

# Den kardiovaskulære risiko ved behandling med NSAID målt ved AMI

---



Forskningsstræning, hold FT43.  
2019.

Udarbejdet af:  
Camilla Aulbjerg  
Mariana Rodrigues Pedersen

Vejleder:  
Bo Christensen

## Indholdsfortegnelse:

<b>Introduktion.....</b>	<b>side 3</b>
<b>Metode.....</b>	<b>side 5</b>
<b>Resultattabel.....</b>	<b>side 7</b>
<b>Resultater.....</b>	<b>side 9</b>
Dosis respons.....	side 10
Behandlingsvarighed.....	side 11
<b>Diskussion.....</b>	<b>side 12</b>
Styrker og svagheder.....	side 14
<b>Konklusion.....</b>	<b>side 15</b>
<b>Perspektivering til praksis.....</b>	<b>side 16</b>
<b>Referenceliste.....</b>	<b>side 17</b>

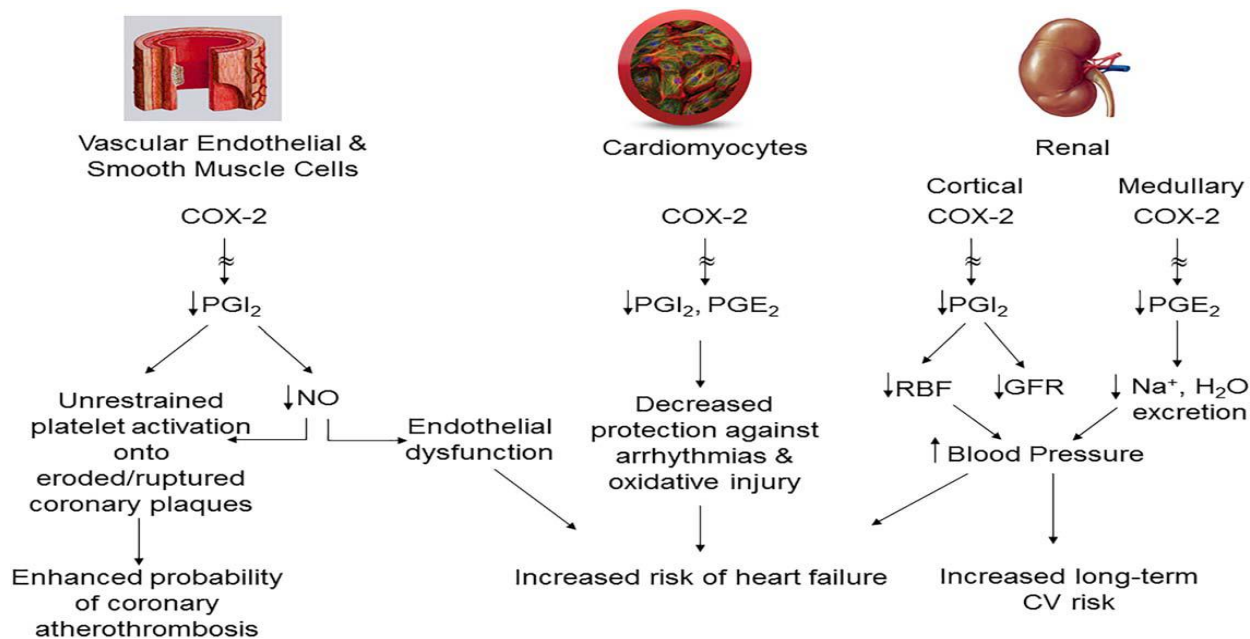
## Introduktion

NSAID er et af de hyppigst anvendte lægemidler i Danmark og de anvendes for deres smertestillende og antiinflammatoriske egenskaber.

Ifølge sundhedsstyrelsens opgørelser er NSAID et af de hyppigst anvendte lægemidler i Danmark. Tal fra 2003-2012 viser, at 3.012.582 unikke personer har indløst mindst en recept på NSAID og over en 8-årig periode har 60% af den danske befolkning indløst en eller flere recepter (1).

