

Schrijf selectieve COX2-remmers selectief voor

# Vioxx-broertje toch gebruiken

**Medisch bioloog Simon Mastbergen heeft aangetoond dat ontstekingsremmer celecoxib kraakbeen herstelt. Het broertje van celecoxib – de ontstekingsremmer Vioxx – ligt echter zwaar onder vuur vanwege de verhoogde kans op overlijden. Weg met celecoxib dus, of is die grotere sterftkans voor sommige artrosepatiënten toch aanvaardbaar? Simon Mastbergen over 'zijn' medisch dilemma.**

De ontstekingsremmer Vioxx ligt zwaar onder vuur vanwege de verhoogde risico's op hart- en vaatziekten. Vioxx is een relatief nieuw medicijn dat het enzym cyclo-oxygenase-2 remt. Medisch bioloog Simon Mastbergen toonde met eigen onderzoek aan dat celecoxib, een soortgelijk medicijn, kraakbeen kan herstellen bij artrosepatiënten. Hoe weeg je het voordeel af tegen het nadeel? Wanneer is minder artrose een kleinere kans op hart- en vaatziekten waard? Een jaar geleden haalde het farmacieconcern Merck zijn geneesmiddel Vioxx van de markt. Drie jaar onderzoek toonde aan dat het medicijn de kans op een beroerte of hartaanval verdubbelt. In het eerste proces tegen Merck kreeg een Texaanse vrouw onlangs een schadevergoeding toegewezen van 253 miljoen dollar, omdat haar man volgens de jury aan een hartritmestoornis door Vioxx was overleden. Wereldwijd hebben naar schatting twintig miljoen mensen Vioxx geslikt. In Nederland ligt dat aantal tussen de 60.000 en 70.000. Op dit moment zijn al meer dan 5000 aanklachten tegen Merck ingediend. Vioxx behoort tot de Niet Steroïde Anti-inflammatoire Drugs (NSAID's), die ontstekingsremmend en pijnstillend werken. Andere NSAID's zijn bijvoorbeeld aspirine, ibuprofen en naproxen. De laatstgenoemde

medicijnen zijn al langer op de markt en staan bekend om hun bijwerkingen op het maagdarmkanaal en de nieren. Neem je af en toe zo'n pilletje tegen de hoofdpijn, dan merk je meestal weinig van de bijwerkingen. Maar voor mensen die dagelijks één tot drie pillen moeten innemen, ligt dat heel anders. Wie bijvoorbeeld regelmatig pijnstillers slikt tegen artrose, kan door de dagelijkse dosis NSAID's wel veel last krijgen van maagdarm- en nierstoornissen.

## Selectieve remmers

Over de oorzaak van artrose is weinig bekend. Wel weten artsen dat het kraakbeen onherstelbaar beschadigd raakt. Patiënten krijgen steeds meer pijn en ontstekingen, en in een vergevorderd stadium is een prothese vaak de enige optie. Artrose is nog niet te genezen. De behandeling richt zich meestal op pijnbestrijding. Artsen schrijven dan ook vooral pijnstillers en ontstekingsremmers voor om de levenskwaliteit van de patiënten te vergroten.

NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX) dat in het lichaam in twee vormen voorkomt, namelijk als COX-1 en COX-2. COX-1 heeft een belangrijk aandeel in allerlei 'huishoudelijke processen'. Het beschermt het spijsverteringsstelsel en regelt de doorbloeding en functie van de nieren. COX-2 daarentegen speelt een grote rol bij ontstekingen. De NSAID's zoals aspirine, ibuprofen en naproxen zijn niet selectief en remmen zowel COX-1 als COX-2, wat de bijwerkingen in het maagdarmkanaal en de nieren verklaart. Dat was genoeg reden voor farmaceuten om een middel te maken dat zich vooral richt op COX-2, dat alleen bij ontstekingen actief is. In 1999 kwam Celebrex op de markt, met de werkzame stof celecoxib, gevolgd door het middel Vioxx. "Naast het ontbreken van de maagdarmklachten hebben selectieve COX-2 remmers mogelijk nog een voordeel", vertelt Simon Mastbergen, van de zorgeenheid Reumatologie en Klinische Immunologie. Hij promoveerde onlangs op de effecten van celecoxib op kraakbeen bij artrosepatiënten. "Omdat er weinig bekend is over het effect van COX-2 remmers op kraakbeen besloten we dit nader te bekijken."

