



Anvendelse af NSAID hos patienter med erkendt hjertekarsygdom

I januar 2009 nedsatte Dansk Cardiologisk Selskabs bestyrelse en arbejdsgruppe med henblik på at udarbejde et holdningspapir om NSAID behandling af patienter med erkendt hjertekarsygdom. Arbejdsgruppen består af følgende 8 medlemmer:

Afdelingslæge, PhD *Gunnar H. Gislason* (formand), Kardiologisk afdeling P, Gentofte Hospital

Cand.med. *Emil Loldrup Fosbøl*, Kardiologisk afdeling P, Gentofte Hospital

Overlæge, Dr.med. *Per Grande*, Kardiologisk klinik B, Rigshospitalet – DCS arbejdsgruppe for akut koronar syndrom.

Overlæge, PhD *Ilan Raymond*, Kardiologisk afdeling, Frederiksberg Hospital – DCS arbejdsgruppe for hjerteinsufficiens.

1. Reservelæge, PhD *Anne Merete Boas Soja* (sekretær), Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet. – DCS arbejdsgruppe for hjerte-rehabilitering og forebyggelse.

Klinikchef, Dr.med. *Søren Jacobsen*, Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet.

Professor, PhD *Bo Christensen*, Almen Medicin, Århus Universitet og Dansk Selskab for Almen Medicin

Professor, Dr.med. *Henrik Enghusen Poulsen*, Klinisk Farmakologisk Laboratorium, Rigshospitalet

Arbejdsgruppen havde nedenstående kommissorium:

1. At fastlægge evidensgrundlaget for den kardiovaskulære risiko forbundet med anvendelse af selektive COX-2 hæmmere og non-selektiv NSAID hos patienter med hjertekarsygdom.
2. At give anbefalinger for brug af disse lægemidler hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og patienter med hjertesvigt
3. At anvise alternative behandlingsmuligheder til disse patienter såfremt behandling med selektive COX-2 hæmmere og non-selektive NSAID præparater frarådes.

Indledning

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) har i flere århundreder været

anvendt for deres smertestillende og anti-inflammatoriske egenskaber og er blandt de mest brugte lægemidler på verdensplan. I Danmark er anvendelsen også udbredt. Et dansk studium viste at i en 8 årig periode havde næsten 60 % af den voksne danske befolkning indløst en eller flere recepter på NSAID-præparater¹. Andre danske undersøgelser har vist, at anvendelsen af NSAID-præparater blandt hjertesygge er høj, idet hhv. 34 % og 36 % af patienter med kendt hjerteinsufficiens eller tidligere myokardieinfarkt havde indløst en recept på et NSAID-præparat.¹⁻³ NSAID-præparater sælges desuden som håndkøb på apoteker, benzinstationer og supermarkeder⁴. I Danmark er det udelukkende ibuprofen i lavere doser, der forhandles i håndkøb. De mest almindelige bivirkninger ved NSAID behandling har været relateret til den gastrointestinale irritabilitet⁵⁻⁶. For at mindske dette problem blev der igennem 1990'erne udviklet en ny generation af NSAID-præparater, som selektivt hæmmede COX-2 receptoren. Det blev dog tidligt erfaret, at behandling med de selektive COX-2 hæmmere medførte en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, hvilket senere er blevet bekræftet i flere randomiserede undersøgelser og metaanalyser.⁷⁻¹³ Den kardiovaskulære risiko ved de selektive COX-2 hæmmere har medført en øget opmærksomhed omkring sikkerheden ved de traditionelle non-selektive NSAID-præparater, som tidligere har været anvendt forholdsvis ukritisk uden hensyntagen til tilstedeværende hjertesygdom.

Man har længe vidst, at NSAID-præparater øger salt- og væskeretentionen i kroppen og derigennem kan forårsage ødemer og forværre hjerteinsufficiens. Generelt har man frarådet NSAID-behandling til patienter med hjerteinsufficiens.¹⁴⁻¹⁹ Hvilke eventuelle uhensigtsmæssige sidevirkninger der kunne gøre sig gældende hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, har hidtil været ukendt. Nylige resultater fra flere observationelle studier samt metaanalyser har vist, at de non-selektive NSAID-præparater også er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko hos såvel den raske som den hjertesygge befolkning. Flere studier tyder på, at der er en forskel på risiko for kardiovaskulær sygdom mellem de enkelte NSAID-præparater og at denne risiko er dosisrelateret.^{12-13, 20-24} Endvidere ser det ud til, at patienter med er-

kendt hjertekarsygdom har en endnu større risiko for kardiovaskulære komplikationer til NSAID-behandling sammenlignet med den hjertesunde befolkning.^{2-3, 25-26}

