

Reflexioner om COX, Vioxx och Relifex:

Selektiv COX-2-hämning ger ökad kardiovaskulär risk

MSDs beslut att med omedelbar verkan dra in Vioxx är en av de mest omfattande läkemedelsindragningarna som hittills förekommit. I inlägget ges en bakgrund till coxibernas tillkomst, verkningsmekanismer, fördelar men också nackdelar i form av biverkningar. Slutsatsen är att det idag finns fullgoda alternativ om man vill använda ett effektivt antiinflammatoriskt medel och samtidigt minimera risken för gastrointestinala blödningar och ulkus.

THOMAS HEDNER

professor i klinisk farmakologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg

ARNE MELANDER

professor i läkemedelsepidemiologi, Lunds universitet (UMAS), Malmö; chef för Stiftelsen NEPI, Malmö och Stockholm

arne.melander@nepi.se

Den 30 september meddelade MSD att den selektiva COX-2-hämmaren rofecoxib (Vioxx), som funnits på den svenska marknaden sedan 1999, dragits in med omedelbar verkan från alla marknader [1]. Det är en av de mest omfattande indragningar av ett läkemedel som hittills förekommit. Orsaken var att en prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad treårsstudie, APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), som omfattade 2 600 patienter med polyper i tjocktarmen, visade att risken för hjärtinfarkt och stroke var nästan fördubblad hos de Vioxx-behandlade patienterna. Riskökningen blev tydlig efter drygt 18 månaders behandling, och den absoluta riskökningen efter tre år var cirka 1 procent [2].

Händelsen har nyligen kommenterats i Läkartidningen av SFAM-representanterna Håkanson och Rosenberg [3], som framhöll att en mindre aggressiv marknadsföring och större lyhördhet för kritiska röster avseende nya läkemedel kunde ha begränsat problemet. Vi delar denna uppfattning och vill göra ytterligare några konstateranden. Först några ord om historiken.

Bakgrund

De selektiva COX-2-hämmarna (coxiberna) utvecklades i slutet av 1990-talet i det lovvärda syftet att få fram antiinflammatoriska läkemedel med minskad risk för gastrointestinala sår och blöd-

ningar. De nådde snabbt en omfattande förskrivning till artros-/artritpatienter med hög risk för gastrointestinala biverkningar, och de sågs initialt som ett värdefullt bidrag till den antiinflammatoriska terapiarsenalen. Flera stora morbiditetsstudier avseende mag-tarmblödningar, ulkus och perforationer gav emellertid inte entydiga resultat, och kritiska röster över coxibernas nytta/riskprofil höjdes [4].

Inskränkt coxibanvändning förordas

Sedan rofecoxib (Vioxx) och celecoxib (Celebra) lanserats för behandling av reumatoid artrit (RA), osteoartrit (OA), giktsmärtor, dysmenorré och annan smärta, har även andra coxiber tillkommit såsom etoricoxib (Arcoxia), parecoxib (Dynastat) och valdecoxib (Bextra). Läkemedelsverket menar att det inte i nuläget går att säkert avgöra om samtliga medför samma typ av risk som Vioxx [2, 5]. Därför rekommenderar man att, innan ytterligare data föreligger, patienter som behandlas med dessa närbesläktade läkemedel tillsvidare bör avstå från kontinuerlig långtidsbehandling [1].

Även den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA har, liksom den amerikanska FDA, gått igenom coxibernas biverkningar. EMEA konkluderade i sin utvärdering [5] att coxiber är associerade med en dosberoende risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar även om risken är lägre än med icke-selektiva COX-hämmare (NSAID).

Såväl kliniska som epidemiologiska studier visade att risken för uppkomst av hypertoni och därmed även risken för kardiovaskulära komplikationer var högre med rofecoxib och celecoxib än med placebo eller NSAID (diklofenak, ibuprofen eller naproxen). Otillräckligt dataunderlag gjorde att man inte ansåg

sig kunna utesluta ökad risk med andra coxiber.

