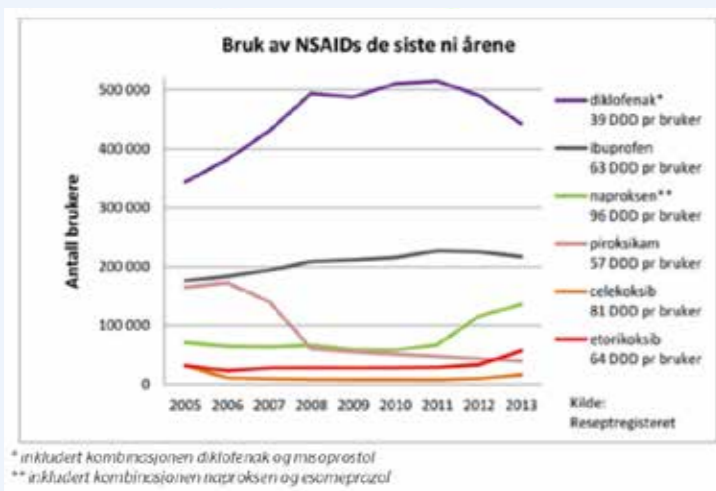


Bruk av NSAIDs de siste ni årene

- ▶ Vioxx-skandalen som førte til avregistrering i 2004 satte ekstra fart i diskusjonen om hjerte/kar-bivirkningene av COX-2-hemmerne, og man har siden dette vært meget klar over disse.
- ▶ Dette har ført til at klinikere ofte velger bort selektive COX-2-hemmere der de har mulighet for det.
- ▶ Markedsvinneren på dette området har vært diklofenakholdige NSAIDs.



Uheldig bruk av NSAIDs hos gamle

I en norsk registerstudie ble samtidig legemiddelbruk hos kroniske NSAIDs-brukere over 60 år undersøkt (tall fra 2006). Samtidig bruk av midler mot hypertensjon og/eller hjertesvikt ble funnet hos 59,5% av NSAIDs-brukerne, og andelen økte med stigende alder. Samtidig bruk av lavdose acetylsalicylsyre (28,4%), glukokortikoider (12,9%) og SSRI (8,3%) var også hyppig.

Mange pasienter brukte også legemidler med særskilt høy risiko i kombinasjon med NSAIDs som warfarin (4,8%), metotreksat (3,8%) og i mindre grad litium (0,3%).

Samtidig bruk av NSAIDs med disse legemidlene øker risikoen for alvorlige bivirkninger, og spesielt hos eldre personer som er mer utsatt for slike bivirkninger (8).

Anbefaling

Den relative risikøkningen ved bruk av NSAIDs er større for mage/tarm-bivirkninger enn for hjerte-kar-bivirkninger, men fordi alvorlige hjerte/kar-hendelser er vanligere enn alvorlige mage/tarm-bivirkninger er den absolutte risikøkningen størst for hjerte/kar-bivirkninger. Generelt er også hjerte/kar-bivirkningene av mer alvorlig karakter og mer irreversible enn mage/tarm-bivirkningene (4-6). Mens den relative risikøkningen som hovedregel er uavhengig av øvrige risikofaktorer, vil den absolutte risikøkningen være større for de med høy utgangsrisiko.

På bakgrunn av dette bør naproksen være førstevalg til de aller fleste som har behov for et systemisk NSAID ettersom dette er det eneste NSAID som sann

synligvis ikke medfører økt risiko for hjerte/kar-bivirkninger. Tillegg av protonpumpehemmer bør vurderes hos de med forhøyet risiko for mage/tarm-bivirkninger ettersom naproksen gir en fire-dobling av risikoen for slike bivirkninger. Ved bruk av NSAID skal alltid laveste effektive dose brukes i kortest mulig tid (1-2).

Behandlingsalternativer

NSAIDs virker godt ved akutte smertetilstander med en inflammatorisk komponent, men effekten er langt mer beskjeden ved kroniske lidelser. For mange smertetilstander vil paracetamol være et godt valg. Ved overflatiske bløtdelsskader eller smerter i hudnære ledd (for eksempel hender, knær og ankler) vil NSAID-gel være et godt alternativ. Disse gelene gir tilsvarende lokal effekt som ved bruk av tabletter, men langt mindre risiko for alvorlige bivirkninger (2, 7).