Selektive COX-2-inhibitorer (coxibs) blev udviklet for, at reducere gastrointestinale bivirkninger ved brug af traditionelle NSAID. Kort efter introduktionen af COX-2-inhibitorer fandtes en association mellem øget kardielle bivirkninger særligt hos COX-2-inhibitorer, hvilket i 2004 medførte at Merck & co. tilbagetog Rofecoxib fra markedet. Dette har siden ledt til øget fokus på kardiovaskulære bivirkninger ved også de traditionelle/non-selektive NSAID (2).

NSAIDs virker smertestillende, antiinflammatorisk og antipyretisk. Dette sker ved hæmning af enzymet cyklooxygenase, som fremmer syntesen af prostaglandiner fra arakidonsyre. Enzymet har to isoformer, henholdsvis COX-1 og COX-2. Disse findes i stort set alle væv i kroppen og påvirkning heraf kan medføre GI blødninger, nyrepåvirkning og kardielle bivirkninger (2,3).



Figur 1. Mekanismer der bidrager til den kardiovaskulære effekt på COX-2-inhibitorer (4)

De kardiovaskulære bivirkninger menes, at opstå grundet ubalance mellem de to isoformer af cyklooxygenaserne. De forskellige NSAID præparater har forskellig affinitet for COX-1 og COX-2, hvorfor de formodes at have forskellig risikoprofil.

Endothelet indeholder primært COX-2 isoformen, som er relateret til Prostaglandin I<sub>2</sub>. Dette virker vasodilaterende, modvirker trombocyttaggregation, reducerer optagelsen af kolesterol og hæmmer kardiell og vaskulær remodellering. COX-2 virker derved beskyttende på endothelet og opreguleres ved øget vaskulær tonus og i atherosklerotiske plaques.

Trombocytter indeholder kun COX-1 som medvirker til produktion af Tromboxan A<sub>2</sub>, der stimulerer trombocyttaggregation, virker vasokontraherende og øger vaskulær og kardiell remodellering.

Ligevægten mellem disse to enzymer er derfor essentiel for at opretholde ligevægt i kredsløbssystemet, og denne balance kan i varierende grader forskubbes ved behandling med NSAID. (2,3)

De forskellige typer af NSAID har forskellig affinitet og selektivitet for hhv. COX-1 og COX-2. Se tabel 2 (7).

**TABEL 2**

NSAID	Handelsnavn	COX-affinitet		Terapeutisk daglig dosis, mg			Typer af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler opdelt efter cyclooxygenasespecifik affinitet og terapeutisk dosis*.
		COX-1	COX-2	lav	høj	maks.	
<i>Traditionelle NSAID</i>							
Naproxen	Bonyl, Naproxen	++++	+	≤ 500	> 500	1.000	
Ibuprofen	Ibumetin, Brufen, Ipren	++++	+	≤ 1.200	> 1.200	2.400	
Indometacin	Confortid	++++	+	≤ 50	> 100	200	
Ketoprofen	Orofen, Orudis	++++	+	≤ 100	> 200	300	
Piroxicam	Pirom, Felden	++	++++	≤ 20	> 20	40	
Diclofenac	Voltaren, Diclon, Diclodan	+	++++	< 100	≥ 100	300	
Meloxicam	Meloxicam	+	++++	≤ 7,5	> 7,5	15	
Etodolac	Todolac		+++++	≤ 200	≥ 300	600	
<i>Nyere COX-2-hæmmere</i>							
Celecoxib	Celebra, Celebrex	+	++++	≤ 200	> 200	800	
Etoricoxib	Arcoxia		+++++	≤ 60	≥ 90	120	

COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.  
a) Modificeret med tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab [2]. Acetylsalicylsyre adskiller sig fra andre NSAID ved en irreversibel hæmning af COX-1, som er baggrunden for dets kardioprotektive egenskaber. NSAID refererer i denne artikel derfor kun til nonacetylsalicylsyre-NSAID.

I praksis udskrives NSAID primært til patienter med muskuloskeletale gener. Der anbefales behandling af kortere varighed (dage-uger).