## Sinaasappelen

Mastbergen onderzocht het effect van de selectieve remmer eerst in het laboratorium. Hij ge-

bruikte proteoglycanen als maat voor de opbouw en afbraak van de kraakbeenmatrix. "Proteoglycanen vormen met collagenen de bouwstenen van deze matrix", zegt Mastbergen. "Het kraakbeen kun je vergelijken met sinaasappelen in een netje. De sinaasappelen zijn de kraakbeencellen en het netje de matrix. Die matrix houdt de cellen bij elkaar." "Sommige oudere niet-selectieve NSAID's beschadigen de kraakbeenmatrix", vervolgt Mastbergen. "Celecoxib doet dit niet. Wanneer we gezond kraakbeen in combinatie met ontstekingscellen kweekten, zagen we een beschadigde matrix en een verstoorde celactiviteit. Maar voegden we in het begin celecoxib toe, dan bleef het kraakbeen intact." Mastbergen herhaalde deze experimenten met kraakbeenweefsels van artrosepatiënten. "Het verlies van kraakbeenmatrix werd met celecoxib ongeveer de helft minder. Bovendien verbeterde celecoxib de structuur van het kraakbeen. Daarna hebben we kraakbeen onderzocht bij mensen die op de lijst stonden voor een gewrichtsvervangende operatie. Een deel van hen kreeg vier weken

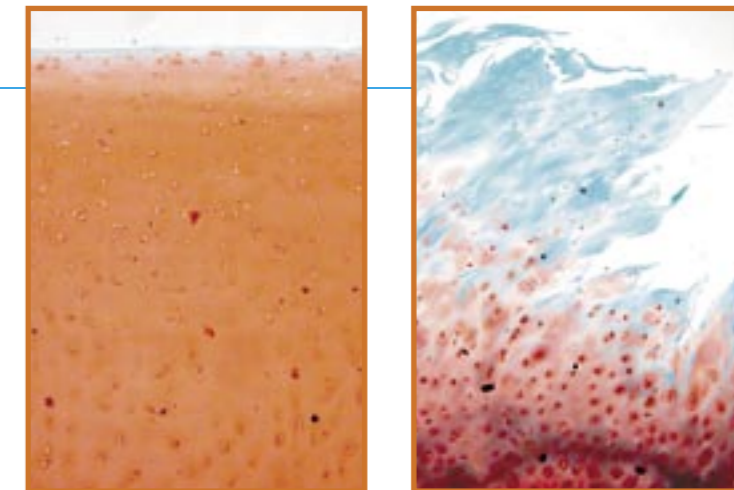
>> Van veel medicijnen is de kans op hart- en vaatziekten nooit onderzocht

voor de operatie celecoxib en de anderen twee niet-selectieve NSAID's. Ook dit onderzoek liet in grote lijn dezelfde resultaten zien als de lab-experimenten."

## Afweging

Deze positieve effecten nemen natuurlijk niet de kans op hart- en vaatziekten weg, ook al lijkt die kans voor celecoxib lager dan voor Vioxx. In 2001 startte Merck een driejarig klinisch onderzoek naar de effectiviteit van Vioxx. In de Vioxxgroep deden zich 46 hart- en vaatincidenten voor. In de

placebogroep ging het om 26 incidenten. Vioxx verdubbelt het risico. "In de laatste twintig jaar heeft het onderzoek naar geneesmiddelen een enorme vlucht genomen", reageert Mastbergen. "Bij veel NSAID's die in de jaren zeventig en tachtig op de markt kwamen is wel de effectiviteit tegen ontstekingen en pijn onderzocht, maar niet de kans op hart- en vaatziekten. Daardoor komen de veel nieuwere selectieve COX-2 remmers er misschien slechter uit. De eerste voorlopige resultaten van nieuw onderzoek laten zien dat alle NSAID's een zeker risico hebben." "Welk medicijn je ook gebruikt, je grijpt altijd ergens op in", zegt Mastbergen. "Je moet de voor- en nadelen van een medicijn dus goed afwegen, voordat je het iemand voorschrijft. Aan artrose gaat een patiënt weliswaar niet dood, maar hij kan zich wel erg belemmerd voelen in zijn professionele en sociale leven. Als de pijn erger wordt, kan hij misschien zijn hond niet meer uitlaten, niet meer sporten, geen trappen meer op of zelfs helemaal niet meer lopen. In die situaties moet je een afweging maken."



Links gezond en rechts door artrose aangetast kraakbeen. Foto's: Simon Mastbergen