Referanser

1. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. L17.1.1 Ikke-steroid antiinflammatoriske midler. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Sist endret: 17. desember 2013).
2. Roland PDH. NSAIDs: «Det er falli' det». Utposten 2015; 1
3. Kongkaew C, Noyce P et al. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-25
4. Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769-779.
5. Mcgettigan P, Henry D. cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 2011; 8 (9): e1001098.
6. Reikvam Å, Hexeberg S et al. Klinisk bruk av COX-hemmer – en konsensus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 591-5.
7. Derry S, Moore RA et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9 Art. No.: CD007400.
8. Vandraas K, Spigset et al. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. Use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 823-9.

Spørsmål? Kontakt oss:



relis@legemidler.no
72 82 91 00
www.relis.no



relis@unn.no
77 64 58 90
www.relis.no



72 82 91 00
www.stolav.no/farma

KUPP - kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter



Riktigere bruk av NSAIDs

HOVEDBUDSKAP:

- ▶ Hvis mulig; unngå selektive COX-2-hemmere og diklofenak, bruk 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, All-blokkere og diuretika er spesielt utsatt.
- ▶ Ved overflatiske bløtdelsskader eller smerter i hudnære ledd som hender, knær og ankler vil NSAID-gel være et godt alternativ.
- ▶ Mange vil alene eller i tillegg ha god nytte av paracetamol.

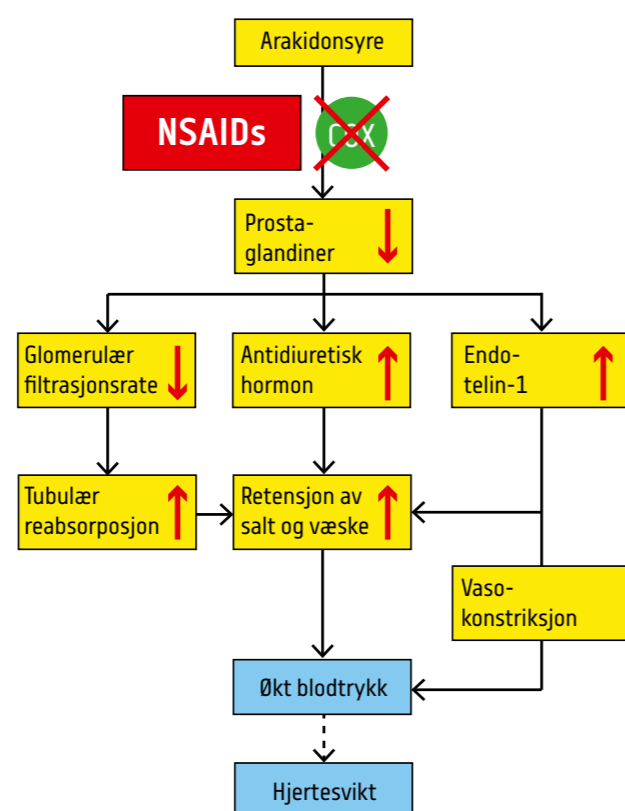
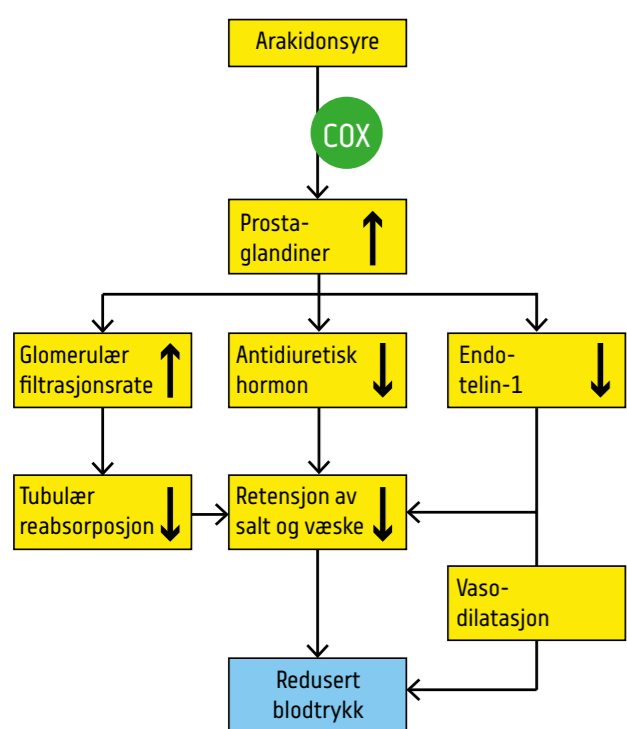
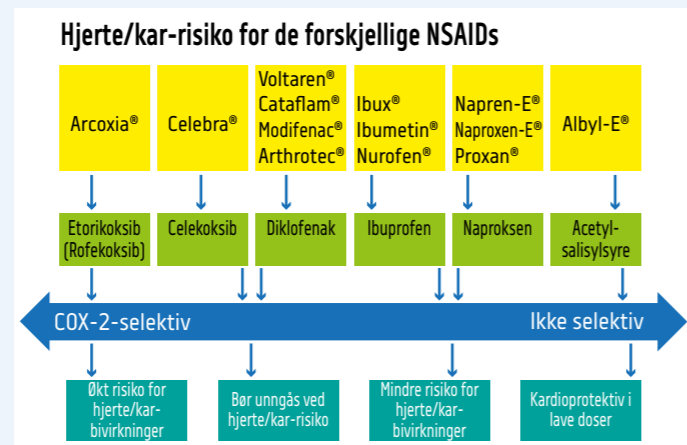


