

Tegaserod til behandling af kvinder med colon irritabile

Overlæge Lars Kristian Munck &
afdelingslæge Mark Andrew Ainsworth

Køge Sygehus, Medicinsk Afdeling, og
Herlev Hospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling

Resume

Colon irritabile (IBS) er en kronisk, tilbagevendende tilstand karakteriseret ved abdominalsmerter og ændret afføringsmønster. I denne lægemiddelinformation gennemgås de kliniske forsøg med tegaserod, en partiel serotoninreceptoragonist, til behandling af kvinder, der har IBS med overvejende obstipation. Flere tegaserod- end placebobehandlede patienter opnåede tilfredsstillende symptomlindring i mindst to ud af fire uger, men den terapeutiske gevinst på knap ti procentpoint er næppe klinisk relevant. En nylig ansøgning om godkendelse i EU er blevet afvist netop på baggrund af den beskedne terapeutiske gevinst. Tegaserod har været godkendt i USA, men i marts 2007 blev salget stoppet pga. en øget kardiovaskulær risiko.

Colon irritabile (IBS) er en kronisk, tilvendende tilstand, der er karakteriseret ved abdominalsmerter og ændret afføringsmønster. Diagnosen baseres på typisk sygehistorie, objektiv undersøgelse og om nødvendigt udelukkelse af organisk sygdom. Prævalensen angives at være 6-12% [1], af hvilke 10-50% søger læge [1]. Flertallet er kvinder. IBS er en af de hyppigste henvendelsesårsager i primærsektoren, og kun et mindretal videregives. Om end tilstanden er godartet, kan IBS reducere livskvaliteten alvorligt. I forbindelse med kliniske studier defineres IBS oftest i henhold til Rom II-klassifikationen som vedvarende eller tilbagevendende abdominalsmerter eller ubehag i mindst 12 uger inden for de seneste 12 måneder ledsaget af ændringer i det normale afføringsmønster: obstipation (IBS-C), diare (IBS-D) eller vekslende afføring (IBS-A) [2].

Patofysiologien er ukendt og formentlig multifaktoriel [2]. Centrale faktorer synes at være visceral hypersensitivitet, forstyrret interaktion mellem tarmens sensoriske og motoriske funktion og en abnorm central bearbejdning af smertestimuli. Stress er en forværende faktor. En ændret transport og abnorm retention af tarmluft medfører den karakteristiske og abnorme meteorisme og kan derved bidrage til smerten og det abdominale ubehag [2].

Behandlingen

Behandlingen af denne heterogene tilstand rettes mod symptomerne og det ændrede afføringsmønster. Udelukkelse af

anden alvorlig lidelse og vejledning om tilstandens art, forventede fluktuerende forløb og mulig håndtering, herunder præcipiterende psykologiske og ernæringsmæssige faktorer, udgør en essentiel del af behandlingen [2]. Evidensen for effekten af de for tiden anvendte midler mod IBS er svag som følge af små studier af ringe kvalitet, høj placeboeffekt og insufficiante effektmål [3]. I denne lægemiddelinformation belyses et nyt terapeutisk princip, stimulation af serotoninreceptorer med tegaserod, og dokumentationen for den kliniske effekt og begrundelsen for den europæiske beslutning om ikke at godkende tegaserod gennemgås.

Lægemidlet

Tegaserod er et aminoguanidin-indol-derivat og en partiel serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT)-receptor 4 (5-HT₄)-agonist med affinitet også for type 1- og type 2-serotoninreceptorer. Gastrointestinalkanalens neuroner, muskulatur og sekretoriske celler besidder ligesom centralnervesystemet talrige serotoninreceptorer. Stimulation af disse medfører øget sekretion, tonus og peristaltik via frigørelse af diverse andre transmitterstoffer.

Tegaserods biotilgængelighed er lav, proteinbindingen og fordelingsvolumen er høje. Metabolismen sker dels ved oxidering og konjugering, dels ved glukuronidering. Halveringstiden er ca. 11 timer. Metabolitterne er inaktive, og der er ikke påvist klinisk relevante interaktioner med leverens cytokrom P450-isoenzymer. Undersøgelser af raske forsøgspersoner og patienter har vist, at tegaserod afkorter transittiden i tyndtarmen og colon.

