

Kardiovaskulær sykdom som bivirkning av legemidler

Trondheim, 6. november 2017



RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell



Anders Spakmo Rosvoldaunet
Fastlege, Munkholmen legesenter

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Nesten alle kardiovaskulært aktive legemidler har potensielt kardiovaskulære bivirkninger:

- Hjerteglykosider (digitoksin)
- Antiarytmika (flekainid)
- Kardilaterende midler (nitroglyserin)
- Betablokkere (metoprolol)
- Kalsiumantagonister (diltiazem)
- ACE-hemmere/AT2-antagonister (ramipril)

.....men de er ikke tema akkurat nå!

RELIS

Kardiovaskulær sykdom (WHO):

- Iskemisk hjertesykdom
 - Cerebrovaskulær sykdom
 - Klaffesykdom
 - Arytmier
 - Sykdom i perifere arterier
 - DVT/lungeemboli
 - Medfødte hjertefeil
 - Revmatisk hjertesykdom
- Hjertesvikt
-
- ```
graph LR; A[Iskemisk hjertesykdom] --> B[Hjertesvikt]; C[Cerebrovaskulær sykdom] --> B; D[Klaffesykdom] --> B; E[Arytmier] --> B; F[Sykdom i perifere arterier] --> B; G[DVT/lungeemboli] --> B; H[Medfødte hjertefeil] --> B; I[Revmatisk hjertesykdom] --> B;
```

RELIS

## Kardiotoksiske legemidler

- Ingen enhetlig definisjon, men inkluderer:
  - Cytostatika
  - NSAIDs/koksiber
  - Medikamenter som gir endring i blodlipider og/eller glukosemetabolisme
  - Medikamenter som gir skade på hjerteklaffer
  - Medikamenter som gir væskeretensjon, og fare for volumoverbelastning av hjertet
  - Legemidler som gir lang QT-tid, med fare for malign arytmi

RELIS

## Kardiotoksitet som komplikasjon av kreftbehandling

- Antrasykliner og derivater
  - Akutt (sjelden)
  - Kronisk
    - Venstre-ventrikkeldysfunksjon på grunn av celledød → hjertesvikt
    - Mekanisme: frie radikaler?
    - Risikofaktorer: høy alder, stråling, grunn sykdom, kombinasjonsbehandling
    - Kan oppstå opptil 10 år etter behandling (late onset) → barn!
      - Opptil 65 % av langtidsoverlevende har tegn til venstre ventrikkeldysfunksjon

Hjertesvikt som funksjon av kumulativ dose

Doxorubicin: 550 mg/m<sup>2</sup>  
 Daunorubicin: 600 mg/m<sup>2</sup>  
 Epirubicin: 1000 mg/m<sup>2</sup>  
 Idarubicin: 100 mg/m<sup>2</sup>  
 Mitoxantron: 160 mg/m<sup>2</sup>



(= Doksorubicin)

RELIS

## Kardiotoksisitet som komplikasjon av kreftbehandling

- MABer & tyrosinkinasehemmere (Sunitinib (Sutent®), rastuzumab (Herceptin®), lapatinib (Tyverb®), imatinib (Glivec®))
  - Reversibelt redusert kontraktilitet i myokard → hjertesvikt
- 5-fluoruracil (Efudix®), capecitabin (Xeloda®), vinkristin, bleomycin, cisplatin
  - Iskemi (akutt koronarsyndrom)
- Interferon  $\alpha$ , interlevkin-2, syklofosamid (Sendoxan®)
  - Myokarditt og kardiomyopati

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- 2006:
  - 842.973 brukere av NSAIDs
  - 44.633.448 DDD
- 2016:
  - 812.992 brukere av NSAIDs (-3,6 %)
  - 52.087.347 DDD (+16,7 %)

I samme periode har koksiber (etorikoksib (Arcoxia®) og celekoksib (Celebra®)) fått tredoblet antall brukere og DDD

27,5% økning i DDD for koksiber+NSAID på 10 år!



RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- NSAIDs har minst tre mekanismer som bidrar til kardiovaskulære bivirkninger:
  - Effekter på nyrene
  - Effekter på kar
  - Effekter på hemostase

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

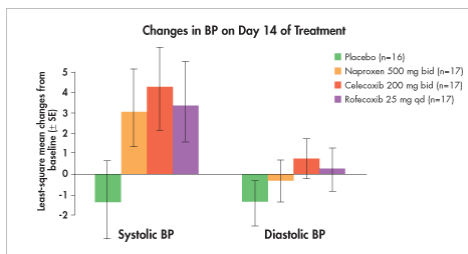
- **Nyrer: retensjon av natrium og væske**
  - Rammer primært de som er syke fra før (hjertesvikt, levercirrhose, nyresykdom, hypovolemi)
  - Redusert renal gjennomblødning og GFR
  - Redusert effekt av antihypertensiva, spesielt de som modulerer RAAS, men også betablokkere
  - Kan også føre til akutt nyresvikt
- **Kar: vasokonstriksjon**
  - Hypertensjon

Godt dokumentert: NSAIDs og koksiber **dobler** risiko for hjertesvikt

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

**FIGURE 6. Effect of naproxen and coxibs on systolic blood pressure in the elderly.**  
Data from Schwartz et al. EULAR 2001; Abstract SAT0055.



5-6 mmHg økt diastolisk blodtrykk gir 15 % økt risiko for kardiovaskulære hendelser, 67 % økt risiko for cerebrale hendelser

Langtidsbruk = nøytral?

Schwartz JI, Vandormael K et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002; 72(1), 50-61.

Collins R, Peto R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Effekt på hemostase: Det finnes flere isoformer av syklooksygenase, hypotese fra ca. 1990.
  - COX-1 ble antatt konstitutiv uttrykt med positive/beskyttende effekter
    - Bortfall av COX-1 antatt å gi gastrointestinale bivirkninger, irriteret ulcus pepticum
  - COX-2 ble antatt induisert ved inflammasjonstilstander og kun ha negative effekter

.....COX-1 blir også induisert ved inflammasjon, og COX-2 er konstitutivt i flere ulike organer.....

RELIS

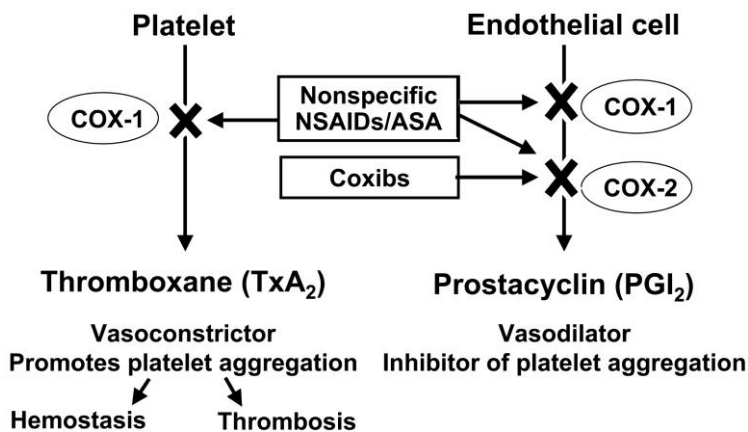
## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Rofekoksib (Vioxx®) ble trukket fra markedet i USA og Europa i 2004, antas å ha forårsaket 140.000 hjerteinfarkt bare i USA
- Sådd teori om at risiko for kardiovaskulær risiko er forbundet med COX-2-selektivitet
- Siden da har pendelen både svingt den ene og andre veien.....



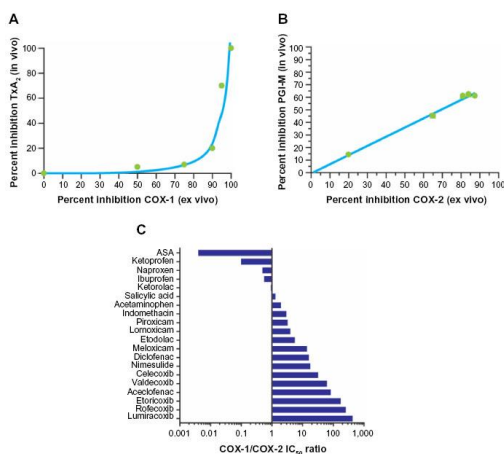
RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom



RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom



Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of pain research* 2015; 8, 105.

