



Dansk Cardiologisk Selskab

[www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

# **NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom**

- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

**DCS holdningspapir  
2016 . Nr. 1**

# NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2016 Nr. 1

Udgivet januar 2016 af:  
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab  
Hauser Plads 10  
1127 København K  
dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg

# NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom

## Kommissorium

1. At fastlægge evidensgrundlaget for de kardiovaskulære risici forbundet med anvendelse af selektive cyclooxygenase (COX)-2 hæmmere og non-selektive non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).
2. At give anbefalinger for brug af NSAID hos hjertepatienter og anvis alternative behandlingsmuligheder hvis NSAID frarådes.

## Forfattergruppen

*Morten Schmidt*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital<sup>1</sup>

*Anne-Marie Schjerning Olsen*, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital<sup>1</sup>

*Emil Loldrup Fosbøl*, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital<sup>1</sup>

*Morten Schou*, Kardiologisk afdeling, Herlev Hospital<sup>2</sup>

*Hanne Maare Søndergaard*, Kardiologisk afdeling, Viborg Hospital<sup>3</sup>

*Anne Merete Boas Soja*, Kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital<sup>4</sup>

*Søren Jacobsen*, Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet

*Henrik Enghusen Poulsen*, Klinisk Farmakologisk Laboratorium, Rigshospitalet

*Bo Christensen*, Almen Medicin, Aarhus Universitet<sup>5</sup>

*Gunnar H. Gislason*, Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital (formand)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> DCS arbejdsgruppe for kardiovaskulær farmakoterapi

<sup>2</sup> DCS arbejdsgruppe for hjertesvigt

<sup>3</sup> DCS arbejdsgruppe for akut koronar syndrom

<sup>4</sup> DCS arbejdsgruppe for hjerterehabilitering og forebyggelse

<sup>5</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin

## Konklusion

På baggrund af de foreliggende data (Faktaboks), med særlig vægt på seneste meta-analyse af alle randomiserede studier på området,<sup>1</sup> finder arbejdsgruppen at behandling med alle NSAID præparater generelt bør frarådes hjertepatienter. Desuden bør der

udvises tilbageholdenhed med anvendelsen af NSAID hos patienter i høj risiko for hjertekarsygdom. dvs. særligt patienter med arteriel hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning. Særligt diclofenac og nyere selektive COX-2 hæmmere (coxibs) er forbundet med øget kardiovaskulær risiko. Hvis NSAID behandling er påkrævet trods alternative analgetiske og non-farmakologiske tiltag, så udviser lav-dosis naproxen ( $\leq$  500 mg/dag) eller ibuprofen ( $\leq$  1200 mg/dag) den bedste kardiovaskulære bivirkningsprofil.<sup>1,2</sup>

## Indledning

NSAID anvendes for deres smertestillende og antiinflammatoriske egenskaber og er blandt de mest brugte lægemidler på verdensplan. Lav-dosis ibuprofen (200 mg/tablet) er det eneste NSAID i tabletform, som forhandles i håndkøb i Danmark.<sup>3</sup>

De mest almindelige bivirkninger ved NSAID behandling er gastrointestinale gener (særligt gastrit og ulcus).<sup>4</sup> For at mindske dette problem blev der igennem 1990'erne udviklet en ny generation af NSAID præparater (coxibs), som selektivt hæmmer COX-2 receptoren. Randomiserede studier fandt dog at behandling med COX-2 hæmmere rofecoxib medførte en øget risiko for tromboembolier og død sammenlignet med naproxen og placebo.<sup>5-8</sup>

Efterfølgende er opmærksomheden også øget i forhold til sikkerheden ved de traditionelle NSAID præparater og senest har det europæiske selskab for hjertemedicin advaret specifikt mod diclofenacs risiko-profil.<sup>10</sup>

Siden sidste holdningspapir blev udarbejdet i 2009 er der ikke publiceret større randomiserede undersøgelser.<sup>11</sup> Der er således fortsat relativt få store randomiserede studier på området.<sup>10</sup> Derimod er der tilkommet en omfattende meta-analyse af alle randomiserede studier (små og store) og der er publiceret en lang række observationelle studier på området.<sup>1,2</sup> Nærværende holdningspapir opsummerer den aktuelle evidens for de kardiovaskulære risici der er forbundet med NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom.