Klinisk effekt

Den kliniske effekt af tegaserod er undersøgt i flere randomiserede, placebo-kontrollerede multicenterstudier [4, 5]. Det første endnu ikke publicerede studie viste ingen effekt og førte til en reduktion af fordringerne til effekt samt udelukkelse af mænd fra videre studier [4]. For IBS-C foreligger der fem publicerede, randomiserede studier med næsten ens design og resultater (**Tabel 1**). Efter en observationsperiode på to uger blev kvinder (og få mænd) på 18-65 år randomiseret til 4-12 ugers behandling og fulgt i fire uger efter afslutning af forsøget. I 12-ugers-forsøgene var effekten nogenlunde den samme i hele perioden.

Müller-Lissner *et al* inkluderede 79% af de screenede patienter (17% mænd) med IBS-C (Rom I-kriterier) til behandling i 12 uger med enten 4 mg tegaserod, 12 mg tegaserod eller placebo dagligt [6]. Effektparameteren var patienternes angivelse af en tilfredsstillende afhjælpning af deres symptomer sammenlignet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

med tilstanden før studiet. Det primære effektmål var andelen af patienter, der i den sidste del af behandlingen angav effekt i mindst to ud af fire uger eller nogen effekt i alle fire uger.

Novick et al randomiserede 48% af de screenede kvinder med IBS-C (Rom I-kriterier) til behandling i 12 uger med 12 mg tegaserod dagligt eller placebo [7]. Designet var næsten identisk, men tre fjerdedel var rekrutteret fra almen praksis.

De to ovenfor anførte studier af IBS-C [6, 7] og to studier, der ikke er publiceret, er medtaget i Cochrane-analysen. Metaanalysen viste, at signifikant flere i tegaserodgruppen opnåede en tilfredsstillende afhjælpning af symptomer. Forskellen var dog lille med en terapeutisk gevinst på 7% (95% konfidensinterval på 3-10%) og et tilsvarende *number needed to treat* (NNT) på 14. For de to publicerede studier var den terapeutisk gevinst 6%, og NNT var 17. Den observerede effekt var i begge studier [6, 7] mindre end den a priori fastlagte minimale klinisk relevante forskel. Tegaserod afhjælp hverken abdominalmerterne eller det abdominale ubehag [4].

To studier er publiceret efter offentliggørelsen af Cochrane-analysen. *Nyblin et al* inkluderede patienter med både IBS-C og IBD-A og diskuteres derfor ikke yderligere [8]. *Tack et al* inkluderede kvinder med IBS-C defineret ved Rom II-kriterierne fra sekundære og tertiære centre, også danske [5]. Ca. 10% var tidligere blevet behandlet med tegaserod. Af de screenede blev 57% randomiseret 4:1 til tegaserod 6 mg to gange dagligt eller placebo i fire uger. Det specielle ved denne undersøgelse var, at kvinder, der fik tegaserod og oplevede tilfredsstillende lindring af de generelle IBS-symptomer eller af abdominalmerter i to af fire uger (50%-regel), og som oplevede symptomrecidiv inden for de følgende 2-12 uger kunne rerandomiseres til tegaserod 6 mg \times 2 eller placebo i yderligere en fireugersperiode. I alt 983 af de 1.194, der havde haft tilfredsstillende effekt af tegaserod i første behandlingsperiode, blev rerandomiseret. De primære effektparametre var i begge perioder tilfredsstillende afhjælpning af generelle

IBS-symptomer og tilfredsstillende lindring af abdominalt ubehag eller smerter i mindst tre ud af fire uger (75%-regel).