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Metaanalyse fra 2013, 280 studier på NSAIDs vs. placebo (124.513 pasienter) og 474 studier på NSAID vs. NSAID (229.296 pasienter):
  - Risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser og død økt med ca. en tredjedel ved bruk av diklofenak eller et koksib
    - Ibuprofen ga signifikant økt risiko for hjerteinfarkt, ikke-signifikant økt risiko for hjerneslag eller død
  - Ved bruk av koksib eller diklofenak i forhold til placebo hadde 3 av 1000 pasienter en alvorlig kardiovaskulær hendelse per år, 1 av disse med fatal utgang
  - Ingen økning av alvorlige kardiovaskulære hendelser ved bruk av naproxen, men denne har mest GI-bivirkninger

Bhala N, Emberson J et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769-79.

RELIS



## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Metaanalyse fra 2016, 26 studier, 228.391 pasienter; randomiserte kontrollerte studier og prospektive kohortstudier
  - Åtte NSAIDs/koksiber (ibuprofen, diklofenak, naproksen, meloksikam, etorikoksib, celekoksib, lumirakoksib and rofekoksib)
  - Rofekoksib (Vioxx®) var eneste legemiddel med statistisk signifikant økt forekomst av hjerteinfarkt og hjerneslag, dog ikke på dødelighet
  - Relativt lavere forekomst av hjerteinfarkt hos pasienter som brukte naproksen eller celekoksib, men denne forskjellen forsvant da man tok ut rofekoksib fra sammenlikningen
  - Økning i antall hjerteinfarkt med NSAID/koksiber, men ikke med dødelig utgang; færre STEMI og «snillere» infarkter
  - Celekoksib minst kardiovaskulær risiko? Metodesvakhet?

Gunter BR, Butler KA et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2017; 42(1): 27-38.

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Metaanalyse fra 2017, 446.763 pasienter, 61.460 med hjerteinfarkt (populasjonsstudie):
  - Alle NSAIDs og COX2-hemmere øker risiko for hjerteinfarkt
  - Risiko er økt allerede første uken, men øker ytterligere etter én ukes bruk
  - Ingen klar økning i risiko ved bruk over 30 dager (terskel)
  - Doseavhengig:
    - Celekoksib >200 mg
    - Diklofenak >100 mg
    - Ibuprofen >1200 mg
    - Naproksen >750 mg

Bally M, Dendukuri N et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ 2017; 357: j1909.

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

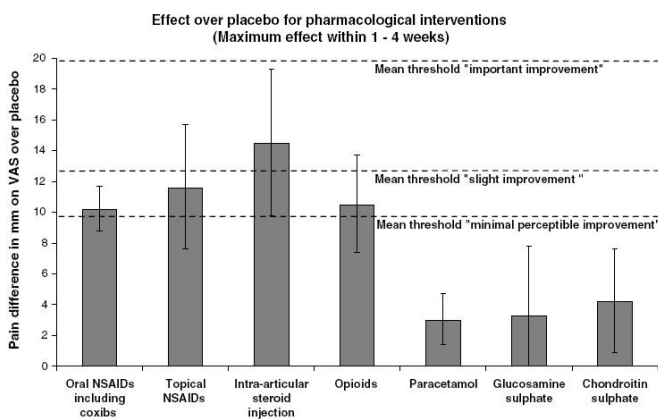
- Forts. meta-analyse fra 2017: Odds-ratio for hjerteinfarkt ved bruk fra én til sju dager:
  - Celekoksib 1,24 (95 % KI: 0,91-1,82)
  - Ibuprofen 1,48 (95 % KI: 1,00-2,26)
  - Diklofenak 1,50 (95 % KI: 1,06-2,04)
  - Naproksen 1,53 (95 % KI: 1,07-2,33)
  - Rofekoksib 1,58 (95 % KI: 1,07-2,17)

Bally M, Dendukuri N et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ 2017; 357: j1909.