## Den fysiologiske effekt af NSAID

NSAID hæmmer COX enzymet, som fremmer syntesen af prostaglandiner fra arachidonsyre. COX-enzymet har to isoformer, COX-1 og COX-2, og de individuelle NSAID præparater har forskellig affinitet for hæmning af disse to isoformer (Tabel).<sup>12</sup> Acetylsalicylsyre er kardioprotektivt og adskiller sig fra andre NSAID ved en irreversibel hæmning af COX-1 i trombocytterne. Betegnelsen *NSAID* i dette holdningspapir henviser derfor kun til non-acetylsalicylsyre NSAID.

De individuelle NSAID præparater har forskellig affinitet for hæmning af COX-1 og COX-2 (Tabel). Coxibs har hovedsagelig COX-2 hæmmende virkning, men også i nogen grad virkning via en hæmning af COX-1.<sup>12</sup> Generelt synes COX-2 selektive NSAID præparater at være forbundet med en højere risiko for kardiovaskulære komplikationer, hvorimod COX-1 selektive NSAID præparater er forbundet med en højere risiko for gastrointestinale bivirkninger.<sup>1,12</sup>

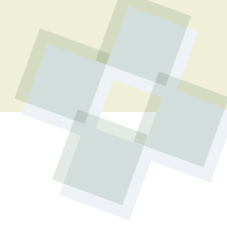
## Diskussion

### NSAID og iskæmisk hjertesygdom

Der foreligger flere meta-analyser, der har inkluderet resultater fra såvel randomiserede som observationelle studier.<sup>1,2,9</sup> Til sammenligning fandt studiet også at naproxen ikke var forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære komplikationer.

### NSAID og hjerteinsufficiens

NSAID præparater øger risikoen for forværring af hjerteinsufficiens og er derfor også kontraindiceret i denne patientgruppe.<sup>1,13,14</sup> I det NSAID præparater er væskeretinerende kan behandlingen inducere eller forværre hjerteinsufficiens og perifere ødemer.<sup>14</sup> Patienter med hjerteinsufficiens er ligeledes i høj risiko for at udvikle samtidig nyreinsufficiens, og behandling med NSAID kan præcipitere dette. Ingen randomiserede studier har specifikt fokuseret på NSAID behandling hos patienter med kendt hjerteinsufficiens, og evidensen er således primært baseret på observationelle studier og post-hoc analyser af randomiserede studier.<sup>14,15</sup> De tilgængelige data tyder på, at der er en dosis-afhængig øget risiko for forværring og iskæmiske



komplikationer ved NSAID brug i denne patientgruppe.<sup>15</sup>

## NSAID og hypertension

Fra randomiserede og observationelle studier foreligger der evidens for at NSAID behandling er associeret med stigning i blodtryk og destabilisering af blodtryksregulering hos patienter med arteriel hypertension.<sup>16</sup> En meta-analyse har vist, at coxibs forårsager en gennemsnitlig øgning af det systoliske blodtryk på 3.9 mmHg og det diastoliske blodtryk på 1.1 mmHg.<sup>16</sup> Non-selektive NSAID præparater øger gennemsnitligt det systoliske og diastoliske blodtryk med hhv. 2.8 mmHg og 1.3 mmHg.<sup>16</sup>