NSAID

Utvecklingen av NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) startade formellt på 1950-talet med introduktionen av fenybutazon (Butazolidin) och dess metabolit oxifen(yl)butazon (Tanderil), vars antiinflammatoriska verkan inte berodde på en (kortiko)steroideffekt. Den första industriellt framtagna NSAID tillkom dock redan 1899 i och med acetylsalicylsyra (Aspirin; ASA), som i sin tur byggde på salicylsyra, erhållen från naturprodukten salicin som utvinns ur den vita sälgen (*Salix alba*). Numera finns en lång rad olika NSAID att tillgå i kliniken, inklusive propionsyraderivat (t ex ibuprofen och naproxen), ättiksyra-derivat (t ex indometacin och diklofenak) och oxikamer (t ex piroxikam).

Mekanismerna kartlagda på 1970-talet

På 1970-talet kartlade John Vane, Sune Bergström och Bengt Samuelsson hur NSAID, inklusive ASA, verkar genom att hämma COX (cyklooxygenas), en central länk i synteskedjan från arakidonsyra via olika prekursorer till tromboxan och prostaglandiner. Härigenom fick man också förklaringar till NSAIDs positiva och negativa effekter såsom analgesi, antiinflammation, hämning av trombocytaggregation och därmed

... *men för detta kan vi få betala dyrt i form av ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, som illustrerats av Vioxx-händelsen. Den undran som inställer sig är: Varför insåg vi inom den medicinska professionen inte detta på ett mycket tidigare stadium?*



Foto: IBL

Rekommendationen bör vara att välja det antiinflammatoriska medel som har låg risk för såväl gastrointestinala som kardiovaskulära komplikationer.

minskad blodproppsrisk men också ökad blödningsbenägenhet, mag-tarmsår, nedsatt njurfunktion, vätskeretention, blodtrycksförhöjning och (förvärrad) hjärtsvikt.

Vi fick även en förklaring på »the aspirin paradox«, alltså varför en liten dos ASA är antitrombotiskt effektivare än en stor dos: Jämvikten mellan pro- och antitrombotisk aktivitet upprätthålls bl a av balansen mellan protrombotiskt tromboxan från trombocyterna och antitrombotiskt prostacyklin från endotelcellerna. ASA är en irreversibel hämmare av COX, och därför krävs en nysyntes av COX för att återställa den förlorade COX-aktiviteten.

Detta kan inte trombocyterna genomföra eftersom de saknar DNA, men det kan däremot endotelcellerna. Den lilla ASA-dosen räcker för att slå ut tromboxansyntesen och hålla den nere i ett eller ett par dygn, samtidigt som endotelcellerna kan börja nyttillverka COX och därmed återställa prostacyklin inom ett par timmar. Vid högre ASA-dos blir emellertid även hämningen av endotel-COX mer uttalad och därmed bristen på prostacyklin långvarigare.

Olika COX-varianter påvisade

Nästa steg i kunskapsutvecklingen kom med insikten att COX finns i ett par varianter, COX-1, COX-2 (och sannolikt även COX-3). Enligt nuvarande kunskapsbas är COX-1 ansvarigt för tillgången på tromboxan och på prostaglandin E, som skyddar magsäcken mot den av parietalcellerna producerade magsyran. COX-2 är ansvarigt för tillgången på prostacyklin och andra prostaglandi-

ner som dels gynnar kärlvidgning och salt- och vattenutsöndring, dels medierar vissa inflammatoriska processer.

Hämning av COX-1 ger därför trombocythämning och minskad trombosrisk men också ökad risk för (mag)blödningar och ulkus. Hämning av COX-2 har anti-inflammatorisk och analgetisk effekt men motverkar också kärlvidgning och salt- och vattenutsöndring. NSAID är icke-selektiva COX-hämmare, dvs hämmar både COX-1 och COX-2, medan coxiberna mera selektivt hämmar COX-2. Detta innebär att både NSAID och coxiber är antiinflammatoriska och smärtlindrande och att båda motverkar kärlvidgning och minskar salt- och vattenutsöndring. Skillnaden mellan dem är att NSAID genom COX-1-hämningen ökar risken för mag-tarmsår och magblödningar men också minskar tromboxansyntesen, vilket kan vara – och i fallet lågdos-ASA bevisligen är – gynnsamt ur hjärt-kärlsynvinkel.

Protrombotisk risk med coxiber?