På grund af den udbredte anvendelse af NSAID-lægemidler blandt såvel den hjertesunde som den hjertesygge befolkning, er det af stor betydning for folkesundheden, at der udarbejdes generelle vejledninger og anbefalinger til sundhedsfagligt personale. DCS har derfor taget initiativ til udarbejdelsen af et holdningspapir omkring brugen af NSAID-præparater hos patienter med erkendt hjertesygdom.

Den fysiologiske effekt af NSAID

NSAID-lægemidler bliver hovedsageligt anvendt for deres smertelindrende, antiinflammatoriske og antipyretiske virkning. Den primære effekt af NSAID-præparater er en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX) som fremmer syntesen af prostaglandiner fra arakidonsyre. COX-enzymet har to isoformer, COX-1 og COX-2, og de individuelle NSAID-præparater har forskellig affinitet for hæmning af disse to isoformer, der også afspejler den risikoprofil de individuelle NSAID-præparater har (Tabel 1).²⁷⁻³⁰ De to isoformer af cyclooxygenase findes udbredt i hele kroppen og det er balancen mellem de to isoformer der bl.a. synes relateret til den kardiovaskulære risiko. Endothelet indeholder primært COX-2 isoformen, som er relateret til produktionen af prostaglandin I₂ (prostacyclin PGI₂) og som er kraftigt vasodilaterende, hindrer trombocyttaggregation, reducerer kardiell og vaskulær remodellering og reducerer optagelsen af kolesterol. COX-2 har en beskyttende effekt på endothelet og COX-2 receptoren bliver f.eks. opreguleret ved øget vaskulær tonus (shear-stress) og i atherosklerotiske plaques. Trombocytter indeholder kun COX-1, som er ansvarlig for produktionen af thromboxan A₂ (TXA₂), der stimulerer trombocyttaggregationen, er vasokonstricterende samt øger vaskulær og kardiell remodellering. Den kardioprotektive virkning af lav dosis acetylsalicylsyre er via en hæmning af COX-1 i trombocytterne som inaktiveres irreversibelt. Derudover øger TXA₂ væske- og saltresorption i nyrerne, øger det systemiske blodtryk og sti-



Tabel 1. Almindelig anvendte NSAID i Danmark, COX-1 og COX-2 selektivitet og terapeutiske doser.

NSAID (generisk navn)	Handelsnavn	COX selektivitet		Terapeutiske doser (daglig dosis)		
		COX-1	COX-2	Lav dosis	Høj dosis	Max dosis
Acetylsalicylsyre	Magnyl, Aspirin, Idietyl, Treo	+++++	+	≤ 500 mg	> 2000 mg	6000 mg
Naproxen	Bonyl, Naproxen	+++++	+	≤ 500 mg	> 500 mg	1000 mg
Ibuprofen	Ibumetin, Brufen, Ipren	++++	+	≤ 1200 mg	> 1200 mg	2400 mg
Diclofenac	Voltaren, Diclon, Diclodan	+	+++++	< 100 mg	≥ 100 mg	300 mg
Indometacin	Confortid	+++++	+	≤ 50 mg	> 100 mg	200 mg
Ketoprofen	Orofen, Orudis	+++++	+	≤ 100 mg	> 200 mg	300 mg
Piroxicam	Pirom, Felden Piroxicam	++	++++	≤ 20 mg	> 20 mg	40 mg
Meloxicam	Meloxicam	+	+++++	≤ 7,5 mg	> 7,5 mg	15 mg
Celecoxib	Celebra, Celebrex	+	+++++	≤ 200 mg	> 200 mg	800 mg
Etodolac	Todolac		+++++	≤ 200 mg	≥ 300 mg	600 mg
Etoricoxib	Arcoxia		+++++	≤ 60 mg	≥ 90 mg	120 mg

mulerer intrakardial fibrose, hvorimod PGI₂ er med til at sænke det systemiske blodtryk, øger væske- og saltudskillelse i nyrene og kan forårsage kardioprotektion via prækonditionering.³¹⁻³²

