

Ny behandling mot smärta och feber vid reumatoid artrit och artros

De två första cyklooxygenas-2-hämmarna visar lovande resultat

Sammanfattat

- De två första selektiva hämmarna av cyklooxygenas-2, celecoxib och rofecoxib, introduceras nu i Sverige. Båda har likvärdig klinisk effekt som konventionella NSAID-preparat vid osteoartros. Samma gäller för celecoxib vid reumatoid artrit.
- Den väsentliga fördelen med celecoxib och rofecoxib förväntas vara en mindre risk för allvarliga gastrointestinala komplikationer.
- Kliniska studier har nyligen presenterats som visar att förväntningarna kan komma att infrias.

Ar 1899 introducerades acetylsalicylsyra (ASA), som snabbt blev otroligt populär. ASA blockerar prostaglandinbildning genom att hämma cyklooxygenas-1 (Cox-1) och Cox-2. Hundra år senare registrerades de två första selektiva hämmarna av Cox-2, celecoxib och rofecoxib, som minskar feber, smärta och inflammation.

Cox-1 och Cox-2

Cox-1 finns i bl a trombocyter, njurmärg och magslemhinna. År 1991 upptäcktes Cox-2 och bilden kompletterades [1]. Bildning av Cox-2 induceras, till skillnad från Cox-1, i celler vid inflammation. Cox-2 förekommer också i macula densa vid saltbrist.

Snart framfördes hypotesen dels att ASAs kliniska effekter kunde bero på hämning av Cox-2, dels att många biverkningar kunde bero på hämning av Cox-1. Selektiva Cox-2-hämmare förmodades kunna vara effektiva vid feber,

smärta och inflammation, framkalla färre allvarliga gastrointestinala biverkningar och minska risken för blödningar. De flesta NSAID-preparat, »non steroidal anti-inflammatory drugs», hämmar i klinisk dosering både Cox-1 och Cox-2.

Celecoxib och rofecoxib

Celecoxib har godkänts för behandling av osteoartros och reumatoid artrit, rofecoxib för behandling av osteoartros (Tabell I). Båda medlen har effekt vid feber och på vissa smärttillstånd.

Fokusering på osteoartros och reumatoid artrit är ändå befogad. Patienter med osteoartros och reumatoid artrit konsumerar ofta smärtstillande läkemedel regelbundet, och risken för NSAID-associerade gastrointestinala biverkningar ökar både med långvarigt bruk och med stigande ålder.

Selektivitet för Cox-2

Celecoxib och rofecoxib är i kliniskt avseende selektiva för Cox-2, med mycket ringa eller ingen effekt på Cox-1. Celecoxib är ca 350 gånger mer verksamt, rofecoxib ca 1 000 gånger mer verksamt mot Cox-2 in vitro. Terapeutiska doser påverkar inte blödningstiden.

Båda medlen har en likartad kemisk struktur och verkar genom att bindas till det aktiva centrumet för Cox-2.

Författare

ERNST OLIW

professor, specialist i klinisk farmakologi, Uppsala universitet

FRANK A WOLLHEIM

professor, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Cyklooxygenas-2-hämmare

Vilken betydelse har Cox-1 vid feber, smärta och inflammation?

Celecoxib och rofecoxib har jämförts med bl a ibuprofen, naproxen och andra oselectiva Cox-hämmare med avseende på effekt vid feber, osteoartros, reumatoid artrit och några smärttillstånd. Bilden är inte entydig, men påfallande ofta har de selektiva Cox-2-hämmarna visats inte skilja sig från de oselectiva.

Man kan undra om Cox-1 bidrar till smärta och inflammation i leder. Både Cox-1 och Cox-2 förekommer t ex i synovialmembran, men endast Cox-2 ökar vid inflammatoriska ledreaktioner. Cox-2 bidrar sannolikt till hyperalgesi vid inflammation, men betydelsen av Cox-1 är oklar. Djurförsök tyder nämligen på att selektiva hämmare av Cox-1 saknar smärtstillande effekt vid experimentell artrit. Däremot visar »knock out»-möss utan Cox-2 ett i stort sett nor-

Tabell I. Farmakologiska egenskaper hos celecoxib och rofecoxib.

Egenskap	Celecoxib	Rofecoxib
Cox-2-selektivitet in vitro	~375	~1 000
Godkända indikationer	Reumatoid artrit, osteoartros	osteoartros
Maximal engångsdos	200 mg	25 mg
Halveringstid	~11 timmar	~17 timmar
Dosering		
Osteoartros	200 mg × 1	12,5–25 mg × 1
Osteoartros	100–200 mg × 2	–
Reumatoid artrit	100–200 mg × 2	–

Se artikeln
på sidan 2968
i detta nummer.

malt inflammatoriskt svar vid många olika stimuli. Det kan därför vara för tidigt att räkna ut Cox-1 vid inflammation.

