

COX-2-hämmare är lika och olika – en replik

I ett debattinlägg i Läkartidningen 38/00 (sidorna 4181-2) skriver Andreas Aly (fram till juli 2000 anställd hos Searle som marknadsför celecoxib) om COX-2-hämmares potentiella likheter och olikheter. Han ifrågasätter om de renala/vaskulära effekterna av substanserna är andra än rent mekanismbaserade, dvs sekundära till hämning av COX-2-enzymet.

Om mekanismbaserade renala effekter av COX-2-hämmare

COX-2-hämmare, såsom rofecoxib och celecoxib, innebär ett värdefullt tillskott för patienter med artros och andra smärttillstånd. Fördelen med dessa substanser, i jämförelse med icke-selektiva NSAID, är en överlägsen gastrointestinal säkerhetsprofil.

Detta har nu definitivt visats i stora studier avseende gastrointestinal säkerhet för både rofecoxib och celecoxib jämfört med traditionella NSAID [1, 2].

När det gäller njuren är det annorlunda. COX-2 uttrycks normalt hos människa i t ex njurens kärlbädd (inklusive afferenta arterioler), i njurens medullära interstitiella celler och i macula densa [3]. Man kan således förvänta sig att en COX-2-hämmare i terapeutiska doser har renala effekter. Detta illustreras bäst hos saltfattiga individer, hos vilka renal perfusion är som mest beroende av lokal prostaglandinsyntes.

I en studie av Rossat och medarbetare [4] visades att celecoxib orsakade övergående minskningar i glomerulär filtrationshastighet, akut natriumretention och akut minskad urinutsöndring. Detsamma sågs i kontrollgruppen som behandlades med naproxen. Liknande resultat har visats med andra icke-selektiva NSAID och med rofecoxib [5]. Dessa resultat indikerar att COX-2-hämmare har dosrelaterade mekanismbaserade renala effekter motsvarande dem som traditionella NSAID har.

Missledande föreslå skillnader

Att föreslå skillnader mellan COX-2-hämmare avseende dosrelaterade mekanismbaserade renala/vaskulära effekter är missledande och kan potentiellt ge upphov till en falsk känsla av säkerhet. Förekomsten av meningsfulla skillnader bland icke-selektiva NSAID [6] och för COX-2-hämmare i detta avseende har inte visats, och finns inte an-

givna i någon av myndigheterna godkänd produktresumé.

Via Freedom of Information Act har man i USA tillgång till uppgifter kring de biverkningar som rapporterats till FDA. Dessa data indikerar att förekomsten av njursvikt/nedsatt njurfunktion är jämförbar för rofecoxib och celecoxib. I en översiktsartikel angående renal säkerhet och tolerans för celecoxib skriver Whelton och medarbetare [7] att »i de nordamerikanska kontrollerade artrosstudierna var incidensen av renala biverkningar jämförbara i celecoxib- och traditionella NSAID-grupperna och båda var signifikant högre än i placebogruppen».

Vidare var incidensen av perifer ödem signifikant högre i både celecoxib- och NSAID-grupperna än i placebogruppen, och den procentuella andelen av patienter som påbörjade antihypertensiv behandling efter celecoxib och naproxen var något högre (signifikant) än efter placebo.

NSAID och hjärtinfarkter

Vad gäller incidensen allvarliga kardiovaskulära komplikationer har inga definitiva skillnader visats mellan rofecoxib och celecoxib. Förekomsten av hypotoni och ödem vid behandling tenderar att vara övergående, väl tolererad och kvalitativt lika som för icke-selektiva NSAID.

I två separata stora kliniska studier avseende gastrointestinal säkerhet var den faktiska förekomsten av hjärtinfarkter 0,4 procent hos RA-patienter behandlade med rofecoxib (data rapporterade upp till 13 månader) [1], och 0,3 procent för artros/RA-patienter på celecoxib (data rapporterade upp till 6 månader) [2]. I artrosstudier (fas II och III) avseende rofecoxib var den årliga incidensen av hjärtinfarkt 1,4 procent i placebogruppen, 0,6 procent i rofecoxib-gruppen och 0,5 procent för patienter som behandlats med jämförda NSAID [8].

Sammanfattning

Det finns inga belägg för att de viktiga fördelar som visats för COX-2-hämmare avseende gastrointestinal säkerhet (i jämförelse med icke-selektiva NSAID) kan överföras till njuren. Hitills tillgängliga resultat tyder på att effektmässigt jämförbara doser av cele-

coxib och rofecoxib har renala och kardiovaskulära effekter motsvarande de effekter som man ser för icke-selektiva NSAID. Att påstå något annat gagnar inte patientens intressen.

Ett värdefullt alternativ

Till sist vill vi åter framhålla att COX-2-hämmare erbjuder ett värdefullt behandlingsalternativ för många patienter. Idag finns inga vetenskapliga belägg för att rofecoxib och celecoxib skiljer sig från traditionella NSAID när det gäller renala och kardiovaskulära effekter. Dock håller vi med Andreas Aly om att COX-2-hämmare kan vara lika och olika i andra avseenden. Diskussioner kring detta ämne bör dock baseras på resultat från väl upplagda, kontrollerade, kliniska prövningar och inte på spekulationer.

Gunilla Eneroth

Director, Medical & Scientific Affairs, Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Referenser

1. Bombardier C, Loren L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. A double-blind comparison of rofecoxib and naproxen on the incidence of clinically important upper gastrointestinal events. *N Engl J Med* 2000; in press.
2. 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.
3. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Gaiad A. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS letters* 1999; 457: 465-77.
4. 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: 76-83.
5. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Laurence J, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Int Med* 2000; 133: 1-9.
6. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107 (6A): 65-79S.
7. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000; 7: 159-75.
8. Daniels B, Seidenberg B. Cardiovascular safety profile of rofecoxib in controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999; 42 suppl: 143.