Ligevægten mellem produktionen af TXA₂ og PGI₂ er essentiel for et velfungerende kredsløbssystem og behandling med et NSAID-præparat kan i varierende grader være med til at ændre balancen mellem TXA₂ og PGI₂ og dermed øge den kardiovaskulære risiko. De individuelle NSAID-præparater har forskellig affinitet for hæmning af COX-1 og COX-2. De selektive COX-2 hæmmere har hovedsagelig COX-2 hæmmende virkning, men også i nogen grad virkning via en hæmning af COX-1. Ligeledes udviser de non-selektive NSAID-præparater forskellig grader af hæmning af COX-1 og COX-2. Diclofenac har f.eks. en højere affinitet for hæmning af COX-2 end COX-1, selvom den traditionelt klassificeres som et non-selektive NSAID-præparat. NSAID-præparater med hovedsagelig COX-1 inhiberende effekt er f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen og naproxen. Studier har vist, at NSAID-præparater som har højere COX-2 selektivitet også har en højere risiko

for kardiovaskulære bivirkninger, hvorimod de NSAID-præparater som hovedsagelig er COX-1 selektive, har en højere risiko for gastrointestinal bivirkninger.^{28, 30}

Iskæmisk hjertesygdom og NSAID

Fra randomiserede studier foreligger der efterhånden en solid dokumentation for, at behandling med selektive COX-2 hæmmere øger risikoen for tromboemboliske hændelser. Denne dokumentation er mest omfattende for rofecoxib (Vioxx®), hvorimod resultaterne for celecoxib (Celebra®) har været mindre entydige. For de non-selektive NSAID-præparater foreligger der ligeledes dokumentation for en øget kardiell risiko fra flere store observationelle studier og meta-analyser. Evidensen for en øget risiko for akut myokardieinfarkt eller andre tromboemboliske hændelser er dog stort set kun baseret på studier, der ikke primært har været designet til at undersøge den kardiovaskulære risiko. Der foreligger flere randomiserede studier, der har sammenlignet selektive COX-2 hæmmere med placebo

eller andre non-selektive NSAID-præparater. Ingen af disse studier har fokuseret på non-selektive NSAID-præparater sammenlignet med placebo hos hjertesygge patienter. Desuden har de fleste studier ekskluderet patienter med øget kardiovaskulær risiko eller kendt hjertekarsygdom. Der foreligger kun ét randomiseret studium, der primært har undersøgt patienter med erkendt hjertekarsygdom. Dette studium undersøgte effekten af COX-2 hæmmere valdecoxib sammenlignet med placebo til smertebehandling efter CABG. Studiet blev afbrudt før tid pga. en kraftig øgning af kardiovaskulære hændelser efter kort tids behandling med valdecoxib.³³

VIGOR studiet var den første undersøgelse, der satte fokus på den kardiovaskulære risiko ved de selektive COX-2 hæmmere. Studiet sammenlignede rofecoxib med naproxen med henblik på gastrointestinale bivirkninger. Man fandt en mindre forekomst af alvorlige gastrointestinale hændelser i rofecoxib-gruppen men en fem gange øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser.¹¹ En sammenligning af celecoxib med ibuprofen og diclofenac med hensyn til risikoen for gastrointestinale bivirkninger



blev foretaget i CLASS studiet. Studiet viste ingen forskel med hensyn til forekomsten af kardiovaskulære hændelser mellem de tre behandlingsgrupper.³⁴ I en senere analyse af både VIGOR og CLASS studierne fandt man dog at event raten for kardiovaskulære events var højere i behandlingsgrupperne i begge studier sammenlignet med en tilsvarende aldersmatchet population. Patienter med en høj kardiovaskulær risiko havde tillige en større risiko ved behandling med rofecoxib sammenlignet med lavrisiko patienter.⁹

To studier fra 2004 sammenlignede COX-2-hæmmerne rofecoxib og celecoxib med placebo hos patienter med gastrointestinale polypper. Begge studier blev afbrudt før tid pga. en øget kardiovaskulær risiko ved behandling med COX-2 hæmmerne. I APPROVe studiet fandt man en 2-3 gange øget risiko for tromboemboliske hændelser (APTC events) og akut myokardieinfarkt.¹¹ I APC studiet forårsagede celecoxib behandling i høje doser (400 mg dgl) en tredobling af risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser.¹⁰ En senere analyse af to studier (APC og PreSAP) viste en klar dosisafhængig øgning i risikoen ved celecoxib behandling og endvidere større risiko hos patienter, der i forvejen havde øget kardiovaskulær risiko.³⁵⁻³⁶ To studier har ikke kunnet påvise nogen forskel i den kardiovaskulære risiko mellem COX-2 hæmmerne som lumiracoxib og etirocoxib sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater som naproxen, ibuprofen og diclofenac.^{37,38} ADAPT studiet undersøgte ældre patienter (>70 år) som blev randomiseret til celecoxib, naproxen eller placebo med henblik på forebyggelse af demens. Studiet blev stoppet før tid da man fandt en øget kardiovaskulær risiko forbundet med naproxen behandling.³⁹

