

# COX-2-hämmande läkemedel (coxiber)

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 03-02-25  
Version 1:2

## Alerts bedömning

**Metod och målgrupp:** NSAID (non-steroidal antiinflammatory drugs) är en grupp av läkemedel med mycket utbredd användning. NSAID ger ofta en god lindring vid lätt till måttlig värk av kronisk eller akut karaktär, som är vanligt vid reumatoid artrit och artros. De resulterar också i ett flertal biverkningar där de mest kända är symtom från mag-tarmkanalen. Dessa leder till sjukvårdskonsumtion till betydande kostnader för samhället. Magsår med svåra blödningskomplikationer är ovanliga men utgör ett allvarligt problem framför allt i vissa riskgrupper, exempelvis bland äldre. Andra allvarliga biverkningar som också förekommer är njurpåverkan, ödem och hjärtsvikt. Intensiv internationell forskning i syfte att hitta NSAID med minst lika god effekt, men med färre biverkningar, har lett fram till utvecklandet av selektivt verkande NSAID (coxiber). Den primära målgruppen för coxiber är patienter som kräver långvarig symtomlindrande behandling pga artros, reumatoid artrit (RA) eller andra ledsjukdomar, och som har ökad risk för allvarliga biverkningar.

Coxiber aktualiserades av Alert 1999. På grund av stor osäkerhet rörande tolkningen av biverkningar i långtidsstudier har publicering av rapporten dröjt. Vetenskaplig rapportering av nya data om biverkningar vid användandet av coxiber föranleder SBU Alert att redovisa kunskapsläget om denna metod relativt sent under spridningsfasen. Parallellt med SBU har Socialstyrelsen utarbetat ett underlag för prioritering som behandlar coxiber. Läsaren hänvisas även till en remissutgåva av denna rapport [70].

**Patientnytta:** En rad studier har visat att den symtomlindrande effekten för de patienter som fått coxiber varit likvärdig med den som uppnåtts med höga doser av traditionella NSAID. Detta har visat sig gälla både vid artros och RA. Liknande resultat har även uppmätts då coxiber prövats vid akut smärta. Coxiber har en biverkningsprofil som liknar den vid användning av traditionella NSAID med undantag av frekvensen av magsår som visats vara signifikant lägre än för de jämförda NSAID, som givits i högsta rekommenderade dygnsdoser. Sambandet mellan dessa endoskopiska fynd och allvarliga mag-tarmblödningar är dock inte klarlagt. Någon jämförelse med de kliniskt vanliga lägre doserna av traditionella NSAID har inte gjorts. I en studie där coxiber (rofecoxib) jämfördes med traditionella NSAID (naproxen), visades vid långtidsuppföljning en ökad frekvens av tromboemboliska komplikationer, framför allt hjärtinfarkt. En pågående vetenskaplig debatt syftar till att reda ut om coxiberna som grupp ökar risken för sådana händelser, eller om det är ett slumputfall i studien. Denna fråga är föremål för en grundlig utredning inom den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA, men någon slutlig värdering därifrån föreligger ännu inte.

**Ekonomiska aspekter:** Läkemedelskostnaden för coxiber är ungefär dubbelt så hög som för traditionella NSAID. Det finns dock flera modellanalyser som visar att hälsovinster kan uppnås med coxiber till en relativt låg kostnad. Detta gäller för patienter med hög eller måttligt hög risk för magblödningar. Få studier har genomförts där hänsyn tagits till andra relevanta faktorer som påverkar kostnaderna för coxiber. I en studie, där även kostnader för hjärtinfarkter tagits med i kalkylen, framgår att metoden inte skulle utgöra ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ annat än till starkt selekterade patientgrupper med ökad risk för magblödning.

**Kunskapsläge:** Det finns i dagsläget god\* vetenskaplig dokumentation om coxibers kortsiktiga effekter. Däremot är behandlingens långtidseffekter, framför allt när det gäller uppkomst av biverkningar, ännu inte tillräckligt dokumenterade. Det finns viss\* vetenskaplig kunskap om kostnadseffektivitet. Resultaten är dock motsägelsefulla och därför finns behov av uppföljande studier.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

## Metoden

Med begreppet non-steroidal antiinflammatorisk drog (NSAID) avses medel som hämmar enzymet cyklooxygenas (COX). Detta enzym är centralt för kroppens syntes av prostaglandiner. Prostaglandiner är bl a involverade i skyddandet av magslemhinnan, trombocyternas aggregationsförmåga, blodflödet i olika organ och i njurarnas kontroll av salt- och vattenbalansen. Vidare har det betydelse för uppkomst av smärta, svullnad och feber. Det finns två varianter av COX-enzym. COX-1 anses vara viktigt för att upprätthålla normal fysiologi, t ex för skyddandet av magslemhinnan. COX-2 anses vara viktigt för intermittenta eller extraordinära funktioner i kroppen, t ex för ägglossning, inflammatoriska processer, sårhäkning och benbildning [23].

Coxiber är en kemisk undergrupp av NSAID, som har utvecklats speciellt för att selektivt hämma COX-2 och därmed minska risken för gastrointestinala (mag-tarm) komplikationer, vilka är vanliga vid behandling med traditionella, oselektiva, NSAID.