När det gäller feber finns det klara belägg för att Cox-2 är av störst betydelse. Selektiva Cox-2-hämmare sänker feber hos människa. Dessutom har man visat att möss med gendisruption av Cox-2 inte reagerar med feber på interleukin-1 β eller LPS, medan möss med disruption av genen för Cox-1 reagerar normalt.

Celecoxib vid osteoartros och reumatoid artrit

Flera studier visar att celecoxib (100–200 mg $\times$ 2) i jämförelse med NSAID-preparat ger likvärdig effekt vid osteoartros och reumatoid artrit. I en nyligen publicerad kontrollerad multicenterstudie av reumatiker har celecoxib (0,1 g, 0,2 g eller 0,4 g $\times$ 2) jämförts med naproxen (0,5 g $\times$ 2) under tre månader [2]. Celecoxib och naproxen hade båda jämförbara effekter på smärta och ledsvullnad och var båda överlägsna placebo. Celecoxib i alla tre doserna gav en något lägre frekvens av alla olika gastrointestinala biverkningar än naproxen, men skillnaden i antalet patienter med endoskopiverifierade gastroduodenala sår (>3 mm) var påtaglig mellan celecoxib (4–6 procent) och naproxen (26 procent), medan celecoxib och placebo inte skilde sig åt.

Liknande siffror för endoskopiverifierade sår i magslemhinnan rapporteras vid jämförelse mellan celecoxib (200 mg $\times$ 2) och diklofenak (75 mg »slow release» $\times$ 2) hos reumatiker under sex månader [3]. Dessa sår fanns hos 4 procent respektive 15 procent av dem som behandlats med celecoxib respektive diklofenak. Placebogrupp saknades. Celecoxib har också jämförts med naproxen vid knäledsartros [4]. Celecoxib (0,05 g, 0,1 g och 0,2 g $\times$ 2) föreföll i de högre doserna ge samma effekt som naproxen (0,5 g $\times$ 2).

I denna studie undersöktes inte pati-



Philip Needleman, en farmakolog från Baltimore, som 1984 upptäckte att cyklooxygenasaktiviteten i fibroblaster kraftigt ökade efter stimulering med vad som då kallades »mononuclear cell factor», dvs interleukin-1. Effekten kunde motverkas av kortison. Hans iakttagelse [J Clin Invest 1984; 74: 2249–53] förutsade existensen av ett inducerbart cyklooxygenas. Needleman var också en av upptäckarna av angiotensinhämmaren »atrial natriuretic factor». Han är nu forskningsdirektör hos Searle i USA, där han drivit på utvecklingen av celecoxib.



Harvey R Herschman, en cancerforskare vid UCLA i Los Angeles, som 1991 fann att en tumörstimulerande substans, TIS10, även inducerade ett protein med cyklooxygenasegenskaper som visade 60 procents överensstämmelse med det tidigare kända cyklooxygenaset. Det nya inducerade enzymet klonades på hans laboratorium, och kallades Cox-2 [J Biol Chem 1991; 266: 12866–72]. Därmed var den av Needleman och andra förutspådda förekomsten av ett inducerbart cyklooxygenas bevisad.

enterna med endoskopi. Allmänna och gastrointestinala biverkningar av naproxen var inte mer frekventa än biverkningar av celecoxib eller placebo.

Rofecoxib vid osteoartros

Flera studier visar att rofecoxib (12,5–25 mg) ger samma effekt vid osteoartros som jämförda NSAID-preparat [5]. I en jämförelse mellan ibuprofen och rofecoxib hos patienter med osteoartrit undersöktes effekten av medlen på magslemhinna efter tre och sex månaders behandling [6]. Frekvensen av gastrointestinala sår (>3 mm) i denna studie var mer än tre gånger högre med ibuprofen (0,8 g $\times$ 3) än med rofecoxib (25 mg eller 50 mg $\times$ 1) både efter tre och sex månaders behandling.

Liknande siffror erhöles vid analys av sår större än 5 mm. Incidensen av sår var jämförbar mellan rofecoxib och placebo efter tre månader. Rofecoxib (12,5 mg eller 25 mg dagligen) har också jämförts i effektstudier med högsta rekommenderade doser av diklofenak (50 mg $\times$ 3) och ibuprofen (0,8 g $\times$ 3) samt med nabumeton (1,5 g $\times$ 1) hos äldre patienter. En metaanalys av frekvensen allvarliga gastrointestinala komplikationer, blödning, sår eller perforation indikerar en relativ risk på 0,51 för rofecoxib med 1,3 procent allvarliga komplikationer jämfört med 1,8 procent för de tre NSAID-preparaten [7].

