
Cyklooksigenase-1 og -2 - viktig for klinikere?

REDAKSJONELT

KVIEN TK

GIERCKSKY K-E

RUGSTAD HE

"Vårt betennelsesdempende legemiddel er en selektiv hemmer av cyklooksigenase-2 (COX-2)" eller "vårt legemiddel er en sterkere hemmer av COX-2 enn av COX-1". For noen produsenter av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler er slike utsagn blitt gjengangere i markedsføringen. I denne forbindelse er det imidlertid nødvendig å stille en delspørsmål: Hvordan måles hemmingen av COX-1 og COX-2, og hva er den kliniske relevans av ulik hemming av disse enzymerne? Hva vet vi om dagens ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, og hvordan påvirker den nye viten om de to isoformene COX-1 og COX-2 dagens og fremtidens pasientbehandling?

CYKLOOKSYGENASE OG PROSTAGLANDINSYNTESEN

Inflamasjon er et uspesifikt svar på vevsskade. De kliniske uttrykk er velkjente; varme, hevelse, rødme og smerteforårsaket av patofysiologiske prosesser som vasodilatasjon og økt karpermeabilitet. En av de biologiske prosessene som foregår er at arakidonsyre (substratet for cyklooksigenase) omdannes til prostaglandiner.

I 1971 påviste Vane og medarbeidere at acetylsalisylsyre og indometacin hemmet enzymet cyklooksigenase og derved syntesen av prostaglandiner. Den hemmende effekt på prostaglandinsyntesen av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler har vært vist i en rekke cellyper og vev og er hovedforklaringen på midlens gastrointestinale og renale bivirkninger (1). Redusert prostaglandinsyntese i mageslimhinnen forårsaker endringer i magesekkenes motilitet, mucus- og bikarbonatproduksjon. Endret renal blodgjennomstrømming og forandringer i tubulær reabsorpsjon av elektrolytter og vann sees hos pasienter hvor prostaglandinene spiller en viktig rolle for å opprettholde nyrenes homøostase. Redusert syntese av prostaglandiner/tromboxan er dessuten årsaken til midlens hemming av blodplateaggregasjon.

Forbruket i Norge av betennelsesdempende legemidler er ca. 25 definerte døgndoser per 1000 innbyggere, dvs. ca. 100000 nordmenn bruker slike midler daglig.

Bivirkninger er et hyppig og alvorlig problem, spesielt hos eldre pasienter, og nye midler med dokumentert lavere bivirkningsrisiko er derfor omfattet med betydelig interesse.

COX-1 OG COX-2

Needleman og medarbeidere og senere andre forskergrupper tidlig på 1990-tallet bidro til å påvise at COX-enzymet finnes i to isoformer, kalt COX-1 og COX-2 (2). Det ble også raskt vist at COX-1 er et konstitutivt (grunnleggende) enzym som først og fremst påvirkes av fysiologiske stimuli og bidrar til å danne bl.a. tromboxan fra blodplater, prostasyklin og prostaglandiner i mageslimhinne, endotel og nyre. Av dette følger at hemming av COX-1 vil resultere i reduksjon av prostaglandinenes gunstige fysiologiske betydning i disse organsystemene. COX-2 er et induserbart enzym som oppreguleres bl.a. av inflammatoriske stimuli og neoplastisk utvikling. Enzymet er aktivt i makrofager og andre betennelsesrelaterte celler, påvirkes bl.a. av cytokiner og gjør at det dannes prostaglandiner som forsterker inflammasjonsprosessen (1, 3, 4). COX-2 hemmes av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, og dessuten av kortikosteroider (1, 4).

Forskjellige modeller og testsystemer brukes for å undersøke den relative hemming av COX-1 og COX-2 av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (1, 3, 5). Det er vanlig å angi den relative selektivitet som et forholdstall mellom 50% hemmende konsentrasjon av legemidlet overfor COX-1 og COX-2. Et høyt eller et lavt forholdstall vil derfor indikere en relativ selektivitet overfor respektive COX-1 og COX-2. Bl.a. har det vært hevdet at en ratio under 1 indikerer en preferanse overfor COX-2, og at man ved forholdstall på under 0,01 kan snakke om COX-2-selektive eller -spesifikke hemmere.

Imidlertid finnes ingen akseptert gullstandard når det gjelder testsystemer. Hemming av COX-1 og COX-2, og derved det besnærende forholdstall som indikerer en relativ selektivitet eller preferanse, påvirkes av dyreart, hvilket organsystem er benyttet, cellype, om forsøkene er gjort med hele celler eller isolerte enzymer, proteintilsetning og ikke minst hvilke stimuli som er benyttet til induksjon/aktivering av enzymene. Derfor vil det ofte være vanskelig å sammenlikne resultater fra forskjellige laboratorier og ikke minst resultater oppnådd med forskjellige metoder (1, 3, 5).