Den relative risikøkningen ved bruk av NSAIDs er større for mage/tarm-bivirkninger enn for hjerte-kar-bivirkninger, men fordi alvorlige hjerte/kar-hendelser er vanligere enn alvorlige mage/tarm-bivirkninger er den absolutte risikøkningen størst for hjerte/kar-bivirkninger. Generelt er også hjerte/kar-bivirkningene av mer alvorlig karakter og mer irreversible enn mage/tarm-bivirkningene.

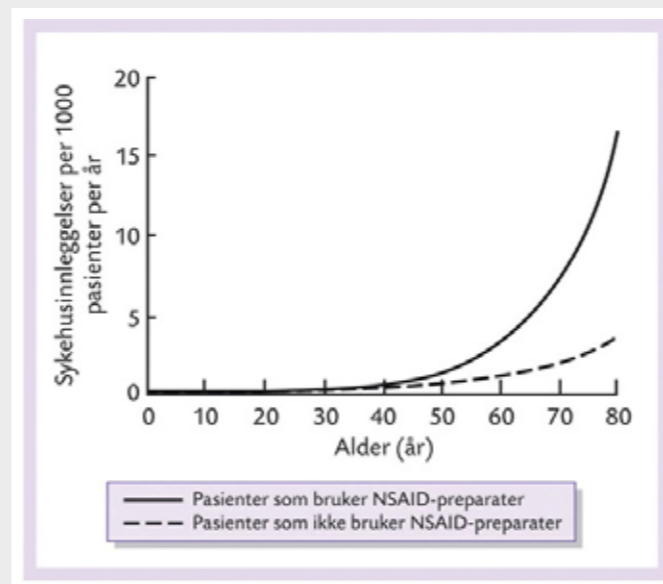
De to enzymene cyklooksigenase-1 (COX-1) og cyklooksigenase-2 (COX-2) har delvis ulike funksjoner.

- ▶ COX-1 er viktigere enn COX-2 når det gjelder produksjon av slimhinnebeskyttende prostaglandiner i ventrikkelen.
- ▶ COX-1 er sentral i produksjonen av tromboksan A2 i trombocytter, noe som fører til økt trombocytt-aggregasjon.
- ▶ For nyrefunksjon er både COX-1 og COX-2 viktig.
- ▶ COX-2 fører til økt produksjon av prostasyklin (PGI₂), som har vasodilaterende egenskaper og bidrar til å opprettholde normal endotelfunksjon.
- ▶ Ved inflammatoriske reaksjoner er det særlig COX-2 som bidrar til å produsere prostaglandiner som forsterker inflammasjonsprosessen.