Under hösten 1999 godkändes de två första coxiberna i Sverige, rofecoxib (Vioxx®) och celecoxib (Celebra®). Celebra® är godkänt för symptomatisk behandling av inflammation och smärta vid artros och reumatoid artrit (RA) [68]. Vioxx® godkändes initialt för symptomlindring vid artros, men har under 2001 godkänts för RA och under 2002 även för akuta smärttillstånd [75]. Under år 2002 har ytterligare två coxiber godkänts för den svenska marknaden, parecoxib (Dynastat®) och etoricoxib (Arcoxia®). De två senaste kommenteras inte ytterligare i denna rapport.

## Målgrupp

Den primära målgruppen för coxiber är patienter som kräver långvarig symptomlindrande behandling pga artros och RA och som har ökad risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar. Under 1998, dvs året innan coxiber introducerades, svarade ovanstående diagnoser för drygt 20 procent av den totala förskrivningen av traditionella NSAID, vilket motsvarar omkring 90 000 patienter [71]. Den primära målgruppen för coxiber bör rimligtvis utgöra en delmängd av dessa. Man kan också tänka sig en nyrekrytering av patienter som tidigare inte har kunnat ta NSAID pga biverkningar.

Den totala försäljningen av NSAID (ej inkluderande salicylsyraderivat) uppgick i Sverige under år 1998 till 33,1 definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare och dag. Om även salicylsyraderivat räknas in blir siffran 47,2 DDD per 1 000 invånare och dag [71]. Det innebär att ytterligare cirka 300 000 personer dagligen var föremål för smärtstillande behandling med någon typ av NSAID eller salicylsyraderivat. År 2002 hade försäljningen av NSAID (exklusive salicylsyraderivat) ökat till 36 DDD per 1 000 invånare och dag. Av denna försäljning svarade coxiber för cirka 25 procent, vilket innebär att drygt 80 000 patienter dagligen är föremål för behandling med coxiber [70].

## Relation till andra metoder

Ett alternativt sätt att reducera de gastrointestinala effekterna av NSAID är att kombinera dem med slemhinneskyddande magsårsläkemedel. Misoprostol och protonpumpshämmare i normal dosering, samt histamin-2-receptorblockare i dubbel dos, har i studier där patienterna undersökts med endoskopi visat sig kunna minska utvecklingen av magsår [48]. Beroende på vilket medel som används, och i vilken dos, kan kombinationsbehandling med misoprostol eller protonpumpshämmare vara billigare, lika dyr eller dyrare per dag jämfört med coxiber.

För symptombehandling vid artros har paracetamol i många fall lika god smärtstillande effekt som traditionella NSAID, men ger färre biverkningar [11,12]. Kostnaden per dag för denna behandling är lägre än för coxiber.

## Patientnytta

Vid jämförelser av effekt och biverkningar av olika NSAID är det viktigt att beakta att valet av dosering är avgörande för resultatet [19]. NSAID har normalt en flack dos–effekt-kurva, dvs det är liten skillnad i effekt mellan låga och höga doser av samma medel. Därför är det oftast svårt att påvisa kliniskt betydelsefulla effektskillnader, såväl mellan olika doser av samma medel som mellan två olika läkemedel. För biverkningar kan dosvalet ha större betydelse.

Coxiberna har i randomiserade kliniska prövningar jämförts dels med placebo och dels med vissa traditionella NSAID (främst naproxen, ibuprofen, diklofenak och nabumeton), som använts i godkända, men höga, doser.

### **Artros (höft och knä)**

I olika studier, som totalt omfattar cirka 4 200 patienter med artros som följts upp till 12 veckor, har en bättre effekt visats med celecoxib 100–200 mg x2 än med placebo, medan effekten var likvärdig jämfört med traditionella NSAID, t ex naproxen eller diklofenak [1,10,31,60,67–69].

Studier, omfattande cirka 3 900 artrospatienter som följts upp under 6–86 veckor [73–75], visade att effekten av rofecoxib 12,5–25 mg var bättre än av placebo och jämförbar med den av traditionella NSAID (t ex ibuprofen) [9,57,73,74]. I en 6-veckorsstudie var rofecoxib 12,5 respektive 25 mg bättre än paracetamol 4 g/dag, [16].

### **Reumatoid artrit**

Effekten av celecoxib vid reumatoid artrit (RA) har utvärderats hos cirka 2 100 patienter i studier efter upp till 24 veckors behandling. Celecoxib 100–200 mg x2 visade sig vara bättre än placebo, och likvärdig med traditionella NSAID (i första hand naproxen 500 mg x2 och diklofenak 75 mg x2) [13,52,67–69]. Högre doser av celecoxib än 200 mg x2 gav inte bättre effekt.

Effekten av rofecoxib vid reumatoid artrit har utvärderats hos cirka 2 000 patienter i studier efter 12 veckors behandling. Effekten av rofecoxib var bättre än placebo. Rofecoxib 25 mg x1 och naproxen 500 mg x2 hade likvärdig effekt. Dosen 50 mg x1 gav inte bättre effekt än 25 mg x1 [15,74,75].

