

COX-2-hemmere til pasienter med inflammatorisk tarmsykdom

Leddsmerter i forbindelse med inflammatorisk tarmsykdom er ofte vanskelig å behandle fordi pasientene ikke tåler ikke-steroidale antiinflammatoriske medikamenter (NSAID). Noen leger forsøker å løse problemet ved å gi selektive COX-2-hemmere, fordi disse nye medisinene skal være «snillere» mot magetarmslimhinnen enn de gamle, uselektive NSAID-preparatene. Er COX-2-hemmerne «snillere» ved inflammatorisk tarmsykdom? Det finnes lite relevant litteratur om dette, men det som finnes, tyder på at svaret er nei.

Objektive tegn til artritt finnes hos 12 % av pasientene med inflammatorisk tarmsykdom, om lag like hyppig ved ulcerøs colitt som ved Crohns sykdom (1). Det er to typer artritt – en pauciartikulær form, som er avhengig av aktiviteten av tarmsykdommen, og en polyartikulær form, som er uavhengig av sykdomsaktiviteten. Leddsmerter uten «artritt» forekommer enda hyppigere, hele 50 % av pasientene har ledssmerter fra tid til annen eller mer kontinuerlig. Dette kan være svært plagsomt, selv om det objektivt ikke er funnet noe patologisk ved leddene. Et stort antall ømme og stive ledd, spesielt om morgenen, og forstyrret nattesøvn er typisk.

Prostaglandiner er viktige i smertepatogenesen, og NSAID-preparater har god symptomatisk effekt fordi de hemmer cyclooxygenaseisoenzymene (COX-1 og COX-2) som omdanner arakidonsyre i cellemembranenes fosfolipider til prostaglandin. COX-1-enzymet finnes normalt (konstitutivt) i de fleste vev, men spesielt i blodplater, nyre og mageslimhinne. Det oppreguleres moderat (2–4 ganger) ved inflammasjon. COX-2-enzymet finnes det lite av normalt, men det er induserbart, og oppreguleres 10–80 ganger ved inflammasjon i forskjellig vev.

Det er interessant at fiskeolje har en NSAID-liknende smertestillende effekt ved ledssykdom (2), trolig fordi den lange polyumettede fettsyren eikosapentaensyre (EPA, C20: 5 n-3) i fiskeolje konkurrerer med cellemembranenes arakidonsyre (C20: 4 n-6) om det samme enzymet, og man får dannet mindre inflammatorisk aktive prostaglandiner når EPA er substrat i stedet for arakidonsyre. Fiskeolje kan på denne måten ha COX-2-hemmende effekt.

Prostaglandiner beskytter normal slimhinne mot skade ved flere mulige mekanismer, som økt bikarbonat- og slimsekresjonen fra slimhinnen samt økt blodfløde og økt konsentrasjon av overflateaktive fosfolipi-

der og sulfhydrylforbindelser i slimhinnen (3). Når NSAID-preparater skader frisk slimhinne, mener man at det i vesentlig grad skyldes hemming av COX-1-indusert produksjon av prostaglandiner og bortfall av disse beskyttende virkningene. En rekke studier viser at de nye, selektive COX-2-hemmerne (coxiber) i mindre grad skader en normal magetarmslimhinne enn de gamle, ikke-selektive NSAID-preparatene, både hos rotte (4) og menneske (5). Coxiber er derfor blitt en av de mest brukte medisinene på verdensbasis. I Norge er to slike preparater, celecoxib og rofecoxib, registrert, og nå er et tredje preparat, parecoxib, godkjent til parenteral bruk.

I praksis er bivirkningsprofilen for COX-2-hemmere ikke så gunstig som man ville vente ut fra de kliniske forsøkene (6). Det kan delvis skyldes at man i studier ofte ekskluderer pasienter med skadet eller inflammet slimhinne. I en slik slimhinne vil NSAID-preparater kunne virke uheldig og forsinke tilheling fordi prostaglandiner har en viktig tilhørende effekt. Det hemmer utvandring av leukocytter fra blodkar, og reduserer dermed leukocyttindusert produksjon av frie oksygenradikaler. Dessuten vil prostaglandinstimulert væskefløde fra slimhinnen bremse inntrenging av bakterier og andre skadelige agenser fra lumen inn i slimhinnen.

Ved eksperimentell kolitt hos rotte har man vist at den økte prostaglandinkonsentrasjonen i det inflammete vevet skyldes oppregulert COX-2-aktivitet, målt både som mRNA og protein. Den økte produksjonen av prostaglandiner ble hemmet like mye av coxiber som av ikke-selektive NSAID-preparater, samtidig som kolitten ble tilsvarende forverret (7). Hos menneske er det vanskelig å gjøre tilsvarende forsøk in vivo, men forsøk ex vivo der man «dyrket» biopsier fra pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (både ulcerøs colitt og Crohns sykdom) og målte produksjonen av prostaglandin, viste at disse hadde høy konsentrasjon av prostaglandiner i slimhinnen. Både coxiber og ikke-selektive NSAID-preparater hemmet prostaglandinproduksjonen på samme måte som i rotteforsøkene (8). Resultatene tyder altså på at coxiber hemmer stimulert prostaglandinproduksjon i inflammet slimhinne hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

Det finnes flere rapporter om at ikke-selektive NSAID-preparater kan aktivere inflammatorisk tarmsykdom (9). Det er lite publisert om bruk av COX-2-hemmere på denne indikasjonen, og resultatene er kontroversielle (10). Fordi oppregulert COX-2-aktivitet synes å være gunstig, og fordi coxi-

ber hemmer COX-2-aktiviteten i inflammet slimhinne like mye som uselektive NSAID-preparater, er det ingen grunn til å tro at de nye coxibene er mindre skadelige («snillere») ved inflammatorisk tarmsykdom enn de gamle, uselektive NSAID-preparatene. Ved frisk magetarmslimhinne synes COX-2-hemmere å ha fordeler. Men hvis skade eller inflammasjon allerede foreligger, som ved aktiv inflammatorisk tarmsykdom, kan både nye COX-2-hemmere og gamle, ikke-selektive NSAID-preparater forverre tilstanden og forsinke tilheling.

Arnold Berstad

Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Litteratur

1. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1256–61.
2. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, Wright EA, Beckett LA, Chalmers TC et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1379–90.
3. Wallace JL. Prostaglandin biology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 971–80.
4. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Bjarnason I. Comparison of the intestinal toxicity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, and indomethacin in the experimental rat. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 802–7.
5. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000; 47: 527–32.
6. Pomp E. En kritisk vurdering av bivirkningsdato for COX-2-hemmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 476–80.
7. Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996; 98: 2076–85.
8. McCartney SA, Mitchell JA, Fairclough PD, Farthing MJ, Warner TD. Selective COX-2 inhibitors and human inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1115–7.
9. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 513–6.
10. Bonner GF. Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 783–5.

○