Gastrointestinala biverkningar

Jämförelser av biverkningar mellan celecoxib, rofecoxib och oselectiva NSAID-preparat är meningsfulla om ekvipotenta doser används. Det är svårt att bedöma om så är fallet. I fas I-studier med kort varaktighet har höga doser av celecoxib och rofecoxib visats ge betydligt färre gastrointestinala lesioner än NSAID i terapeutiska doser. Andra observationer förstärker intrycket att celecoxib och rofecoxib har låg gastrointestinal toxicitet. Trots detta ökar celecoxib eller rofecoxib risken för olika

gastrointestinala besvär, som dessutom är vanliga biverkningar.

Epidemiologiska studier behövs för att undersöka om den lägre frekvensen av endoskopiverifierade sår i magslemhinna av celecoxib och rofecoxib kommer att avspeglas i biverkningsstatistiken över allvarliga komplikationer.

Njurbiverkningar

Cox-2 förekommer i macula densa hos äldre, Cox-1 förekommer i kärlendotel och i samlingsrör. Under normala förhållanden är njurens prostaglandiner av liten fysiologisk betydelse. Vid dehydrering, hjärt- eller njursvikt med aktivering av renin-angiotensinsystemet och vid åldersbetingad njurfunktionsnedsättning kan däremot Cox-hämmare framkalla ödem och försämrad njurfunktion.

I vilken utsträckning hämning av Cox-1 eller Cox-2 bidrar till detta är oklart. Celecoxib (400 mg) och rofecoxib (50 mg) kan båda initialt i behandlingen minska saltutsöndring men påverkar inte renalt blodflöde och glomerulusfiltration. Om risken för njursvikt av celecoxib och rofecoxib är mindre än för andra NSAID-preparat är okänt. Båda medlen är kontraindicerade vid grav njursvikt.

Konception och graviditet

Cox-2 har viktiga fysiologiska funktioner vid ovulation, spermiogenes och implantation av det befruktade ägget. Cox-2 induceras i placenta vid graviditetens slutskede och i ductus arteriosus.

Cox-2-hämning kan därför ge värvaghet och för tidig slutning av ductus arteriosus. Utvecklingsrubbningsar förekommer hos möss med disruption av genen för Cox-2. Av dessa skäl bör Cox-2-hämmare undvikas vid graviditet och önskad befruktning. Hos kani- ner har missbildningar beskrivits efter tillförsel av celecoxib under gravidite- ten.

Fördelar med selektiva Cox-2-hämmare

Gastrointestinala komplikationer i samband med NSAID-behandling drabbar ofta äldre människor, med en inte obetydlig mortalitet som följd. Om celecoxib och rofecoxib kommer att infria förväntningarna och reducera de NSAID-inducerade gastrointestinala biverkningarna är det ett viktigt framsteg. Idag är medlen aktuella vid behandling av osteoartros och reumatoid artrit.

Förmodligen kommer Cox-2-häm- mare att kunna användas med god effekt vid många andra tillstånd, men detta bör föregås av kontrollerade prövningar som tillåter vetenskapligt grundade slutsatser. Ett färskt exempel på detta är familjär adenomatös polypos, FAP. Ba- serat på en ännu ej publicerad studie, godkände Food and Drug Administra- tion den 19 december 1999 celecoxib för behandling av FAP i USA.

Stort intresse att pröva cyklooxygenas-2-hämmare

Det finns idag anledning att pröva celecoxib för patienter med reumatoid artrit och gastrointestinal intolerans för NSAID, och celecoxib eller rofecoxib för motsvarande patienter med osteo- artros. Däremot är det inte motiverat att avbryta pågående NSAID-behandling hos väl inställda patienter i förhoppning om att uppnå bättre effekt.

Kliniska prövningar omfattande pa- tienter med ökad blödningsbenägenhet och patienter med ökad risk för gastro- intestinala komplikationer vore av in- tresse som underlag för framtida even- tuella nya indikationsområden. I det längre perspektivet finns ett stort intres- se för att pröva Cox-2-hämning såväl vid profylax mot Alzheimers sjukdom som inom onkologisk terapi.

Slutligen vill vi hänvisa intresserade läsare till en rapport från ett internatio- nell Cox-2-möte 1999 som nyligen publicerats och som är fritt tillgänglig på Internet [8].

Referenser

1. Marnett LJ, Kalutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-9.
2. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-in- flammatory and upper gastro-intestinal ef- fects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
3. Emery P, Zeidler H, Kvien T, 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: 2106- 11.
4. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, Zhao WW, Yu SS, Woods EM et al. Treat- ment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105.
5. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499-505.
6. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johan- son J, Schwartz H et al. A randomised trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 778-83.
7. Langman MJ, Jensen DM, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
8. Wollheim FA. New functions for Cox-2 in health and disease: report of the Third Inter- national Workshop on Cox-2. <http://arthritis-research.com/26oct99/ar0101n01>