### **Akut smärta**

Rofecoxib i doserna 25–50 mg har studerats vid postoperativ smärtlindring efter mindre kirurgiska ingrepp, exempelvis borttagande av visdomständer, och vid menstruationssmärter. Smärtlindringen efter en dos av rofecoxib på 50 mg verkar under dessa förhållanden vara fullt jämförbar med den av traditionella NSAID (ibuprofen 400 mg eller naproxen 550 mg) [6,7,28,36,37,43–46].

## Komplikationer och biverkningar

Det är känt från observationsstudier att patienter som använder acetylsalicylsyra eller traditionella NSAID har betydligt ökad risk för allvarliga gastrointestinala händelser. Risken för akut magblödning har beräknats vara cirka fyra gånger högre under NSAID-behandling, oavsett åldersgrupp, och är relaterad till dosens storlek [22,32]. Oavsett behandling är den absoluta risken betydligt högre hos patienter över 70–75 år än hos yngre patienter [22,32]. De patienter som ingått i studierna med celecoxib och rofecoxib har i genomsnitt varit yngre än 70 år. Andelen patienter med riskfaktorer för andra allvarliga biverkningar av NSAID har varit låg.

### **Total frekvens av allvarliga biverkningar**

Ingen skillnad i total frekvens av biverkningar har kunnat konstateras vid olika doser av celecoxib jämfört med tillåtna, men höga, doser av traditionella NSAID (naproxen, diklofenak) [10,13,52,69]. I en stor studie där celecoxib användes i dubbel dos (400 mg x2) rapporterades 11,6 fall av allvarliga händelser per 100 patientår. Det kan jämföras med 10,3 för diklofenak och 10,6 för ibuprofen i samma undersökning [50,63]. Med allvarliga händelser avses här dödsfall, händelser som är livshotande, händelser som föranleder inläggning på sjukhus eller ger bestående men.

I en stor studie, där rofecoxib i dubbel dos (50 mg x1) jämfördes med naproxen (500 mg x2), var den totala andelen patienter med allvarliga händelser signifikant högre i rofecoxibgruppen (9,3 procent) än i naproxengruppen (7,8 procent) [2,59]. Uttryckt som antal fall per 100 patientår blir siffrorna 14,48 för

rofecoxib respektive 11,97 för naproxen [55]. Det innebär att om 40 patienter behandlas med rofecoxib i stället för naproxen under ett år kommer ytterligare en att råka ut för en allvarlig händelse.

### **Magsår och magsårskomplikationer**

Flera olika metoder används för att studera uppkomsten av magsår. I endoskopistudier undersöks alla patienter med endoskop, och alla sår över en viss storlek noteras, oavsett om de givit symtom eller ej. Resultatens överförbarhet till en verklig behandlingssituation har diskuterats. I randomiserade studier med kliniska utfallsmått räknas magsår som hittas därför att patienten har haft symtom eller kliniska tecken som inger misstanke om magsårssjukdom. En fördel är att behandlingsgrupp och kontrollgrupp blir så lika som möjligt genom att slumpen får avgöra vilken behandling varje patient får. Nackdelen är att reglerna för inklusion av patienter och för användning av läkemedel kan bli så stränga att patienterna i studien inte blir representativa för patienter i allmänhet. I epidemiologiska studier reflekteras den verkliga användningen av läkemedlen, men man måste ta hänsyn till att det kan finnas flera olika skäl till att behandlings- och kontrollgrupperna har fått olika behandling. Metoden för hur patientgrupperna väljs ut kan vara avgörande för utfallet. Resultatet kan också påverkas av om studien är retrospektiv (tillbakablickande) eller prospektiv (framåtblickande).

#### **a) Endoskopistudier**

Den kumulativa incidensen av endoskopiupptäckta magsår (sår i magsäck eller tolvfingertarm) var betydligt lägre hos patienter som behandlades under tre månader med celecoxib (2,7–7,5 procent) än hos dem som fick traditionella NSAID (naproxen 16–35 procent eller ibuprofen 23 procent). Skillnaden mellan celecoxib och diklofenak var mindre och inte statistiskt signifikant (7,0 procent jämfört med 9,7 procent) [69]. I en studie där 430 RA-patienter undersöktes med endoskopi efter 6 månaders behandling, var däremot förekomsten av sår signifikant lägre med celecoxib än med diklofenak i retardberedning (cirka 4 procent respektive 15 procent) [13,69]. I en metaanalys av två 12-veckors endoskopistudier där celecoxib jämfördes med placebo fann man att risken att utveckla ett magsår var cirka 50 procent högre med celecoxib. Denna siffra var dock inte statistiskt signifikant [10]. I en metaanalys av fem 12-veckors endoskopistudier med sammanlagt 2 742 patienter där patienter som fått celecoxib jämfördes med en kontrollgrupp som behandlades med traditionella NSAID (diklofenak, ibuprofen eller naproxen), fann man att risken för att få ett magsår var 71 procent lägre i de sammanlagda celecoxibgrupperna [10].