Der foreligger flere observationelle studier, der har fokuseret på den kardiovaskulære risiko ved anvendelsen af såvel de selektive COX-2 hæmmerne som de non-selektive NSAID-præparater. Der er en klart øget kardiovaskulær risiko ved behandling med rofecoxib mens resultaterne for celecoxib har været mere tvetydige. Generelt er den kardiovaskulære risiko øget ved anvendelsen af de fleste non-selektive NSAID-præparater og denne risiko synes særlig markant ved høje doser.^{20-21, 23, 40-44} I ingen af de observationelle studier indgår der analyser specifikt

for patienter med tidligere myokardieinfarkt. Et canadisk case-control studie fandt kun øget risiko ved celecoxib behandling hos patienter med tidligere myokardieinfarkt, samt større risiko for behandling med rofecoxib hos patienter med tidligere myokardieinfarkt sammenlignet med patienter uden myokardieinfarkt.²⁵ Et dansk kohorte studium inkluderede dog patienter, der havde gennemlevet deres første myokardieinfarkt og fandt en betydelig dosisafhængig øget risiko for død og reinfarcering ved behandling med såvel rofecoxib som celecoxib.² Samme studium viste ligeledes, at behandling med ibuprofen og diclofenac i høje doser var forbundet med en øget risiko. En post-hoc analyse af ExTRACT-TIMI 25 trombolysstudiet viste, at behandling med et NSAID-præparat i ugen op til et STEMI øgede risikoen for død og reinfarkt samt for udviklingen af svær hjerteinsufficiens og kardiogen shock.²⁶ To andre case-control studier fandt dog ingen tegn til større risiko ved NSAID behandling hos patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom i forhold til patienter uden iskæmisk hjertesygdom.^{22, 45}

Der foreligger flere meta-analyser der har inkluderet resultater fra såvel randomiserede som observationelle studier. Kearney et al analyserede randomiserede studier og fandt en signifikant øget risiko for alle kardiovaskulære hændelser ved behandling med selektive COX-2 hæmmerne sammenlignet med placebo. I studier der havde sammenlignet selektive COX-2 hæmmerne med non-selektive NSAID-præparater var der ingen signifikant forskel i den kardiovaskulære risiko. Dog var der interaktion med naproxen og i studier som havde sammenlignet selektive COX-2 hæmmerne med naproxen, var den kardiovaskulære risiko lavest i naproxen gruppen. I studier hvor der indgik analyser af non-selektive NSAID-præparater sammenlignet med placebo var risikoen for kardiovaskulære events øget for ibuprofen og diclofenac men ikke for naproxen. Der var en dosisafhængig øgning i den kardiovaskulære risiko for diclofenac, ibuprofen, celecoxib og rofecoxib. McGettigan et al publicerede en meta-analyse af observationelle studier og fik tilsvarende resultater som Kearney for rofecoxib og diclofenac, men fandt ikke forhøjet risiko forbundet med celecoxib, ibuprofen eller naproxen.

Der foreligger således god dokumenta-

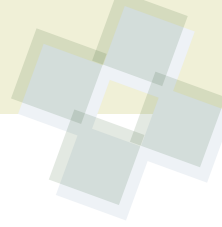
tion fra randomiserede studier om at behandling med de selektive COX-2 hæmmerne er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære hændelser og at disse primært er af tromboembolisk art. I observationelle studier er denne sammenhæng også fundet for de non-selektive NSAID-præparater. Det er væsentligt at bemærke, at i flere af de randomiserede undersøgelser hvor selektive COX-2 hæmmerne er sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater, har risikoen for kardiovaskulære hændelser været i den samme størrelsesorden. Dette kunne tyde på, at den kardiovaskulære risikoprofil for de non-selektive NSAID og de selektive COX-2 hæmmerne er ens.