## NSAID og atrieflimren

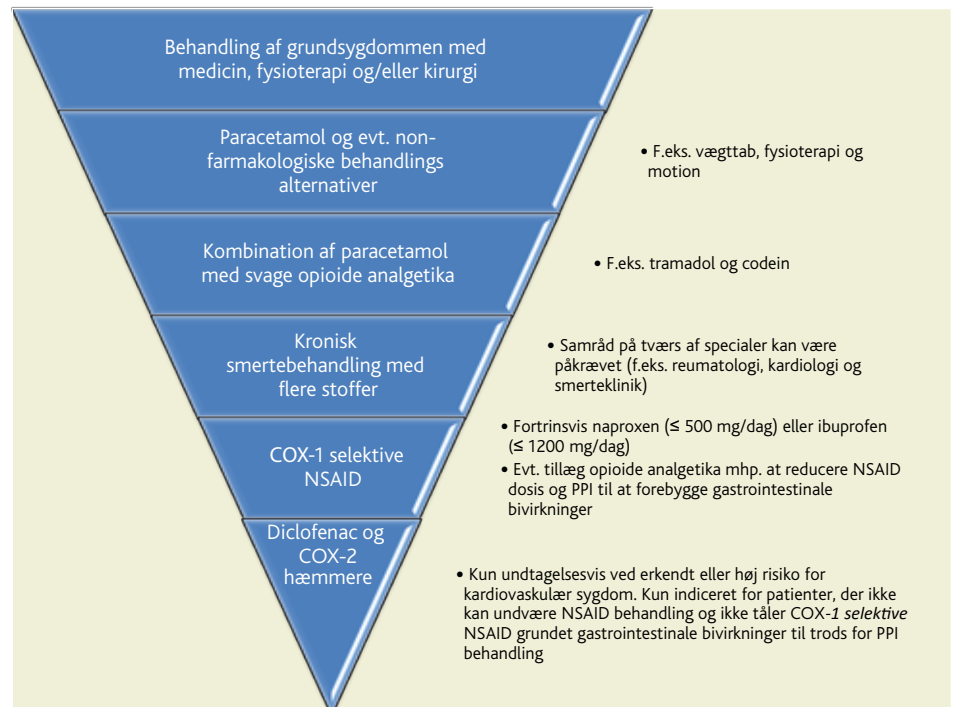
Atrieflimren er blandt de kardiovaskulære risici som senest er blevet forbundet med NSAID brug. Evidensen på området stammer fra observationelle studier.<sup>17-21</sup> Disse har overordnet fundet, at NSAID brugere har en øget risiko for atrieflimren sammenlignet med personer uden NSAID brug og at risikoen ser ud til at være stærkest for coxibs og diclofenac.<sup>17,22</sup> Patienter med hjertesvigt eller kronisk nyreinsufficiens synes at have en speciel høj risiko for udvikling af atrieflimren efter opstart af NSAID behandling.<sup>17,22</sup>

## NSAID behandlingstid og risici

For de fleste patienter varer behandlingen med NSAID kun en kort periode. En kort behandlingsperiode med NSAID er tidligere blevet betragtet som risikofrit. Den nyeste evidens tyder dog på at selv kortvarig behandling med NSAID (i nogle studier under en uge) er associeret til øget risiko for død og genindlæggelse efter myokardieinfarkt.<sup>23-27</sup>

## NSAID og antitrombotisk behandling

Fleere observationelle studier har vist, at samtidig indtag af NSAID og antitrombotisk behandling er forbundet med øget blødningsrisiko sammenlignet med patienter som ikke indtager NSAID.<sup>28-30</sup> Behandling med protonpump hæmmere bør derfor altid overvejes til sådanne patienter hvor NSAID behandling vurderes nødvendigt.<sup>31</sup> Studier af risikoen ved brug af NSAID samtidigt med de nye trombocyt funktionshæmmere (ticagrelor og prasugrel) og orale anti koagulantia (NOAC) afventes stadig.



Figur. Trinvis tilgang til farmakologisk behandling af smerter i bevægeapparatet hos patienter med eller i særlig risiko for hjertekarsygdom. De øverste trin er tiltag med mindste kardiovaskulære risiko og derfor førstevalg. I takt med at man kommer trinvis nedad bør fordele frem for risici ved behandlingen altid vurderes.<sup>10</sup>

## Faktaboks: NSAID og kardiovaskulær risiko

NSAID behandling er associeret til hypertension, hjertesvigt, myokardieinfarkt, reinfarkt, atrieflimren, blødning ved kombinationsbehandling med andre antitrombotika, og pludselig hjertedød.

NSAID præparater, som overvejende udviser COX-2 selektive egenskaber har overordnet dårligere kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID. Den gastrointestinale gevinst ved anvendelsen af selektive COX-2 hæmmere sammenlignet med non-selektive NSAID er beskedne og meget tvivlsomme hos patienter som samtidig indtager lav-dosis acetylsalicylsyre.

Særligt coxibs og diclofenac er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko (evidensniveau 1a). Blandt 1000 patienter, som behandles med coxibs eller diclofenac i ét år, vil der forekomme 3 ekstra tromboemboliske komplikationer sammenlignet med placebo, hvoraf ét tilfælde er fatalt.

Sammenlignet med hjertesvigt, har patienter med tidligere myokardieinfarkt og hjerteinsufficiens en særlig øget risiko ved NSAID behandling. Blandt 1000 hjertepatienter, som behandles med coxibs eller diclofenac i et år, vil 8 ekstra personer udvikle tromboemboliske komplikationer hvoraf 2 vil være fatale.