Ut fra dette kan hemming av COX-2 uten samtidig hemming av COX-1 gi ugunstige kardiovaskulære effekter, siden de karbeskyttende effektene av prostasyklin reduseres uten at man samtidig får en hemmet trombocytt-aggregasjon [1-2].



NSAIDs er en av de viktigste årsakene til sykehusinnleggelser som følge av legemiddelbivirkninger. En systematisk gjennomgang av 25 publiserte studier fant at NSAIDs står for 10-20% av alle sykehusinnleggelsler på grunn av bivirkninger (3).



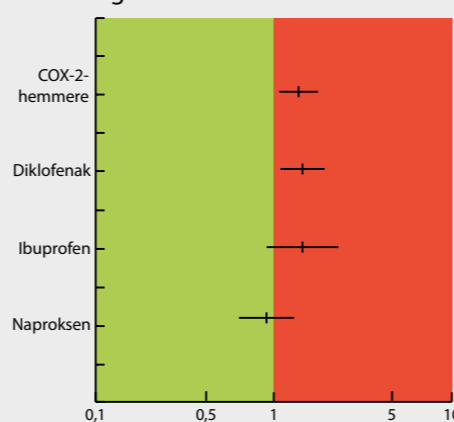
Antall sykehusinnleggelsler på grunn av mageblødninger sett i forhold til alder.

Større grad av COX-2-selektivitet gir størst risikoøkning for kardiovaskulære bivirkninger, mens økende grad av COX-1-hemming gir høyere risikoøkning for mage/tarm-bivirkninger. For hjertesvikt og nyresvikt virker grad av selektivitet å være av underordnet betydning, og alle NSAIDs gir økt risiko. En stor metaanalyse av 639 randomiserte studier har blitt gjort for å beregne relativ risiko for ulike bivirkninger (4).

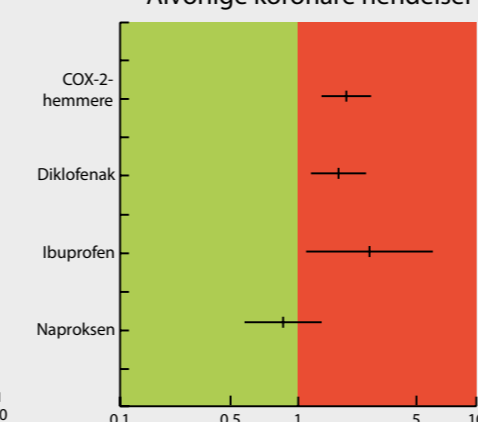
Hjerte/kar-bivirkninger

Forfatterne fant at alvorlige vaskulære hendelser (hjerteinfarkt eller slag, inkludert dødsfall av disse) økte med

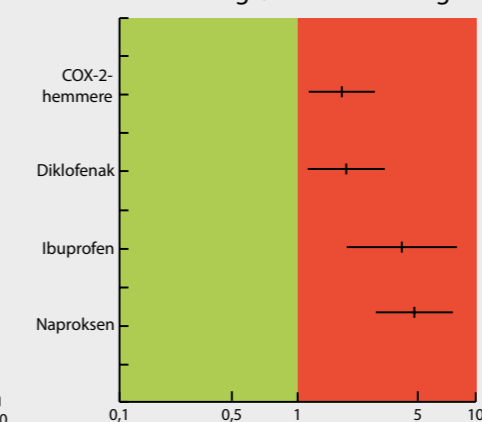
Alvorlige kardiovaskulære hendelser



Alvorlige koronare hendelser



Mage/tarm-bivirkninger



omtrent en tredel ved bruk av selektive COX-2-hemmere (RR = 1,37, 95% KI 1,14-1,66) eller diklofenak (RR = 1,41, 95% KI 1,12 - 1,78). Hovedsakelig skyldtes dette en økning i alvorlige koronare hendelser (hjerteinfarkt, inkludert dødsfall) både for selektive COX-2-hemmere (RR = 1,76, 95% KI 1,31 - 2,37) og diklofenak (RR = 1,70, 95% KI 1,19 - 2,41). Vaskulær død økte signifikant både av selektive COX-2-hemmere (RR = 1,58, 95% KI 1,00 - 2,49) og diklofenak (RR = 1,65, 95% KI 0,95 - 2,85)