Fokus i praksis har været på gastrointestinale bivirkninger, særlig i den ældre population, samt tilbageholdenhed ved erkendt hjertesygdom jf. anbefalingerne (fra Sundhed.dk og DSC holdningspapirer). Der har ikke været det store fokus på kardiovaskulære bivirkninger og nyrepåvirkning ved brug af NSAID i en relativt raske voksen patientgruppe uanset alder (2,5).

Formålet med dette studie er, at vurdere den kardiovaskulære risiko, primært målt ved AMI, ved korttidsbehandling med NSAID hos en forholdsvis rask patientgruppe.

Vi har i dette litteraturstudie valgt AMI som endemål som udtryk for den kardiovaskulær risiko, for at indskrænke emnet. Derfor er øvrige endemål som eks. hjertesvigt, nyrepåvirkning og hypertension ikke medtaget. Studiet undersøger forskellige NSAIDs præparaters effekt på endemål, samt om dosis og varighed af behandlingen har betydning for udfaldet.

Opgaven skal give grundlag for at vælge den mest hensigtsmæssige behandlingsstrategi ift. patientens risikoprofil, herunder at kunne informere patienten grundigere, så beslutningen om behandling træffes på et solidt informeret grundlag.

## **Metode**

Litteraturstudie baseret på systematisk søgning i Pubmed databasen.

Med udgangspunkt i vores opgaveformulering søgte vi den 17/9-2019 på tre forskellige blokke i Pubmed:

Blok 1: " drug-related side effects and adverse reactions" (mesh) OR "patient safety" (mesh)OR "risk factors" OR mesh "risk assessment"

Blok 2: "anti-inflammatory agents, non-steroidal"

Blok 3: "Heart failure" (mesh) OR "myocardial ischemia" (mesh) OR "cardiovascular diseases"

Filtre: humans og 5 år.

De tre blokke blev kombineret i en søgning.

Resultat: 296 artikler.

Ved første sortering udvalgte vi artikler ud fra gennemlæsning af overskrifter med fokus på NSAID og AMI. For at indskrænke emnet, fravalgtes artikler omhandlende gastrointestinale risici og rheumatoid arthritis i overskriften.

Studier omhandlende rheumatoid arthritis fravælges for, at udelukke kronisk syge patienter med i forvejen øget kardiovaskulær risiko, samt at indskrænke behandlingsvarigheden til kortvarig behandling, da denne patientgruppe formodes at være i langtidsbehandling med NSAID.

Resultat: 46 artikler.

Artiklerne gennemgik anden sortering ved gennemlæsning af abstracts. Eksklusionskriterierne blev: Studier baseret udelukkende på patienter med rheumatoid arthritis, hvoraf dette ikke tidligere havde fremgået af overskriften. Studier primært omhandlende COX-2-inhibitorer. Studier hvor Ibuprofen ikke indgik, da dette præparat ofte bruges i DK. Studier af patienter med kendt hjertesygdom, bortset fra kendt hypertension, da denne patientgruppe ofte forekommer i praksis.

Resultat: 27 artikler.

Ved tredje sortering udgik studier vi ikke havde adgang til, samt andre sprog end engelsk og dansk.

Resultat: 25 artikler, hvoraf vi læste de 15 nyeste på resultatlisten.

Af de 15 artikler blev 4 udvalgt fra sammenlignelige populationer, korttidsbehandling og sammenlignelige præparatvalg. Disse var kohorte og case-control studier og for at inkludere meta-analyser, udvalgte vi to 2 relevante artikler på referencelisten på 2 i forvejen udvalgte studier.