Der er en dosisrelateret øgning i den kardiovaskulære risiko forbundet med NSAID behandling, hvorimod den terapeutiske og smertestillende effekt ikke øges tilsvarende. Selv korttidsbehandling er associeret med en øget risiko.

NSAID behandling frarådes derfor hos patienter med kardiovaskulær sygdom og hos patienter med en høj risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom, dvs. særligt patienter med arteriel hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning.

Hvis NSAID behandling hos patienter med kardiovaskulær sygdom ikke kan undgås, bør man vælge et mere COX-1 selektivt NSAID præparat og behandle med mindste effektive dosis (naproxen ≤ 500 mg dagligt eller ibuprofen ≤ 1200 mg dagligt) og i kortest mulige periode

## Alternativer til NSAID behandling

Alternativer til NSAID behandling bør tage udgangspunkt i den enkelte patient og dennes øvrige sygdomstilstande og kan indeholde analgetiske og/eller ikke-farmakologiske tiltag som angivet i Figuren. Påkrævet anvendelse af NSAID i behandlingen af

komorbide tilstande hos hjertepatienter må betragtes som en ekspertopgave og samråd med specialist inden for pågældende sygdoms område bør overvejes. Hvis NSAID behandling hos patienter med kardiovaskulær sygdom ikke kan undgås, bør man vælge et mere COX-1 selektivt NSAID præparat



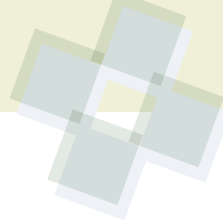
Tabel. Hyppigst anvendte NSAID i Danmark opdelt efter COX selektivitet og terapeutiske doser

NSAID (generisk navn)	Handelsnavn	COX selektivitet		Terapeutiske doser (daglig dosis)		
		COX-1	COX-2	Lav dosis	Høj dosis	Max dosis
Acetylsalicylsyre	Magnyl, Aspirin, Idiotyl, Treo	+++++	+	≤ 150 mg	≥ 500 mg	6000 mg
Naproxen	Bonyl, Naproxen	+++++	+	≤ 500 mg	> 500 mg	1000 mg
Ibuprofen	Ibuprofen, 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

og behandle med mindst effektive dosis (naproxen ≤ 500 mg dagligt eller ibuprofen ≤ 1200 mg dagligt) og i kortest mulige periode.<sup>1,2</sup>

#### Referencer

- Bhala N, Emberson J, Patrono C, Baigent C, CNT Collaborators. Coxibs and traditional NSAIDs for pain relief – Authors' reply. *Lancet*. 2014;383(9912):122.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098.
- Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: Trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol*. 2014;6:155–168.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–1146.
- 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(21):1520–8, 2 p following 1528.
- 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(1533-4406):1092–1102.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008;372(9651):1756–1764.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286(8):954–959.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
- Schmidt M, Lamberts M, Schjerning-Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, Rosano G, Agewall S, Kaski JC, Kjeldsen K, Lewis BS, Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. In press.
- Gislason GH, Fosbøll EL, Grande P, et al. Anvendelse af NSAID hos patienter med erkendt hjertekarsygdom. DCS Holdningspapir. 2009.
- Grosser T, Yu Y, FitzGerald GA. Emotion recol-



- lected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med.* 2010;61:17–33.
13. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115(12):1634–1642.
  14. 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(11):1102–1107.
  15. 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(2):141–149.
  16. 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(5):490–496.
  17. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450.
  18. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nationwide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1928–1933.
  19. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, Franco OH, Stricker BH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open.* 2014;4:e004059.
  20. De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LAG. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1450–1455.
  21. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):312–316.
  22. Liu G, Yan Y-P, Zheng X-X, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1523–1529.
  23. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123(20):2226–2235.
  24. Lévesque LE, Lévesque LE, Brophy JM, Brophy JM, Zhang B, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ.* 2006;174(1488-2329 (Electronic)):1563–1569.
  25. Ott E, Ott E, Nussmeier NA, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1481–1492.
  26. 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(11):1081–1091.
  27. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(16):1955–1963.
  28. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, et al. Relation of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs to Serious Bleeding and Thromboembolism Risk in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Antithrombotic Therapy: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):690–698.
  29. Schjerning Olsen A-M, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015;313(8):805–814.
  30. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA, et al. Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):947–953.
  31. Schjerning Olsen A-M, Lindhardsen J, Gislason GH, et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ.* 2015;351:h5096.