Den förmodade fördelen med coxiberna är alltså att de är snällare mot magen, men för detta kan vi få betala dyrt i form av ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, som illustrerats av Vioxx-händelsen. Den undran som inställer sig är: Varför insåg vi inom den medicinska professionen inte detta på ett mycket tidigare stadium? Vi borde ha tänkt på följande möjlighet: Om ett visst enzym (i det här fallet COX-2) hindras från att omvandla sitt substrat (i det här fallet arakidonsyra), så omvandlas substratet i stället av alternativenzymet (i det här fallet COX-1) som därigenom får mer substrat att omvandla (i det här fallet till tromboxan).

Det är alltså ett rimligt antagande att selektiv COX-2-hämning inte bara lämnar tromboxansyntesen opåverkad utan till och med kan medföra en ökad produktion av tromboxan. I förening med COX-2-hämningen av prostacyklin torde detta öka risken för tromboembolisk hjärt-kärlsjukdom.

Dokumentation av komplikationsgrad

Nyligen har olika strategier vid behandling med antiinflammatoriska läkemedel jämförts baserat på Cochrane-databasen och andra oberoende källor [6]. Man jämförde olika terapialternativ mot bakgrund av följande parametrar: reduktion av allvarliga gastrointestinala komplikationer, symtomatiska ulcera och allvarliga kardiovaskulära komplikationer, respektive uppkomst av njurkomplikationer och död samt förbättring av livskvalitet [6].

Jämförelsen omfattade:

1. H₂-receptorantagonister + NSAID
2. Protonpumpshämmare + NSAID

3. Misoprostol + NSAID
4. COX-2-selektiva medel, dvs coxiber
5. NSAID med en viss övervikt för COX-2.

Man fann att COX-1/COX-2-hämmare med en liten övervikt av COX-2-effekt, såsom meloxicam (Mobic) och nabumeton (Relifex), samt »klassiska« NSAID i kombination med misoprostol eller protonpumpshämmare kunde minska risken för symtomatiska ulcera [6].

Det finns alltså fullgoda alternativ om man vill använda ett effektivt antiinflammatoriskt medel och samtidigt vill minimera risken för mag-tarmblödningar och ulkus. Detta kan dessutom åstadkommas utan den ökade hjärt-kärlrisk och de höga kostnader som coxiberna medför. En observationsstudie från Saskatchewan tyder till och med på att nabumeton har en betydligt lägre mortalitet än »klassiska« NSAID [7].

Slutsats

I dagsläget är det sålunda motiverat att se över valet av antiinflammatoriska läkemedel på rekommendationslistorna och i första hand välja kända väldokumenterade medel med låg risk för såväl gastrointestinala som kardiovaskulära komplikationer. Vi har tidigare framhållit att nabumeton, som dessutom har ett lågt pris, utgör ett alternativ inte bara till coxiberna utan även till de många mindre väldokumenterade NSAID som fortfarande finns kvar på många av landets rekommendationslistor. En översikt av nabumetons effekt och säkerhet har nyligen publicerats [8].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Beermann B. Pressmeddelande 040930 Läkemedelsverket. Vioxx och Vioxx Akut dras från marknaden. www.mpa.se/press/press04/040930_vioxx.shtml
2. Läkemedelsverket Observanda 041001. Mer om Vioxx och andra NSAID-läkemedel. www.mpa.se/observanda/obs04/041001_vioxx_nsaid.shtml
3. Håkanson J, Rosenberg P. Fallet Vioxx måste stämma till eftertanke. Läkartidningen 2004;101:0000-0.
4. Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-9.
5. Yue Qun-Ying. Biverkningsinformation Läkemedelsverket 040816. Ny bedömning av säkerheten för coxiber (COX-2 hämmare). www.mpa.se/biverkningar/biv04/040816_coxiber.shtml
6. Hooper L, Brown TJ, Elliott RA, Payne K, Roberts C, Symmonds D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2004;329:948-52
7. Ashworth NL, Peloso PM, Muhajarine N, Stang M. A population based historical cohort study of the mortality associated with nabumetone, Arthrotec®, diclofenac, and naproxen. J Rheumatol 2004;31:951-6.
8. Hedner T, Samuelsson O, Währborg P, Wadenvik H, Ung KA, Ekblom A. Nabumetone. Therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Drugs 2004;64:2315-43.