Behandlingsforskellen ved anvendelse af 75%- og 50%-reglen var sammenlignelig, og der sås ingen forværring efter ophør med behandlingen. Signifikant flere i tegaserodgruppen end i placebogruppen opnåede tilfredsstillende lindring af generelle IBS-symptomer eller tilfredsstillende lindring af abdominalt ubehag eller smerter. Forskellen var dog kun ni procentpoint for begge analyser med et NNT på 11, hvilket var mindre end hvad man ved beregning af studiets størrelse havde anset for en minimal klinisk relevant forskel, nemlig 15 procentpoint. Effekten i den anden behandlingsperiode var højere end i den første, selv om symptomerne var mindre intense. I artiklen angives det ikke, hvor mange der oplevede en tilfredsstillende effekt for begge primære effektparametre samtidig. Der savnes også data til belysning af, hvorvidt graden af effekt i første periode påvirkede chancen for effekt ved genbehandlingen, og hvorvidt effekten var den samme hos dem, der havde fået tegaserod før deres deltagelse i forsøget. Forskellen mellem behandlingerne mht. de sekundære effektparametre var også til fordel for tegaserod. Det gjaldt afhjælpning af obstipation, mindre hård afføring, bedre livskvalitet, mindre fravær fra arbejde og tilfredshed med behandlingen.

Bivirkninger

Tegaserod medførte i alle undersøgelserne en øget incidens af diare på op til 10% mod 1-3% i placebo-grupperne. I Cochraneanalysen fandtes med hensyn til diare et *number needed to harm* (NNH) på 20. Der er rapporteret om mindst 21 tilfælde af iskæmisk colitis hos patienter, der var i behandling med tegaserod uden for de kontrollerede forsøg [9]. Om end en kausal sammenhæng ikke er vist, og incidensen ikke overstiger, hvad der tidligere er rapporteret for denne population, har Food and Drug Administration (FDA) advaret mod symp-

Tabel 1. Klinisk kontrollerede forsøg af tegaserods effekt hos patienter, der har colon irritabile (IBS) med overvejende obstipation eller alternerede obstipation og diare.

Studie	n og køn	IBS-type ^a	Samlet effekt, %		Δ (Teg-Pla) (95% konfidens- interval), %	Smerteeffekt, %		Δ (Teg-Pla), %
			tegaserod ^{b, c}	placebo		tegaserod ^b	placebo	
<i>Müller-Lissner</i> 2001 ^d [6]	881 ♀ + ♂	C	4 mg: 46 12 mg: 46	36	13 12	30 30	23	7 7
<i>Novick</i> 2002 ^d [7]	1.519 ♀	C	44	39	?	?	?	?
<i>Kellow</i> 2003 ^d	520 ♀ + ♂	C & A	47	28	?	?	?	?
<i>Nyblin</i> 2004 [8]	647 ♀ + ♂	C & A	31	21	?	?	?	? (ns)
<i>Tack</i> 2005 ^e [5]	2.660 ♀	C	34	24	9 (5-13)	31	22	9 (5-13)
Genbehandling	983		45	29	17 (11-22)	42	27	16 (10-22)

ns = nonsignifikant

a) C = overvejende obstipation; A = alternerende obstipation og diare

b) Effekten af tegaserod signifikant bedre end placebo ($p < 0,05$)

c) I alle studier undtagen [6] undersøgte man tegaserod 6 mg to gange dagligt mod placebo

d) Indgår i Cochrane-analysen [4]

e) Effekt opgjort efter 75%-regel; i de øvrige studier efter 50%-regel

tomter på iskæmisk colitis (www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21200s0051bl.pdf). I marts 2007 påviste man i en analyse af 29 placebokontrollerede studier af forskellige gastrointestinale tilstande med deltagelse af 18.645 patienter (88% kvinder) med en gennemsnitlig alder på 49 år, at 13 patienter (0,1%) behandlet med tegaserod oplevede alvorlige og livstruende kardiovaskulære bivirkninger mod en (0,01%) i kontrolgruppen (www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm). I betragtning af at tegaserod interagerer med serotoninhomeostasen, savnes der oplysninger om bivirkninger i relation til centralnervesystemet (CNS) og især til forekomsten af depressioner.

Regulatoriske beslutninger

Tegaserod har været godkendt i USA (www.fda.gov/cder/drug/infopage/zelnorm/default.htm), men den 30. marts 2007 blev salget stoppet pga. den påviste øgede kardiovaskulære risiko (www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm).

Det europæiske Lægemiddelagentur CHMP afviste i november 2005 og igen i marts 2006 at godkende lægemidlet med den begrundelse, at resultaterne af det pivotale forsøg af Tack *et al* [5] ikke kunne oversættes til en reel effekt i form af en lindring af patienternes symptomer i den daglige klinik, og at den gunstige effekt ikke oversteg risikoen ved anvendelsen (www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/41043505en.pdf).