I två likadant upplagda endoskopistudier, där totalt 1 516 patienter med artros ingick, var den kumulativa incidensen av magsår 4–5 procent bland de patienter som behandlades med rofecoxib 25 mg dagligen, jämfört med 28–29 procent bland dem som fick ibuprofen 2 400 mg per dag, och 5–10 procent i gruppen som fick placebo [25,74].

#### **b) Randomiserade, kontrollerade studier med kliniska utfallsmått**

I en prospektiv randomiserad studie jämfördes celecoxib i hög dygnsdos (800 mg/dag) med högsta godkända dos av två traditionella NSAID (ibuprofen 800 mg x3 och diklofenak 75 mg x2) vid behandling av 8 059 patienter med artros eller RA [CLASS-studien; 50]. Vid utvärdering efter 6 månader var incidensen av ulcuskomplikationer (blödning, perforation eller förträngning av nedre magmunnen) lägre i celecoxibgruppen (beräknat till 0,75 mot 1,45 fall per 100 patientår). Resultatet var dock inte statistiskt signifikant. När även symtomgivande magsår utan komplikationer räknades med i utfallet, blev resultatet 2,08 mot 3,5 ( $p=0,02$ ). Den absoluta skillnaden i utfall blir 1,42, vilket innebär att 70 personer måste behandlas i ett år för att undvika ett fall av kliniskt diagnostiserat magsår. Det är värt att notera att cirka 20 procent av patienterna hade pågående behandling med acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos (upp till 325 mg/dag) som profylax mot kardiovaskulär sjukdom. Hos de patienter som behandlades med ASA sågs ingen minskad risk med celecoxib.

Det framgår inte av den publicerade artikeln [50] att det egentligen rör sig om två parallella studier, där celecoxib jämfördes med ibuprofen respektive diklofenak, och att behandlingen skulle pågå under minst 26 och högst 52 veckor. För att visa att celecoxib var överlägset NSAID skulle celecoxib vara signifikant bättre än de sammanslagna kontrollgrupperna, men också bättre än kontrollgrupperna var för sig. När hela studieperioden utvärderades sågs inte någon skillnad mellan behandlingarna i frekvensen av magsårskomplikationer (för celecoxib 0,73, för diklofenak 0,93 och för ibuprofen 0,98 per 100 patientår). För det sammantagna utfallet av magsår och magsårskomplikationer blev resultatet för celecoxib 1,85, för diklofenak 2,41 och för ibuprofen 3,21 fall per 100 patientår. Med detta mått var skillnaden mellan celecoxib och de sammanslagna kontrollgrupperna statistiskt signifikant ( $p=0,040$ ), liksom jämförelsen av celecoxib mot ibuprofen ( $p=0,017$ ), men inte celecoxib mot diklofenak ( $p=0,296$ ). Liksom vid 6-månadersutvärderingen noterades att skillnaden mellan behandlingsgrupperna blev tydligare om man räknade bort de patienter som hade haft behandling med lågdos-ASA [17].

Patienter med artros eller artrit, som nyligen haft akut blödande magsår och som var negativa för *Helicobacter pylori*, randomiserades till behandling med celecoxib 200 mg x2 eller diklofenak 75 mg x2 plus omeprazol 20 mg dagligen, under 6 månader. I celecoxibgruppen fick 4,9 procent en ny magblödning, jämfört med 6,4 procent i kontrollgruppen (skillnaden ej statistiskt säkerställd). Kardiovaskulära biverkningar uppträdde hos 1,4 procent i vardera gruppen. Renala biverkningar, inkluderande hypertoni, perifera ödem och njursvikt uppträdde hos 24,3 procent i celecoxibgruppen, och hos 30,8 procent i kontrollgruppen (skillnaden ej statistiskt säkerställd) [4].

I en annan stor prospektiv randomiserad studie jämfördes rofecoxib 50 mg/dag med naproxen 1 000 mg/dag hos 8 076 patienter med RA [VIGOR-studien; 2]. I denna studie uteslöts patienter som behandlades med lågdos-ASA. Medianvärdet för behandlingstiden var 9 månader. Incidensen av magsårskomplikationer plus symtomgivande magsår var lägst i rofecoxibgruppen (2,1 mot 4,5 fall per 100 patientår;  $p < 0,001$ ). Den absoluta riskreduktionen på 2,4 innebär att man behöver behandla 42 patienter under ett år för att undvika ett kliniskt diagnostiserat magsår. Även incidensen av det sammanlagda utfallet av ulcuskomplikationer var lägre i rofecoxibgruppen (0,6 mot 1,4 per 100 patientår;  $p = 0,005$ ). Den absoluta reduktionen blev 0,8 per 100 patientår, vilket innebär att 125 patienter måste behandlas under ett år för att spara ett fall av komplicerat magsår.

Vad som inte framgår i den publicerade rapporten är att det totala antalet allvarliga händelser var signifikant högre i rofecoxibgruppen [55; se ovan]. Särskilt noterades en ökning av antalet fall av hjärtinfarkt [2] och andra tromboemboliska komplikationer, se nedan. Incidensen av övre eller nedre gastrointestinala blödningar var 1,15 per 100 patientår vid behandling med rofecoxib, och 3,0 per 100 patientår med naproxen [75].

