordelen ligger på bivirkningssiden; de nye legemidlene har langt færre gastrointestinale bivirkninger og har de samme gode betennelsesdempende og smertestillende effekter.

LITTERATUR

1. Rugstad HE, Giercksky K.-E, Husby G, Holme I. Effect of cimetidine on gastrointestinal symptoms in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 177 – 82.
2. Husby G, Holme I, Rugstad HE, Herland OB, Giercksky K.-E. A double blind multicentre trial of piroxicam and naproxen in osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1986; 5 : 84 – 91.
3. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Sted H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106 – 11.
4. Kvien TK, Giercksky K-E, Rugstad HE. Cyklooksygenase-1 og -2 – viktig for klinikere? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1684 – 5.
5. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LBA. Basic biology and clinical applications of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 4 – 13.
6. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929 – 33.
7. 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. *JAMA* 1999; 282: 1921 – 8.

Publisert: 10. mai 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 6. juli 2026.