

Coxiber hit och dit – men paracetamol då?

Om nu prostacyklinsyntesen hämmas av coxiber och man oroar sig för detta; borde man då inte vara oerhört orolig för paracetamols effekt – som drabbar åtskilliga miljoner människor varenda dag? Man kan överhuvudtaget inte seriöst studera faktorer inblandade i kardiovaskulära sjukdomar om man inte har total kontroll över användningen av paracetamol, påpekar Krister Gréen.

KRISTER GRÉEN

docent i medicinsk kemi och i klinisk kemi vid Karolinska institutet; pensionerad chefsöverläkare, Sandhem

■ Som gammal »prostaglandinforskare« har jag med intresse följt debatten runt coxiber och deras effekter under många år. Inte minst den i Läkartidningen nyligen publicerade artikeln av Oliw och Aly illustrerar den rådande förvirringen (50/2002, sidorna 5082-7). Dessutom gör den senaste tidens debatt i LT om forskningsetik, publiceringsmoral, statistikanvändning, evidensbaserad medicin etc att jag vill kommentera tre meningar i den detaljerade genomgång av området som Oliw och Aly gjort och ställa några, i mitt tycke, tunga frågor.

Fråga 1

Oliw och Aly skriver: »År 1999 rapporterade FitzGerald och medarbetare att coxiber minskade urinutsöndringen hos människa av huvudmetaboliten av prostacyclin utan att påverka huvudmetaboliten av tromboxan [13]. Detta väckte naturligtvis farhågor om en ökad kardiovaskulär risk med coxiber, på grund av ökad trombosbenägenhet till följd av hämmad prostacyclinbildning.«

För den insatte är det faktiskt tvivelaktigt om man kan dra dessa slutsatser. Det är sedan cirka två decennier känt att hos friska är mellanindividvariationen 1–5 gånger för tromboxanmetaboliten; inomindividvariationen är ca 20 procent med en högre utsöndring under morgontimmarna än under resten av dygnet. Motsvarande siffror för prostacyclinmetaboliten är en mellanindividvariation på 1–10 gånger och en inomindividvariation på ca 30 procent (för översikt se Gréen och Vesterqvist [1]).

De flesta torde inse att i en experimentell situation bör varje försöksperson vara sin egen »kontroll« och att det krävs rejäla skillnader för att en effekt på systemen ska vara trovärdig.

Denna mellanindividvariation tycks FitzGerald och medarbetare ta ad notam när det gäller tromboxanmetabolit-

utsöndringen, men man börjar studien mellan kl 07.00 och 08.00. Man publicerar resultaten i relation till »% change in baseline«, dvs baslinjen torde vara utsöndringen i urinportionen –2 till 0 timmar innan placebo respektive droger ges mellan kl 07 och 08 – bortseende från den normalt något ökade utsöndringen under morgontimmarna, vilken i våra studier sträckte sig framåt kl 10–11 på förmiddagen.

Man finner då i medeltal en ca 53-procentig reduktion av tromboxansyntesen men först 6–12 timmar efter 800 mg celecoxib, och detta resultat »när inte signifikant«. Drogkoncentrationen i plasma är maximal efter 4 timmar. Vad hade man funnit om man tagit hänsyn till den normalt ökade utsöndringen under morgontimmarna?

Fråga 2

När det gäller prostacyclinmetaboliten väljer FitzGerald och medarbetare en helt annorlunda presentation – varför? Man presenterar data i tabellform i sorten pg/mg kreatinin utan att låta varje försöksperson vara sin egen »kontroll«. Om man läser noga finner man att »placebogruppens« baslinjeutsöndring i medeltal är ca 120 pg/mg kreatinin men 288 pg/mg kreatinin för gruppen 800 mg celecoxib.