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

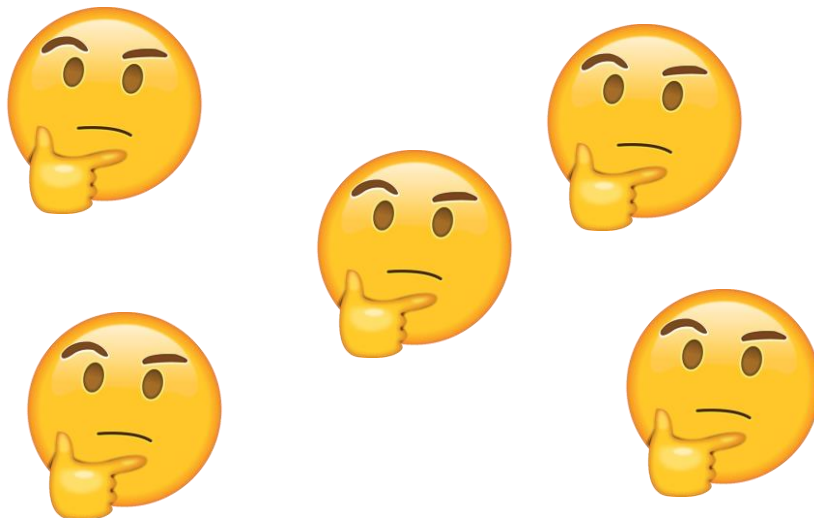
- Utgangspunkt: Smerter tilsvarende 60 mmVAS



Bjordal JM, Klovning AE et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Eur J Pain 2007; 11(2): 125-38.

RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom



RELIS

## NSAIDs og kardiovaskulær sykdom

- Konklusjoner/råd:
  - NSAIDs og koksiber kan gi hypertensjon, hjertesvikt og iskemisk hjertesykdom/slag. Risiko fra første dose & dose-respons
  - Unngå selektive COX-2-hemmere, ibuprofen i høy dose ( $\geq 2400$  mg per dag) og diklofenak
  - Om du må: naproksen i kortest mulig tid, eventuelt under dekke av en protonpumpehemmer
  - Eldre og de med hjerte-/kar-risiko, nedsatt nyrefunksjon og de som bruker ACE-hemmere, AT2-blokkere og diuretika er spesielt utsatt
  - Ha lav terskel for å seponere!
  - Siste ord er neppe sagt: FDA har ingen anbefaling om naproksen. Blir celekoksib det neste store?

RELIS

## Glitazoner og kardiovaskulær sykdom

- Glitazoner
  - Pioglitazon (Actos®) mot diabetes type 2
  - Kan gi væskeretensjon og perifere ødemer
  - I kliniske studier assosiert med hjertesvikt
  - Prescrire 2008: Klart råd om å unngå bruk av glitazoner, både som mono- og kombinasjonsterapi
  - Over halvparten bruk i Sør-Trøndelag siste 10 år, stabil bruk i landet som helhet



RELIS

## Andre legemidler

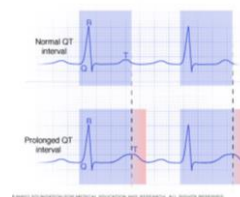
- HIV-medikamenter og antipsykotika
  - Hyperlipidemi, hyperglykemi og økt kardiovaskulær risiko
- Klozapin
  - Myokarditt og kardiomyopati
- Parkinsonmidler/midler mot prolaktinom
  - Kabergolin (Cabaser®/Dostinex®)
  - Kan gi valvulær fibrose og hjertesvikt, skal følges jevnlig med ekko cor
- Kortikosteroider
  - Natrium- og væskeretensjon, øker blodtrykket og gir fare for hjertesvikt



RELIS

## Legemidler og lang QT-tid

- Lang QT-tid disponerer for torsades de pointes og plutselig død
- Ved peroral medikasjon ofte forsinket debut, >50% kommer >30 dager ut i et behandlingsforløp
- Risikofaktorer: QTc >500 ms, kvinnelig kjønn, høy alder, bradykardi, elektrolyttforstyrrelser, venstre ventrikel-dysfunksjon og høye serumnivåer (obs nyresvikt)
- Det frarådes å foreskrive legemidler som forlenger QT-tid hos kvinner med QTc >440 ms og menn med QTc >420 ms



RELIS

## Legemidler og lang QT-tid

- CredibleMeds.org QTdrugs Lists
- 57 medikamenter med klar assosiasjon til TdP, bl.a.:
  - Antiarytmika (amiodaron, sotalol, flekainid)
  - Antibiotika (azitromycin, ciprofloxacin, amoxicillin, erytromycin, klaritromycin)
  - Antidepressiva (escitalopram, citalopram)
  - Antipsykotika (haloperidol, klorpromazin)
  - Midler mot demens (donepezil)
  - Opioidagonister (metadon)



RELIS



[www.relis.no](http://www.relis.no)

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

**RELIS**  
RELIS