Ibuprofen økte alvorlige koronare hendelser signifikant (RR = 2,22, 95% KI 1,10 - 4,48), men ikke alvorlige vaskulære hendelser (RR = 1,44, 95% KI 0,89 - 2,33). Vaskulær død økte ikke signifikant av ibuprofen (RR = 1,90, 95% KI 0,56 - 6,41). Andre resultater tyder på at den økte risikoen for hjerte/karsykdom først oppstår ved høye doser ibuprofen, og at døgndoser inntil 1200-1600 mg ikke medfører signifikant risikoøkning (5).

Naproksen ga ingen økning i alvorlige vaskulære hendelser (RR = 0,93, 95% KI 0,69 - 1,27), alvorlige koronare hendelser (RR = 0,84, 95% KI 0,52 - 1,35) eller vaskulær død (RR = 1,08, 95% KI 0,48 - 2,47).

Risikoen for å bli innlagt på sykehus på grunn av hjertesvikt er omtrent doblet for alle NSAIDs i undersøkelsen: Selektive COX-2-hemmere (RR = 2,28, 95% KI 1,62 - 3,20), diklofenak (RR = 1,85, 95% KI 1,17 - 2,94), ibuprofen (RR = 2,49, 95% KI 1,19 - 5,20) og naproksen (RR = 1,87, 95% KI 1,10 - 3,16).

Mage/tarm-bivirkninger

Alle NSAIDs medfører økt risiko for alvorlige mage/tarm-bivirkninger (perforasjon, blødning eller obstruksjon). Risikoøkningen er minst for selektive COX-2-hemmere (RR = 1,81, 95% KI 1,17 - 2,81) og diklofenak (RR = 1,89, 95% KI 1,16 - 3,09) og størst for ibuprofen (RR = 3,97, 95% KI 2,22 - 7,10) og naproksen (RR = 4,22, 95% KI 2,71 - 6,56).

Noen viktige interaksjoner med NSAID-preparater:

Acetylsalisylsyre og andre platehemmere
→ økt blødningsrisiko

Warfarin og nye orale antikoagulantia
→ økt blødningsrisiko

ACE-hemmere og angiotensin 2-antagonister
→ NSAIDs motvirker effekten av disse midlene
→ Økt risiko for nyresvikt

Andre midler som brukes mot høyt blodtrykk eller hjertesvikt
→ NSAIDs kan motvirke effekten av disse midlene

Litium
→ nedsatt utskillelse av litium med risiko for bivirkninger av dette preparatet

Metotreksat
→ nedsatt utskillelse av metotreksat med risiko for bivirkninger av dette preparatet

Andre legemidler som kan gi nedsatt nyrefunksjon som bivirkning
→ ekstra stor risiko for redusert nyrefunksjon

Presentasjonen er laget av en fokusgruppe bestående av:

- ▶ Olav Sletvold, prof., dr.med., overlege, Avd. for geriatri, St. Olavs Hospital
- ▶ Cecilia Margareta Montgomery Øien, overlege, PhD, Avd. for nyresykdommer, St. Olavs Hospital
- ▶ Olav Spigset, prof., dr.med., overlege, Avd. for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital
- ▶ Roar Dyrkorn, spes. i allmennmedisin og klinisk farmakologi, Avd. for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital
- ▶ Ketil Arne Espnes, spes. i allmennmedisin og klinisk farmakologi, Avd. for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital
- ▶ Harald Christian Langaas, cand.pharm., leder RELIS Midt-Norge, St. Olavs Hospital