#### *c) Epidemiologiska studier av magsår eller akut magblödning*

I en observationsstudie fick 8 547 oklart utvalda patienter med reumatoid artrit, artros eller fibromyalgi rapportera sin läkemedelsanvändning och eventuell uppkomst av magsår under 6 månader. Cirka 95 procent av rapporterna om magsår kunde valideras från journaluppgifter men det är oklart efter vilka kriterier. Man fann att 42 procent av patienterna förutom NSAID använde medel mot magsår. Samtidig användning av protonpumpshämmare, men inte andra magsårsmedel, var kopplat till högre risk för magsår oavsett om patienterna använde selektiva eller oselektiva COX-hämmare. Användning av selektiva COX-2-hämmare (celecoxib eller rofecoxib) var kopplat till lägre risk för magsår jämfört med användning av oselektiva COX-hämmare oavsett bruk av protonpumpshämmare [64].

I en retrospektiv observationsstudie från Canada jämfördes uppgifter om utköpta läkemedel med uppgifter om vård på sjukhus för akut blödning från övre delen av mag-tarmkanalen. Jämfört med patienter som fick oselektiva NSAID hade coxibbehandlade patienter tyngre sjukdomsbelastning mått som bl a vardagar på sjukhem, tidigare användning av slemhinneskyddande läkemedel, samt pågående behandling med antikoagulantia och kortikosteroider. Alla oselektiva NSAID behandlades som en grupp, förutom kombinationen diklofenak plus misoprostol som studerades separat. Andelen användare av protonpumpshämmare var 8 procent bland dem som fick oselektiva NSAID, 8 procent bland dem som fick diklofenak plus misoprostol, 22 procent i rofecoxibgruppen, 20 procent i celecoxibgruppen och 6 procent i en kontrollgrupp utan recept på NSAID under studieperioden. Risken för akut gastrointestinal blödning som krävde sjukhusvård var signifikant lägre bland de patienter som hade fått recept på coxiber. Jämfört med kontrollgruppen utan NSAID, så beräknades den relativa risken för magblödning till 4,0 hos patienter som använde oselektiva NSAID, till 3,0 i gruppen som fick diklofenak plus misoprostol, till 1,9 i rofecoxibgruppen men var oförändrad i celecoxibgruppen (relativ risk 1,0). Patienter som samtidigt behandlades med medel mot magsår hade högre incidens av magblödning än övriga i respektive behandlingsgrupp [29].

#### **Andra biverkningar från mag-tarmkanalen**

Symtom från mag-tarmkanalen (sur mage, buksmärtor etc) har rapporterats i lägre utsträckning med celecoxib än med aktiva kontroller i flera studier. Enligt en metaanalys var andelen behandlingsavbrott för någon gastrointestinal biverkan högre med celecoxib än med placebo, men cirka 45 procent lägre än med aktiv kontroll. Minskning sågs separat för symtomen buksmärta respektive dyspepsi, men inte för diarré, illamående eller kräkningar [10].

Förekomst av buksmärtor, diarré, sveda i magen, gasbildning och illamående var vanligare vid behandling med rofecoxib än med placebo, men något mindre vanligt jämfört med naproxen, ibuprofen eller diklofenak [73,74]. Incidensen ökade med stigande doser av rofecoxib i intervallet 12,5 till 50 mg per

dag [73]. Den kumulativa incidensen av magbesvär var något lägre med rofecoxib än med aktiv kontroll (23,5 procent mot 25,5 procent) under de första 6 behandlingsmånaderna, men därefter sågs ingen skillnad [26].

#### **Effekter på trombocytfunktion och blödningstid**

Ingen påtaglig effekt på trombocyttaggregation eller blödningstid har konstaterats hos de patienter som fått celecoxib eller rofecoxib i höga, upprepade doser i korttidsstudier [68,74,75] eller i samband med kirurgiska ingrepp [41,44,46].

Kliniskt betydelsefulla sänkningar av hemoglobinvärdet har varit mindre vanligt med celecoxib än med andra NSAID [69], och inte vanligare vid behandling med rofecoxib än med placebo [74]. Det talar för mindre risk för blodförluster från mag-tarmkanalen.

#### **Kardiovaskulära biverkningar**

I VIGOR-studien var incidensen av hjärtinfarkt högre bland de rofecoxibbehandlade (0,4 procent mot 0,1 procent) [2]. Incidensen av allvarliga tromboemboliska komplikationer var 1,67 fall per 100 patientår i rofecoxibgruppen jämfört med 0,70 i naproxengruppen [55]. Det innebär att om 101 patienter behandlas med rofecoxib under ett år så kommer ytterligare en att få en tromboembolisk komplikation, jämfört med naproxenbehandlade.

I CLASS-studien med celecoxib sågs inte någon ökad risk för hjärtinfarkt eller andra konsekvenser av ökad tromboembolism [56,69].