Studie/design	Antal patienter	Inklusion/ eksklusionskriterier	Dosis/præparat	Patientgruppe	Endemål	Resultater
<b>Schmidt et al. 2018</b> Kohortestudie 30 dages behandlingsvarighed.	Kohorte: Diclofenac 1.370.832, Ibuprofen 3.878.454, Naproxen 291.490, Paracetamol 764.781, Ingen NSAID 1.301.209.	Inklusion: - > 18 år - Første recept indløst Eksklusion: CVD, Kronisk nyresygdom, Kronisk leversygdom, Alkoholisme, Ulcus, Malignitet, Skizofreni, Demens	Doser inddelles i høj og lav, Værdier ikke angivet.	Dansk nationalt sundhedsregister. (1996-2016) Gns. alder førstegangsbrugere: Paracetamol: 56 år NSAID: 46-49 år.	MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) og Hjertestop.	<i>Diclofenac</i> vs <i>ikke-brugere</i> : RR 1,5 (95% CI 1,4-1,7) <i>Diclofenac</i> vs <i>paracetamol</i> : RR 1,2 (95% CI 1,1-1,3) <i>Diclofenac</i> vs <i>Ibuprofen</i> og <i>Naproxen</i> : RR 1,2 (95% CI 1,1-1,3)
<b>Varas-Lorenzo et al. 2013</b> Meta-analyse af observationskohorter og case-controlstudier. Behandlingsvarighed fra aktuelt til 180 dage forinden.	25 kohorte eller nested-case- controlstudier. 6.831.341 patienter (fordelt på 18 selvstændige studier og subgruppeanalyser.)	Inklusion: Observationskohorter eller case-controlstudier (1990-2011). Eksklusion: Andre CV endpoints. Ekstern eller ingen sammenligning. Andre ref. kategorier Studier uden måling af association for de enkelte NSAID	Høj- og lavdosis. Værdier ikke angivet. - Naproxen - Ibuprofen - Diclofenac - Celecoxib - Rofecoxib	Nationalitet: Danmark, USA, Canada, UK, Holland, Australien, Spanien, Finland. Patientgrupper opdeles i: Første AMI Nye brugere Nye brugere ved startdato Højrisiko population	Fatale og ikke fatale AMI (Stroke)	<b>Random effects RR (95% CI), AMI</b> <i>Naproxen</i> RR 1,06 (95% CI 0,94-1,20) <i>Celecoxib</i> RR 1,12 (95% CI 1,00-1,24) <i>Ibuprofen</i> RR 1,14 (95% CI 0,98-1,31) <i>Diclofenac</i> RR 1,38 (95% CI 1,26-1,52) <i>Rofecoxib</i> RR 1,34 (95% CI 1,22-1,48)
<b>Bhala N, Emberson et al. 2016</b> Meta-analyse af randomiserede studier (RCT). Beh. i min. 4 uger.	280 studier NSAID vs. placebo 124.513 patienter 474 studier NSAID vs. anden NSAID 229.296 pateinter	Inklusion: Min. 4 ugers beh. med: - Coxib vs. placebo - Coxib vs. tNSAID - tNSAID vs. placebo - Alle tNSAID vs anden NSAID - Coxib vs. anden Coxib. Eksklusionskriterier ikke angivet.	Højdosis (mg/døgn): - Ibuprofen 2400 - Naproxen 1000 - Diclofenac 150 Lavdosis og Coxib ikke angivet værdier. Coxib, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib Placebo.	Ukendte nationaliteter. Gns. Alder 61 år. 2/3 kvinder. Komorbiditet: 9% arteriosklerose, 9% DM, 7% ulcus, gns. BMI 29, gns. BT 132/79, total kolesterol 5,3, 13% rygere, 1/5 Aspirin Beh: 4/5 reumatoid artrit eller osteoartrit.	- Major vascular events (MVE) - Major coronary events (MCE) - Stroke - Dødelighed - Hjertesvigt - Øvre GI komplikationer.	MVE: <i>Coxib</i> RR 1,37 (95% CI 1,11-1,66), p=0,0009 <i>Diclofenac</i> RR 1,41 (95% CI 1,12-1,78), p=0,0036 Naproxen og Ibuprofen ikke signifikante for MVE. MCE: <i>Diclofenac</i> RR 1,70 (95% CI 1,19 -2,41, p=0,0032) <i>Ibuprofen</i> RR 2,22 (95% CI 1,10- 4,48),