NSAID og hjerteinsufficiens

NSAID-præparater er kontraindiceret til patienter med hjerteinsufficiens og såvel internationale guidelines som Lægemiddelstyrelsen fraråder anvendelsen til denne patientgruppe. I det NSAID-præparater er væskeretinerende, kan behandlingen inducere eller forværre lungestase og perifere ødemer. Patienter med hjerteinsufficiens er ligeledes i høj risiko for at udvikle samtidig nyreinsufficiens og behandling med NSAID-præparater kan netop præcipitere dette.

Ingen studier over anvendelsen af NSAID-præparater har inkluderet patienter med kendt hjerteinsufficiens og evidensen er således primært baseret på post-hoc analyser af randomiserede og observationelle studier. Tilgængelige data tyder på, at der er en signifikant øget risiko for forværring af tilstanden hos hjerteinsufficiens patienter, der anvender NSAID-præparater og at denne synes at være dosisafhængig. Resultaterne er dog ikke helt entydige og der synes tillige at være forskel på risikoen ved anvendelse af forskellige præparater. Den øgede risiko understøttes af en meta-analyse af hhv. observationelle og af randomiserede studier.

I randomiserede studier har man i APPROVe studiet fundet en firedoblet øget risiko for udviklingen af hjerteinsufficiens ved mindre end 5 måneders behandling med rofecoxib sammenlignet med placebo.¹¹ En samlet analyse af APC, PreSAP og 4 mindre studier har vist at celecoxib fordoblede hyppigheden af hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.³⁵⁻³⁶ I et andet



studie fandt man, at behandling med etiracoxib i høje doser (> 90 mg) var forbundet med en øget forekomst af hjerteinsufficiens sammenlignet med diclofenac.⁴⁶ I ADAPT studiet fandt man at behandling med COX-2 hæmmere celecoxib sammenlignet med placebo ikke øgede risikoen for hjerteinsufficiens omend naproxen udviste en tendens hertil.³⁹ I et andet studium så man ingen forskel mellem lumiracoxib og ibuprofen eller naproxen i risiko for udvikling af hjerteinsufficiens.^{37, 47}

Der foreligger flere observationelle studier som fokuserer på risikoen for hjerteinsufficiens ved behandling med NSAID-præparater. Hos patienter med ikke erkendt hjertekarsygdom var risikoen for indlæggelse grundet hjerteinsufficiens mere end fordoblet ved behandling med NSAID-præparater. Ved kendt hjertekarsygdom var den samme risiko mere en 10-fold højere sammenlignet med patienter, der ikke var i behandling med NSAID-præparater.^{19, 48} Lignende resultater er fundet ved behandling med rofecoxib og non-selektive NSAID-præparater hvor risikoen for indlæggelse grundet hjerteinsufficiens er øget med hhv. 80% og 40%.¹⁶ I et andet studium blev risikoen for hjerteinsufficiens fordoblet hos patienter der samtidig var i behandling med diuretika.⁴⁹ Blandt patienter med hjerteinsufficiens, synes der desuden at være en forskel mellem de enkelte NSAID-præparater i risikoen for indlæggelse for hjerteinsufficiens eller for død, hvor rofecoxib og non-selektive NSAID-præparater udviste en større risiko end celecoxib.¹⁸

Et dansk kohorte studium inkluderede patienter efter første indlæggelse for hjerteinsufficiens og fandt en øget risiko for død, myokardieinfarkt og genindlæggelse for hjerteinsufficiens ved behandling med rofecoxib, celecoxib og diclofenac og i høje doser for ibuprofen og naproxen.⁵⁰ Kun ét studium kunne ikke påvise en øget risiko for indlæggelser for hjerteinsufficiens hos patienter der blev behandlet med celecoxib.¹⁶

I en meta-analyse hvori der indgik resultater fra såvel randomiserede som observationelle studier, viste Scott et al en ikke signifikant tendens til en øget risiko for hjerteinsufficiens på 1.36 (0.99-1.85) i observationelle studier og en signifikant øget risiko i randomiserede studier (HR 2.31; 1.34-4.00).⁵¹