Interessen for disse COX-1- og COX-2-forholdstallene har tapt seg etter hvert som sprikende resultater er blitt presentert. Av større betydning er det å kunne vise om et legemiddel har en antiinflammatorisk effekt og samtidig liten grad hemmer COX-1 in vivo. Tegn på lav COX-1-påvirkning vil være lite hemming av blodplateaggregasjon og av den endogene prostaglandinproduksjon i nyrer og i ventrikkelslimhinne (3). Bl.a. kan man i dyreeksperimentelle modeller og i humanforsøk måle produksjonen av tromboxan fra plater og produksjonen av prostaglandiner i urin og fra ventrikkelmucosa. Betennelsesdempende legemidler med relativt høy COX-2-selektivitet vil i mindre grad hemme produksjonen av disse prostaglandinene.

Når det gjelder nyregistrerte ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler i Norge, har det vært hevdet at nabumeton og meloxicam begge har preferanse (relativ selektivitet) overfor COX-2. Det samme er tilfellet for enkelte substanser som ikke er registrert i Norge, bl.a. nimesulid og etodolac. I alle tilfellene dreier det seg om en beskjedent relativ selektivitet, hvor det også til dels er sprikende resultater mellom ulike systemer

og undersøkelser (1, 3, 5). Ut fradose-effekt- og dose-bivirknings-kurven for ulike medikamenter er det dessuten sannsynlig at dosen betyr mye for gradav COX-1 - hemming in vivo, og at man derfor kan se doseavhengige forskjeller når det gjelder bivirkninger mediertgjennom prostaglandinhemming.

Påvisning av sammenheng mellom preferanse for COX-2-enzymet på den ene side og reduserte bivirkningsproblemer visthos pasienter i store kontrollerte studier på den annen side vil være avgjørende for den kliniske relevansen avCOX-2-preferanse. Store farmakoepidemiologiske undersøkelser har vist forskjeller mellom betennelsesdempende legemidlernår det gjelder ulcuskomplikasjoner (6). Imidlertid er slike undersøkelser beheftet med alvorlige mangler, bl.a ved atman ikke har sammenliknet ekvipotente doser (7).

HVA MED FREMTIDEN?

Kunnskap om krystallstruktur og bindingssteder for COX-2 (8) har gjort det mulig å fremstille helt nye forbindelsersom har en betydelig selektivitet overfor COX-2. Flere produsenter har i dag høyselektive COX-2-hemmere medCOX-2/COX-1-forholdstall på mindre enn 0,001 og med liten innvirkning på COX-1-produkter in vivo (1). Disse selektiveCOX-2-hemmerne (MK-966 og celecoxib) er i fase 2- og fase 3-utprøvninger. Selv om preliminare resultater er lovende(9), knytter det seg spenning til resultatene fra disse større undersøkelsene. Hvis resultatene fra fase3-undersøkelser bekrefter funn fra tidligere undersøkelser, vil man kunne stå overfor store endringer iforskrivningspraksis når det gjelder betennelsesdempende legemidler. Dessuten vil selektive COX-2-hemmere kunne habetydning ved andre sykdommer, slik som kolorektal cancer og Alzheimers sykdom. Det er imidlertid også flereusikkerhetsmomenter når det gjelder mulige bivirkninger, bl.a. gjennom funn som er gjort på genetisk manipulerede musmed utslukket COX-2-system, mulige renale effekter (endogent COX-2 er identifisert i nyrevev) og ved den betydningindusert COX-2 kan ha under sårtilheling.

Inntil man eventuelt får nye og bedre betennelsesdempende legemidler på markedet, er det viktig at klinikeren brukerde midler man i dag har til rådighet på en riktig måte. Vi har tidligere i Tidsskriftet diskutert disse spørsmålene (7)og spesielt påpekt betydningen av at man alltid bør vurdere alternative medikamenter ved forskrivning av ikke-steroideantiinflammatoriske legemidler (paracetamol ved artrose, lavdose kortikosteroider eller sykdomsmodifiserende legemidlerved reumatoid artritt). Dessuten bør man bruke lavest mulige effektive dose av ikke-steroide antiinflammatoriskelegemidler, eventuelt styrt etter pasientens subjektive plager (7). Disse enkle retningslinjer stemmer også godtoverens med et nylig publisert nasjonalt konsensusarbeid i Canada (10).

*Tore Kristian Kvien
Karl-Erik Giercksky
Hans Erik Rugstad*

LITTERATUR

1. Vane JR, Botting RM. Mechanism of actionof anti-inflammatory drugs. Scand J Rheumatol 1996; 25 (suppl 102): 9-21.
2. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. J Clin Invest 1990; 86: 1375-9.

3. Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 435-46.
 4. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; 24 (suppl 49): 15-9.
 5. Frölich J. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 30-4.
 6. Henry D, Lim LL, Rodriguez LAG, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6.
 7. Kvien TK, Giercksky K. Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler - brukes de riktig? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 1479-80.
 8. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384: 644-8.
 9. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (suppl 49): 9-14.
 10. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowych W, Huang SHK et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 77-88.
-

Publisert: 30. april 1998. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.