I en retrospektiv kohortstudie, baserad på förskrivningsdata och diagnosregister, av amerikanska patienter i åldrarna 50–84 år fann man 70 procent ökad förekomst av hjärtinfarkt eller död i koronarsjukdom hos patienter som tog rofecoxib i doser över 25 mg dagligen (incidenskvot 1,70, med 95 procent konfidensintervall 0,98–2,95). Risken var störst hos nya användare (93 procent vanligare, incidenskvot 1,09–2,95). Däremot sågs ingen ökad incidens med rofecoxib i dosen 25 mg eller lägre, och ingen ökad risk med celecoxib, ibuprofen eller naproxen [42].

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på blodtrycket har kunnat konstateras på gruppnivå i kliniska studier av coxiber [18,74]. Det finns emellertid rapporter om att enstaka patienter som behandlats med coxiber har fått betydande öknings av blodtrycket [18,58].

#### **Effekter på njurarna**

Liksom andra NSAID kan coxiber inverka negativt på njurarnas funktion [3,40,47,49,53,62]. Vätskeretention, ödem och ökat blodtryck har observerats i kliniska studier [1,9,23,68]. För rofecoxib är effekten tydligt dosberoende [74].

#### **Effekt på patienter med astma**

Experimentella studier talar för att selektiva COX-2-hämmare skulle kunna vara säkrare än oselektiva COX-hämmare hos patienter med intolerans för ASA/NSAID [8]. Stöd för detta finns i fallbeskrivningar [t ex 14]. Tills vidare kan coxiberna dock inte rekommenderas till denna patientgrupp. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner förekommer.

#### **Effekt på benbildning och benläkning**

I djurförsök har COX-2 visats vara betydelsefullt för benbildning och benläkning [51]. Det är ännu oklart vilken betydelse detta har för människa.

#### **Effekt på fertilitet och fosterutveckling**

Liksom andra NSAID kan coxiber påverka ägglossning och implantation av det befruktade ägget och därmed minska fertiliteten [23]. Fallrapporter talar för att NSAID kan ge övergående nedsatt fertilitet hos människa [se t ex 33,38,61]. Coxiber förväntas liksom andra NSAID kunna ha ogynnsamma effekter under graviditetens sista trimester [68,75].

Celecoxib har givit missbildningar i djurstudier och ska därför undvikas under hela graviditeten [68,69]. För rofecoxib finns inga rapporter om missbildningar på djur, men den kliniska erfarenheten från människa är ännu begränsad [74,75].

### **Risk för interaktion mellan coxiber och andra läkemedel**

För både celecoxib och rofecoxib gäller att ökad antikoagulationseffekt (INR-värde) har uppträtt hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin, trots att man i försök med friska försökspersoner sett liten eller ringa farmakokinetisk interaktion. För mer utförlig information hänvisas till produktresuméerna för respektive preparat [68,75].

## **Kostnader och kostnadseffektivitet**

Samhällets kostnader för behandling av biverkningar orsakade av NSAID-användning är höga [35]. Förhoppningen vid utvecklandet av coxiber var att den minskade risken för mag-tarmkomplikationer skulle kunna innebära att dessa preparat skulle bli mer kostnadseffektiva. De hittills publicerade utvärderingarna av kostnadseffektiviteten för coxiber, jämfört med traditionella NSAID, baseras huvudsakligen på data som erhållits från läkemedelsföretagen. Vid beräkningarna har man endast tagit hänsyn till gastrointestinala biverkningar och inte till andra faktorer som kan vara av betydelse, exempelvis kardiovaskulära komplikationer som visat sig vanligare vid behandling med rofecoxib jämfört med naproxen.

Oberoende beräkningar av kostnadseffektiviteten hos coxiber genomförda vid NICE (National Institute for Clinical Excellence) respektive CCOHTA (The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment) visar ett annorlunda resultat än tidigare publicerade analyser.

NICE har med utgångspunkt från data från läkemedelsföretag beräknat coxibernas merkostnad per undviken gastrointestinal händelse till mellan 3 500 och 10 800 pund (motsvarar 50 000–160 000 SEK). Vidare beräknades kostnaden per vunnet levnadsår till mellan 6 800 och 15 600 pund (cirka 100 000–235 000 SEK). Kostnaderna visade sig dock vara klart lägre för högriskpatienter [72].

CCOHTA har utifrån data från långtidsstudier (CLASS, VIGOR) simulerat kostnader och effekter under en femårsperiod för patienter med artros respektive RA. Kostnader för kardiovaskulära biverkningar (hjärtinfarkt) har även tagits med. Kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för en genomsnittlig patient beräknades överstiga 200 000 kanadensiska dollar (cirka 1,2 miljoner SEK). Subgruppsanalys baserad på ålder visade dock att kostnaden per vunnet QALY understeg 50 000 kanadensiska dollar för patienter i åldersgruppen 76–81 år som inte hade några andra samtida riskfaktorer. Detta var den enda subgrupp som man från CCOHTA:s sida uppfattade skulle vara kostnadseffektiv att behandla med coxiber [27].