Hypertension og NSAID

Fra randomiserede og observationelle studier foreligger der en solid dokumentation for effekten af NSAID behandling på blodtrykket. Generelt er NSAID behandling associeret med stigning i blodtryk og destabilisering af blodtryksregulering hos patienter med arteriel hypertension. I en meta-analyse viste Aw et al at selektive COX-2 hæmmere forårsager en gennemsnitlig øgning af det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 3.9 mmHg og 1.1 mmHg. Non-selektive NSAID-præparater øger gennemsnitligt det systoliske og diastoliske blodtryk med hhv. 2.8 mmHg og 1.3 mmHg.⁵² I APC og PreSAP observerede man en stigning i blodtrykket på 2-4 mmHg ved behandling med celecoxib sammenlignet med placebo.³⁵ I AP-PROVe studiet havde rofecoxib gruppen en stigning i systolisk og diastolisk blodtryk på hhv. 3.4 og 0.9 mmHg.¹¹ I ADAPT studiet var risikoen for opstart af antihypertensiv behandling 56% højere i celecoxib gruppen og 40% højere i naproxen gruppen sammenlignet med placebo.

Konklusion

På baggrund af de foreliggende data finder arbejdsgruppen, at behandling med alle COX-2 hæmmere generelt frarådes hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og hos patienter med særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi). Særlig forsigtighed bør også udvises ved NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens. Desuden bør der udvises tilbageholdenhed med anvendelsen af NSAID-præparater hos patienter som besidder de klassiske risikofaktorer for at udvikle kardiovaskulær sygdom såsom arteriel hypertension, hyperlipidæmi og diabetes. Forsigtighed bør også udvises over for tilstande, hvor der er fundet indikation for forebyggende behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (Faktaboks 1).

Alternativer til NSAID behandling bør tage udgangspunkt i den enkelte patient og dennes øvrige sygdomstilstande og kan indeholde analgetiske alternativer som f.eks. paracetamol og/eller ikke-farmakologiske

Faktaboks 1: NSAID og kardiovaskulær risiko

COX-2 hæmmer behandling frarådes generelt hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og hos patienter med særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi).

Særlig forsigtighed bør også udvises ved NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens. Risiko afvejning bør foretages før NSAID behandling gives til patienter, som besidder en særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi).

Selektive COX-2 hæmmere har været associeret med en øget kardiovaskulær risiko i flere randomiserede studier. Data fra flere observationelle undersøgelser tyder også på en øget kardiovaskulær risiko ved behandling med andre non-selektive NSAID-præparater.

Sammenlignet med hjerteriske, har patienter med tidligere myokardieinfarkt og hjerteinsufficiens en særlig øget risiko for kardiovaskulære hændelser ved behandling med NSAID-præparater

NSAID behandling øger blodtrykket og er forbundet med en destabilisering af igangværende blodtryksbehandling.

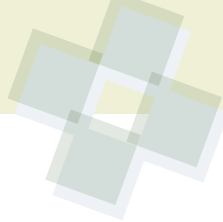
tiltag som vægttab, fysioterapi og motion. Påkrævet anvendelse af NSAID-præparater i behandlingen af comorbide tilstande hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom må betragtes som en ekspertopgave og henvisning til specialist indenfor pågældende sygdomsområde skal overvejes med henblik på yderligere vurdering og behandling. Herunder kan samråd på tværs af specialer (eks. reumatologi, kardiologi og evt. smerteklinik) blive en nødvendighed (Faktaboks 2).

Faktaboks 2: Alternativer til NSAID behandling

Alternative behandlingsmuligheder til NSAID behandling bør altid være førstevalg hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller hos patienter som besidder en øget kardiovaskulær risikoprofil.

Alternativer til NSAID behandling bør altid være baseret på et individuelt skøn hvor fordele skal overstige den potentielle kardiovaskulære risiko.

Hvis anvendelsen af NSAID-præparater findes uundgåelig, kan det overvejes at henvise patienten til en specialist inden for det pågældende speciale hvortil behandlingen findes påkrævet. Herunder kan samråd på tværs af specialer (eks. reumatologi, kardiologi og evt. smerteklinik) være nødvendig.



Bivirkningsfrekvensen ved NSAID-behandling øges med stigende doser uden at den terapeutiske effekt tilsvarende øges. Der er ikke overbevisende dokumentation for betydende terapeutiske forskelle mellem de forskellige NSAID-præparater men der er forskel på bivirkningsprofilerne, idet diclofenac og de selektive COX-2 hæmmere udviser en særlig ufordelagtig bivirkningsprofil. De velkendte bivirkninger er gastrointestinal blødning, udviklingen af kronisk nyresygdom ved langvarig brug og risikoen for spontan abort. Nyligt publicerede undersøgelser påpeger en risiko for pludselig hjertedød ved både selektive COX-2 hæmmere og ved flere non-selektive NSAID (Faktaboks 3).