Och si! då finner man en »signifikant« både när det gäller 400 respektive 800 mg celecoxib och 800 mg ibuprofen för urinvolymer samlade 4–6 och 12–24 timmar efter dos, men man ger inga data för –2 till 0, 0–2 eller 2–4 timmar för placebogruppen. Varför väljer man denna presentationsform? Hur hade det sett ut om var och en hade varit sin egen kontroll, dvs om man uttryckt resultaten i procent av baslinjen?

Den nuvarande gruppen runt FitzGerald liksom dess ursprung känner till ovan relaterade basfakta när det gäller variationen av dessa metabolitutsöndringar men man väljer att publicera sig som man gör. Det är troligt att celecoxib hämmar prostacyklinsyntesen men också troligt att tromboxansyntesen häm-

mas. Är detta verkligen vetenskap och sanningssökeri?

Fråga 3

Den tredje meningen som kräver kommentar är: »Ett alternativ är naturligtvis paracetamol men många patienter föredrar NSAID, och coxiber rapporteras ha minst lika god effekt som paracetamol vid t ex knäledsartros.« Enligt ovan citerade mening två har man nu inom den medicinska professionen »farhågor om en ökad kardiovaskulär risk med coxiber ... till följd av hämmad prostacyclinbildning«. Det är sedan cirka 20 år känt att paracetamol, kraftfullt och selektivt, hämmar prostacyklinsyntesen utan att tromboxansyntesen påverkas [2, 3]. Ändå betraktas paracetamol som ett alternativ till coxiber!

Varför har paracetamol negligerats?

Varför har man, systematiskt och monumentalt, genom nästan två decennier totalt negligerat den dokumenterade kraftfulla och selektiva hämningen av prostacyklinsyntesen som paracetamol ger?!

Paracetamol konsumeras i stora mängder över hela världen, av människor som hämmar sin prostacyklinsyntes 6–8 timmar efter varje 500 mg-dos. Om nu prostacyklinsyntesen hämmas av coxiber och man oroar sig för detta; borde man då inte vara oerhört orolig för paracetamols effekt – som drabbar åtskilliga miljoner människor varenda dag? Man kan också fråga sig om paracetamol räknas som »medication« som

Man kan inte seriöst studera faktorer inblandade i kardiovaskulära sjukdomar om man inte har total kontroll över användningen av paracetamol. – Är intakt prostacyklinsyntes verkligen av klinisk betydelse?

ANNONS

ANNONS

alla försökspersoner i den studie som näpelfarits ovan ska ha avstått från.

Varför inte göra retrospektiva studier?

Man kan överhuvudtaget inte seriöst studera faktorer inblandade i kardiovaskulära sjukdomar om man inte har total kontroll över användningen av paracetamol. Men hur många har förstått detta inom den medicinska professionen, allt-

medan man glatt forskar vidare? Det borde inte vara alltför svårt att göra retrospektiva studier av kardiovaskulära händelser hos högkonsumenter av paracetamol. Är intakt prostacyklinsyntes verkligen av klinisk betydelse?

Referenser

1. Gréen K, Vesterqvist O. Drug interactions with the in vivo synthesis of thromboxane

and prostacyclin. *Drug Metab Drug Interact* 1989;7:322-51.

2. Gréen K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen. *Prostaglandins* 1989;37:311-5.
3. O'Brien WF, Krammer J, O'Leary TD, Mastrogiannis DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1164-9.

Replik:

Paracetamol till riskpatienter är kanske inte så säkert som vi trott

Behandling med paracetamol av vissa riskpatienter är kanske inte så säker som vi tidigare trott. I en studie påstås att frekvensen av gastrointestinala biverkningar ökar med stigande doser av paracetamol till patienter över 65 års ålder med hög risk för gastrointestinala komplikationer, skriver Andreas Aly och Ernst Oliw.