I tre modellstudier har kostnadseffektiviteten för behandling med rofecoxib vid artros jämförts med behandling med andra NSAID [30,34,39]. Tidsperioden var 1 år och endast direkta kostnader inkluderades. Antalet gastroenterologiska komplikationer som undvikits utgjorde primärt effektmått. Resultaten varierade mellan kostnadsbesparingar och en marginalkostnad om 43 000 SEK per undviken händelse.

I fem modellstudier jämfördes kostnadseffektiviteten vid behandling med celecoxib med behandling med traditionella NSAID för patienter med artros eller reumatoid artrit [5,20,54,65,66]. Tre av studierna baserades på The Arthritis Cost Consequence Evaluation System (ACCES). Deras resultat visade en kostnadsbesparing eller en låg kostnadsökning. Kostnaden per undviken gastroenterologisk komplikation eller kostnad per vunnet levnadsår var låg i de fall dessa mått beräknats.

I en amerikansk randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie jämfördes den smärtstillande effekten av rofecoxib med paracetamol respektive med placebo före käkkirurgisk operation [24]. Totalt inkluderades 143 för övrigt friska patienter planerade för operation. Resultaten visade att behandling med rofecoxib gav en bättre smärtstillande effekt till en marginalkostnad om 150 SEK per patient jämfört med placebo och till en marginalkostnad om 273 SEK jämfört med behandling med paracetamol.

## **Sjukvårdens struktur och organisation**

NSAID förskrivs ofta i sjuk- och tandvården och en förändring av praxis kan få stora ekonomiska konsekvenser. Införande av coxiber i stället för traditionella NSAID skulle kunna minska behovet av

sjukvård pga färre gastrointestinala komplikationer. En samtidig ökning av kardiovaskulära komplikationer kan dock inte uteslutas. Så länge det saknas belägg för att en ökad användning av coxiber faktiskt minskar det totala antalet behandlingskrävande komplikationer, är det för tidigt att bedöma om och på vilket sätt dessa nya läkemedel kommer att påverka sjukvårdens struktur.

## **Etiska aspekter**

Så länge kunskapen om de nya medlens egenskaper är ofullständig bör de patienter som blir föremål för behandling informeras om fördelar och potentiella risker med behandlingen, samt om den osäkerhet som finns om långtidseffekter. Ett område som ännu inte är klarlagt är den eventuella risken för fosterskador om modern intagit coxiber tidigt i graviditeten. Coxiber bör inte ges till kvinnor som är gravida eller önskar en graviditet.

## **Utbredning i Sverige**

Förskrivning av coxiber sker överallt där traditionella NSAID skrivs ut till patienter med RA, artros eller ospecificerad ledvärk, dvs till stor del i primärvården samt inom ortopedi och reumatologi.

## **Pågående forskning**

För närvarande pågår ett stort antal kliniska och epidemiologiska utvärderingsstudier avseende riskerna för kardiovaskulära biverkningar av coxiber. Nya indikationsområden för coxiber undersöks [21]. Exempel på sådana områden är fördröjning av demens och förebyggande av tumörer. I USA har celecoxib redan godkänts för behandling av kolorektala polyper hos patienter med ärftlig sjukdom som tillägg till annan behandling [69].

## **Sakkunnig**

Docent Ellen Vinge, farmakologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

## **Granskare**

Överläkare Ingemar Andersson, rehabiliteringskliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad.

Professor Stefan Lohmander, ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

Docent Per Nilsson, Läkemedelsverket.

## **Synpunkter på manus har lämnats av:**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Pharmacia Sverige AB



## Referenser

1. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JK, Zhao WW, Yu SS, Woods EM et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74(11):1095-105.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas B, Day R et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
3. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001;21(1):1-15. Review.
4. 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(26):2104-10.
5. Chancellor JV, Hunsche E, de Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of celecoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2001;19 Suppl 1:59-75.
6. Chang DJ, Fricke Jr J, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001;23(9):1446-55.
7. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB, McAvoy M, Mockoviak SH et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002;24(4):490-503.
8. Dahlén B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(2):142.
9. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160(12):1781-7.
10. 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(7365):619. Review.
11. Dieppe J, Chard J, Faulkner A, Lohmander S. Osteoarthritis. In: *Clinical Evidence*, Issue 2, BMJ Publishing Group, December 1999.
12. Eccles M, Fremantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 1998;317(7157):526-30.
13. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354(9196):2106-11.
14. Garcia-Rodriguez RM, Hinojosa M, Camacho-Garrido E, Berges Gimeno P, Martin Garcia C. Celecoxib, safe in NSAID intolerance. *Allergy* 2002;57(11):1085-6.
15. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003685. Review.
16. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ for the VACT Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287(1):64-71.
17. Goldkind L. Medical Officer's Gastroenterology Advisory Committee Briefing Document. Division of Anti-Inflammatory, Analgesic and Ophthalmologic Drug Products:HFD-550, February 7, 2001, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_05\\_gi.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_05_gi.pdf)
18. Graves JW, Hunder IA. Worsening of hypertension of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *J Clin Hypertens* 2000;2:396-398.
19. Götzsche PC. Bias in double-blind trials (Thesis). *Dan Med Bull* 1990;37:329-336.
20. Haglund U, Svarvar P. The Swedish ACCES model: predicting the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39 Suppl 2:51-6.
21. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353(9149):307-14.
22. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2093-9.