Faktaboks 3: Risikovurdering af individuelle NSAID-præparater

Generelt er den kardiovaskulære risiko øget ved anvendelsen af alle NSAID præparater og denne risiko synes særlig markant ved behandling i høje doser.

NSAID-præparater som overvejende udviser COX-2 selektive egenskaber såsom rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam, meloxicam må betragtes som havende en højere kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater som f.eks. acetylsalicylsyre (højdosis), naproxen og ibuprofen.

Der er en klar dosisrelateret øgning i risikoen ved NSAID behandling, hvorimod den terapeutiske og smertestillende effekt af behandlingen ikke tilsvarende øges.

Hvis NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom er nødvendig, bør man vælge et mere COX-1 selektivt NSAID-præparat og behandle med mindst mulige dosis (eks. naproxen ≤ 500 mg dgl. eller ibuprofen ≤ 1200 mg dgl.) i så kort en periode som mulig.

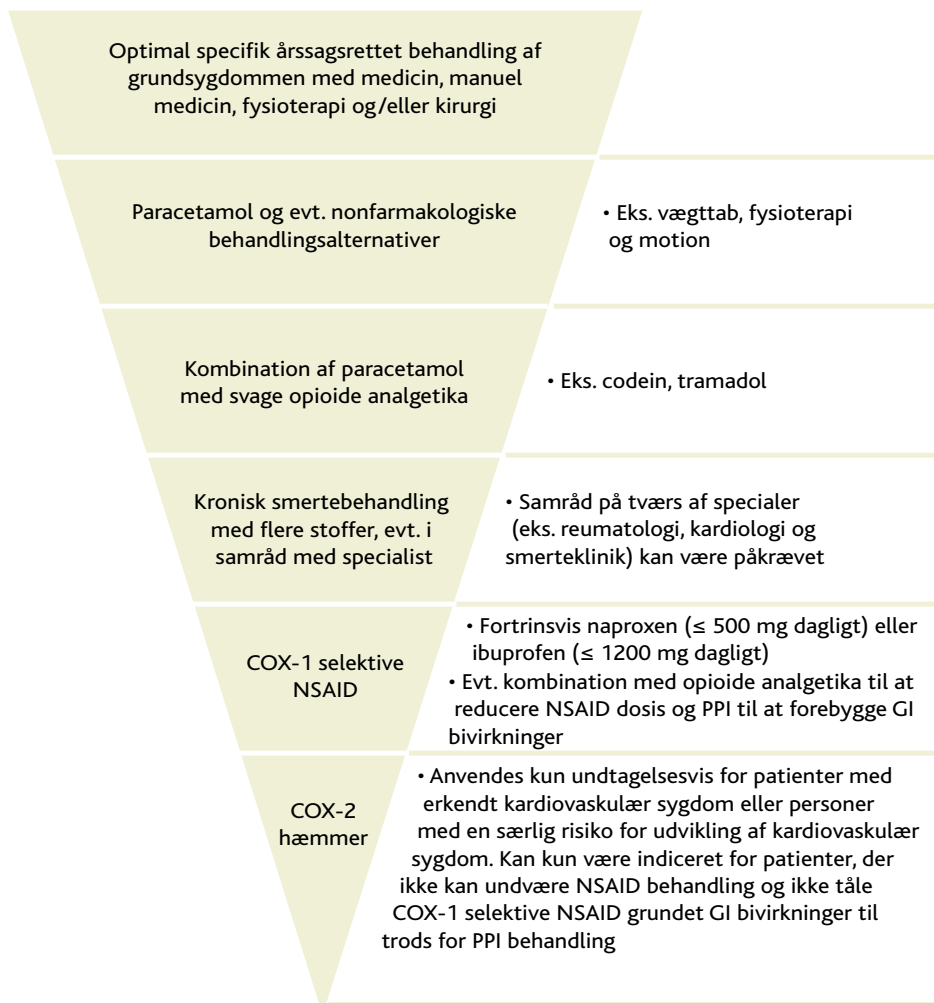
Behandling med alle typer af NSAID-præparater kan potentielt medføre en øget risiko for kardiovaskulære hændelser. NSAID-præparater med overvejende COX-2 hæmmende virkning som rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam og meloxicam udviser en mere uhensigtsmæssig kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater som acetylsalicylsyre, naproxen og ibuprofen. Denne opdeling skal dog kun betragtes som vejledende og kan ikke retfærdiggøre anvendelse af NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær

sygdom uden at andre behandlingsmuligheder først er afprøvet. Anvendelsen af NSAID-præparater i behandlingen af patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom må altid være baseret på et individuelt skøn og kun ud fra grundig vurdering af fordele frem for risici ved behandlingen. I de tilfælde hvor NSAID behandling ikke kan undværes, bør overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater foretrækkes og i så fald kun i den laveste terapeutiske dosering (eks. naproxen ≤ 500 mg dgl. og ibuprofen ≤ 1200 mg dgl.) og i så kort en behandlingsperiode som muligt. For patienter med en øget risiko for

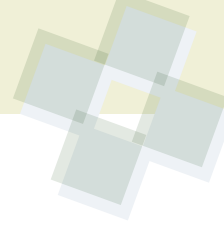
gastrointestinale bivirkninger, bør NSAID-behandlingen kombineres med en protonpumpe hæmmer (PPI). Hvad angår gastrointestinale bivirkninger, er gevinsten ved anvendelsen af selektive COX-2 hæmmere sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater ret beskeden og meget tvivlsom hos patienter som samtidig indtager en lav dosis acetylsalicylsyre. Et forslag til praktisk trinvis tilgang til behandling af smerter i bevægelsesapparatet hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller personer med særlig risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom er angivet i Figur 1.

Figur 1.

Trinvis tilgang til farmakologisk behandling af smerter i bevægeapparatet hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller personer med særlig risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom. Øverst i den omvendte pyramide fokuseres på tiltag som medfører mindst kardiovaskulær risiko og bør være førstevalg for de fleste patienter. Eftersom man kommer trinvis nedad i pyramiden bør altid foregå grundig vurdering af fordele frem for risici ved behandlingen og tilsvarende være færre patienter i de nederste behandlingstrin.



Denne behandlingsalgoritme er kun vejledende og det understreges at der altid bør foregå en individuel vurdering i henhold til den tilgrundliggende sygdomstilstand som kræver behandling og til de behandlingsvejledninger, som foreligger indenfor det pågældende speciale.



Referencer

1. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:822-33.
2. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.
3. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-9.
4. Hensrud DD, Engle DD, Scheitel SM. Underreporting the use of dietary supplements and nonprescription medications among patients undergoing a periodic health examination. *Mayo Clin Proc* 1999;74:443-7.
5. Cryer B, Kimmey MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105:20S-30S.
6. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-8.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama* 2001;286:954-9.
10. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
11. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2006;332:1302-8.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
14. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
15. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
16. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-6.
17. Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: A class effect? *Arthritis Care & Research* 2007;57:516-23.
18. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *Bmj* 2005;330:1370-6.
19. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610-5.
20. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
21. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165:978-84.
22. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Bmj* 2005;330:1366-73.
23. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657-63.
24. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy individuals: a nationwide study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008;In Press.
25. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart* 2007;93:189-94.
26. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:11-7.
27. Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thrombosis and haemostasis* 2006;96:393-400.
28. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:4-15.
29. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759-70.
30. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1628-36.
31. Francois H, Athirakul K, Howell D, et al. Prostaglandin synthase inhibition protects against elevated blood pressure and cardiac fibrosis. *Cell Metab* 2005;2:201-7.
32. Timmers L, Sluijter JPG, Verlaan CWJ, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibition Increases Mortality, Enhances Left Ventricular Remodeling, and Impairs Systolic Function After Myocardial Infarction in the Pig. *Circulation* 2007;115:326-32.
33. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
34. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000;284:1247-55.
35. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028-35.
36. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13.
37. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and



- ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-84.
38. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
39. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clinical Trials* 2006;1:e33.
40. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
41. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
42. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
43. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:190-7.
44. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW. Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin Ther* 2006;28:1827-36.
45. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:1950-7.
46. Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:542-50.
47. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk patients with osteoarthritis treated with Ibuprofen, Naproxen, or Lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007;66:764-70.
48. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.
49. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Otervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
50. Bretler DM, Jorgensen CH, Olesen JB, Gislason GH, Hansen PR. [Peripartum cardiomyopathy]. *Ugeskrift for laeger* 2009;171:53-5.
51. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102-7.
52. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-6.