Konklusion

De gennemgåede studier er et velkomment forsøg på at finde en effektiv behandling af en hyppig og genererende lidelse. Undersøgelserne var velplanlagte og inkluderede et tilstrækkeligt antal kvinder. Tegaserods effekt på primære og sekundære parametre på tværs af undersøgelserne var konsistent og for de fleste parametres vedkommende statistisk signifikant. Den kliniske signifikans er dog diskutabel. Data indikerer, at arbejdsvevnen øgedes, men dette blev ikke belyst ved genbehandlingen. Behandlingseffekten var mindre end den forud fastlagte mindste klinisk relevante forskel på 15% i første behandlingsperiode. Effekten kunne genfindes ved gentagen behandling, men det kan undre, at effekten ikke var væsentlig højere, idet kun kvinder med effekt ved den første behandling kunne genbehandles. Det er endvidere muligt, at en stor del af effekten kan tilskrives tegaserods lakserende egenskab, idet tegaserod som forventet også har effekt mod kronisk obstipation. Uanset den dårlige dokumentation af de hidtidigt anvendte midler såsom isphagula Husk (tørrede knuste loppefrøskaller) [3] savnes en sammenlignende undersøgelse med tegaserod.

Effektparametrene inkluderer centrale aspekter af symptomatologien ved IBS, men spørgsmålet er, om de er dækkende og samtidig tilstrækkelig følsomme til at registrere de for den individuelle patient vigtigste effekter. De anvendte

effektparametre indikerer ikke, hvor meget bedre patienten følte sig sammenlignet med de sædvanlige symptomer, hvorfor det kunne synes at være lettere for de mindre syge at opnå en effekt [10]. Desuden har deltagerne næppe kunne fastholde den samme præcise reference om svæhedsgraden af de forudgående, habituelle symptomer, når de enten dagligt eller hver uge skulle besvare de samme spørgsmål. Der savnes således en validering af de centrale effektparametre. Den helt overvejende del af de randomiserede kvinder var udredt og selekteret i sekundære og tertiære centre. Set i lyset af denne selektion og de mindre stringente kriterier, der anvendes i primærsektoren, er det uvist om fundene kan ekstrapoleres dertil. Endelig kan det undre, at tidligere undersøgelser har vist, at tegaserod ikke har effekt hos mænd, dersom effekten antages at skyldes en interaktion med serotoninreceptorer i gastrointestinalkanalene.

Diare var den hyppigste bivirkning i forbindelse med tegaserodbehandling. Risikoen for alvorlige bivirkninger som iskæmisk kolitis og kardiovaskulære sygdomme var lav, men dog klart højere for tegaserod end for placebo. For et lægemiddel med en beskeden effekt på en i øvrigt godartet sygdom er en sådan »overrisiko« uacceptabel. Som følge af dette er lægemidlet den 30. marts 2007 blevet trukket tilbage fra det amerikanske marked, hvor det eller var blevet godkendt i 2002. Trods to ansøgninger er lægemidlet aldrig blevet godkendt i EU.

Korrespondance: Lars Kristian Munck, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, DK-4600 Køge. E-mail: rklkm@ra.dk

Antaget: 26. marts 2007

Interessekonflikter: Begge forfattere er medicinske sekretærer og har deltaget i Lægemiddelstyrelsens og CHMP's vurdering af Novartis' ansøgning om godkendelse af tegaserod.

Litteratur

1. Robinson A, Lee V, Kennedy A *et al*. A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:643-8.
2. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;360:555-64.
3. Quarero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J *et al*. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, 2:CD003460.
4. Evans BW, Clark WK, More DJ *et al*. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004, 1:CD003960.
5. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P *et al*. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707-13.
6. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD *et al*. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66.
7. Novick J, Miner P, Krause R *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-88.
8. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L *et al*. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:119-26.
9. Brinker AD, Mackey AC, Prizont R. Tegaserod and ischemic colitis. *NEJM* 2004;351:1361-3.
10. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL *et al*. Reports of "satisfactory relief" by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1057-65.