- Review.
23. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2–10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(2):367-75. Review.
  24. Issioui T, Klein KW, White PF, Watcha MF, Skrivanek GD, Jones SB et al. Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology* 2002;97(4):931-7.
  25. Laine L, Harper S, Simon T, Bathe R, Johanson J, Schwarz H et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;117(4):776-83.
  26. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282(20):1929-33.
  27. Maetzel A, Krahn M, Naglie E. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology report no 23.
  28. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999;21(10):1653-63.
  29. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325(7365):624.
  30. Marshall JK, Pellissier JM, Attard CL, Kong SX, Marentette MA. Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis: Ontario Ministry of Health perspective. *Pharmacoeconomics* 2001;19(10):1039-49.
  31. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):11-8.
  32. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Lauge Nielsen G et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):173-81.
  33. Mendonca LL, Kamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(8):880-2.
  34. Moore RA, Phillips CJ, Pellissier JM, Kong SX. Health economic comparisons of rofecoxib versus conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics* 2001;4:1-17.
  35. Moore RA. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy--the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41 Supp 1:7-15; discussion 35-42.
  36. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999;21(6):943-53.
  37. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):504-8.
  38. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;358(9290):1287-8.
  39. Pellissier JM, Straus WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *Clin Ther* 2001;23(7):1061-79. Review.
  40. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):937-40.
  41. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88(1):72-7.
  42. 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(9339):1071-3.
  43. Reicin A, Brown J, Jove M, deAndrade JR, Bourne M, Krupa D et al. Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 2001;30(1):40-8.

44. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91(5):1221-5.
45. Reuben SS, Bhojkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94(1):55-9.
46. Reuben SS, Fingerroth R, Krushell R, Maciolek H. Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002;17(1):26-31.
47. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(1):76-84.
48. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
49. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(1):50-61.
50. 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: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
51. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):963-76.
52. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(20):1921-8.
53. Stubanus M, Riegger GA, Kammerl MC, Fischereeder M, Krämer BK. Renal side-effects of cyclo-oxygenase-type-2 inhibitor use. *Lancet* 2000;355(9205):753.
54. Svarvar P, Aly A. Use of the ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39 Suppl 2:43-50.
55. Targum SL, NDA 21-042, S-007, Rofecoxib, Cardiovascular Safety Review. FDA, February 1, 2001. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf)
56. Throckmorton DC. Memorandum: Comparative safety of celecoxib, diclofenac and ibuprofen. 01/05/01, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_07.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_07.pdf)
57. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger Jr WH, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging (Milano)* 2001;13(2):112-21.
58. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-63
59. Villalba ML. Section I: Overall safety. In *Advisory Committee Briefing Document, NDA 21-042, s007 – VIOXX Gastrointestinal Safety, February 8, 2001*. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_03\\_med.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.pdf)
60. Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 2001;23(2):213-27.
61. Vinge E. NSAID. I: Workshop. *Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Läkemedelsverket och Statens Legemiddelkontroll 1999;3:71-99.
62. Vinge E, Yue QY. Vioxx kan ge akut njursvikt. *Information från Läkemedelsverket* 2000;4:85-87.
63. Witter J. Celebrex Capsules (celecoxib), NDA 20-998/S-009. Medical Officer Review. September 20, 2000. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_03\\_med.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf)
64. Wolfe F, Anderson J, Burke TA, Arguelles LM, Pettitt D. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002;29(3):467-73.
65. You JH, Lee KK, Chan TY, Lau WH, Chan FK. Arthritis treatment in Hong Kong - cost analysis of celecoxib versus conventional NSAIDs, with or without gastroprotective agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(12):2089-96.
66. Zabinski RA, Burke TA, Johnson J, Lavoie F, Fitzsimon C, Tretiak R et al. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2001;19 Suppl 1:49-58.
67. Celebra, Läkemedelsmonografi, *Information från Läkemedelsverket* 2000;2:27-29 (även på [www.mpa.se](http://www.mpa.se)). Läkemedelsverket.

68. Celebra, produktresumé, [www.mpa.se](http://www.mpa.se). Läkemedelsverket.
69. Celebrex, G.D.Searle & Co., revised label 6/7/02, <http://www.fda.gov>. U.S. Food and Drug Administration.
70. Coxiber – Kunskapsunderlag som stöd för beslut om prioriteringar (Remissversion). Socialstyrelsen.
71. Svensk Läkemedelsstatistik 98. Apoteket AB.
72. The clinical effectiveness and cost effectiveness of celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac (cox-II inhibitors) for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The National Institute for Clinical Excellence. 2000.
73. Vioxx, läkemedelsmonografi, Information från Läkemedelsverket 2000;1:53-55 (även på [www.mpa.se](http://www.mpa.se) ). Läkemedelsverket.
74. Vioxx, Merck & Co, Inc., USA, revised label 4/11/02, [www.fda.gov](http://www.fda.gov). U.S. Food and Drug Administration.
75. Vioxx, produktresumé, [www.mpa.se](http://www.mpa.se). Läkemedelsverket