ANDREAS ALY
docent, överläkare, Stockholms sjukhem, Stockholm

ERNST OLIW
professor, specialist i klinisk farmakologi, Uppsala universitet
oliw@hermes.bmc.uu.se

II Paracetamol är för de flesta av oss ett säkert analgetikum i *terapeutiska* doser, och i allmänhet bekymrar vi oss föga om eventuella biverkningar. Krister Gréen ställer intressanta frågor om paracetamol utifrån möjliga biverkningar av coxiber. Hur påverkar coxiber tromboxan- och prostacyclinbalansen, och varför diskuterar vi inte motsvarande effekter av paracetamol? Och hur fysiologiskt viktiga är de inhiberande effekterna av coxiber och paracetamol på prostacyclinbiosyntesen? Är överhuvudtaget prostacyclin av biologisk betydelse? Och skulle paracetamol kunna öka risken för arteriella trombosjukdomar?

Förklaring till den lägre risken

Coxiber har i klinisk dosering ringa effekt på trombocyttaggregation, dvs de hämmar inte cyklooxygenas-1 (COX-1). Därmed är det rimligt att anta coxiber inte hämmar biosyntesen av tromboxan A₂. Denna selektivitet förklarar också att coxiber medför en lägre risk för allvarliga gastrointestinala komplikationer. Coxibernas anti-inflammatoriska och analgetiska effekt beror på att de hämmar COX-2, vilket i endotelceller leder

till en minskad biosyntes av prostacyclin.

Hämning av prostacyclinbiosyntes

Gréen rapporterade på 1980-talet att paracetamol hämmar prostacyclinbiosyntes hos människa in vivo. Detta intressanta fynd kan bero på att paracetamol har en direkt effekt på prostacyclinbiosyntas (CYP8A1) eller på hämning av COX. Det senare förefaller sannolikt. 1982 fann Hanel och Lands att bl a paracetamol hämmar COX genom att sänka mängden av hydroperoxider som aktiverar COX [1]. I trombocyter, som förutom tromboxan A₂ bildar 12-hydroperoxiarakidonsyra i stora mängder, är naturligtvis nivån av hydroperoxider hög, och här hämmas inte COX-1 av paracetamol. Nyligen har Oates och medarbetare [2] funnit att paracetamol hämmar COX-2 i navelsträngens endotelceller. Här är nivån av hydroperoxider låg och sänks ytterligare av paracetamol så att COX-2 inte aktiveras. Det stämmer med Gréens resultat in vivo.

Prostacyklins biologiska betydelse

Är prostacyclin av biologisk betydelse? På denna fråga finns idag inget entydigt svar. Nyligen beskrevs polymorfism i genen för prostacyklinsyntas (CYP8A1). En mutation inaktiverar sannolikt CYP8A1. Den förekommer familjärt och tycks kunna medföra arteriell hypertoni [3]. Den andra mutationen har föreslagits vara en markör för ökad risk för

hjärtinfarkt [4]. Det finns inga epidemiologiska data för att den intermittenta hämning av prostacyclinbiosyntes som framkallas av paracetamol ökar risken för trombosjukdomar, men paracetamol ingår bland de analgetika som är associerade med kronisk njursvikt [5]. Det har vi vetat länge.

Av större intresse är att behandling med paracetamol av vissa riskpatienter *kanske* inte är så säker som vi tidigare trott. Rahme och medarbetare [6] påstår att frekvensen av gastrointestinala biverkningar ökar med stigande doser av paracetamol till patienter över 65 års ålder med hög risk för gastrointestinala komplikationer.

Referenser

1. Hanel AM, Lands WE. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3307-11.
2. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7130-5.
3. Nakayama T, Soma M, Watanabe Y, Hasimu B, Sato M, Aoi N, et al. Splicing mutation of the prostacyclin synthase gene in a family associated with hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297:1135-9.
4. Nakayama T, Soma M, Saito S, Honye J, Yajima J, Rahmutula D, et al. Association of a novel single nucleotide polymorphism of the prostacyclin synthase gene with myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:797-801.
5. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-8.
6. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46:3046-54.