Studie / design	Antal patienter	Inklusion / eksklusionskriterier.	Dosis / præparat	Patientgruppe	Endemål	Resultater
<b>Masclée et al. 2018</b> Nested case-controlstudie Behandlingsvarighed: - Meget kort: 1 – 6 dage - Kort: 7 – 29 dage - Medium: 30 – 89 dage - Lang: > 90 dage.	8.5 mil. nye NSAID brugere, heraf 79.553 AMI tilfælde i perioden 1999-2011.	Inklusion: - > 18 år - Mindst 1 NSAID recept - sammenhængende i perioden 1999-2011. Eksklusion: - Brugere der tidl. har fået recept på NSAID (1 år). - Database historik gn. min. 1 år. - Cancer	* Høj, medium og lav dosering. - Celecoxib (N: 886) - Diclofenac (N: 3.064) - Ibuprofen (N: 1.564) - Naproxen (N: 486) - Rofecoxib (N: 690)	6 databaser fra 4 europæiske lande. Tyskland: 5 offentlige sundhedsforskrivningskæder (GEPARD, 14 mil. Pt, 20% befolkningen) UK: Almen praksis (THIN, 11,1 mil. Pt.) Holland: Almen praksis (IPC), 1,5 mil pt.) og medicinsk opfølgelsesdatabase (PHARMO, 2,2 mil. Pt. ) Italien: Lokale sundhedscentre i Lombardy-regionen (hiv. OSSIF, 2,9 mil pt. og SIRS 9 mil.) Gns. alder NSAID-brugere: 64,75 år køn: Mænd 8.063 / kvinder 5.106	AMI	Resultater angives som "ORpooled" Celecoxib ORpooled 1,15 (95% CI 1,05-1,25) Diclofenac ORpooled 1,28 (95% CI 1,22-1,34) Ibuprofen ORpooled 1,25 (95% CI 1,18-1,33) Naproxen ORpooled 1,22 (95% CI 1,08-1,29) Rofecoxib ORpooled 1,30 (95% CI 1,19-1,43)
<b>Bally et al. 2017</b> Nested case-controlstudie. Behandlingsvarighed: 1 år. Ktr. af kohorte over korte perioder hhv. 1-7 dage, 8-30 dage, 90 dage og 180 dage.	233.816 patienter, 1. gangs NSAID-brugere, heraf 21.256 AMI tilfælde i perioden 1993-2004.	Inklusion: - 1. recept på NSAID eller nyligt behandlet (1-årig baseline) Eksklusionskriterier ikke angivet.	Dosis (mg/døgn): - Celecoxib (100, 200 og 400) - Diclofenac (75, 100 og 150) - Ibuprofen (600, 1200 og 1800) - Naproxen (500, 750 og 1000) - Rofecoxib (12,5, 25 og 50)	" Ældre kohorte" gns. Alder 77,8 +/-6,1 år, øget baseline kardiovaskulær risiko.	AMI	OR (95% CI) for hyppigst anvendt dgl. dosis vs. ingen tidl. Celecoxib 200 mg/døgn OR 1,16 (95% CI 1,10-1,22) Diclofenac 150 mg/døgn OR 1,59 (95% CI 1,38-1,84) Ibuprofen 1200 mg/døgn OR 1,42 (95% CI 1,17-1,74) Naproxen 750 mg/døgn OR 1,38 (95% CI 1,21-1,58) Rofecoxib 25 mg/døgn OR 1,54 (95% CI 1,43-1,66) (Figur 3)
<b>Sondergaard et al. 2017</b> Case-time-controlstudie. 30 dages behandlingsvarighed.	28.947 AMI tilfælde (kohorte) i perioden 2001-2010. 3.376 NSAID brugere.	Inklusion: - Hjertestop af formodet kardiel årsag - > 10 år gammel. Eksklusion: - Hjertestop af anden årsag. - Cancer patienter - Indlagt op	- Diclofenac - Ibuprofen - Naproxen - Rofecoxib - Celecoxib - Andre Ingen dosis angivet.	Data fra dansk hjertestopregister med OHCA (out of Hospital Cardiac Arrest) i perioden 2001-2010. Control matched med GRP nr. Recepter fra det danske receptregister. Gns. alder NSAID-brugere: 69,0 år køn: 1.389 kvinder / 1.987 mænd	Hjertestop uden for sygehus.	Diclofenac OR 1,50 (95% CI 1,23-1,82) Ibuprofen OR 1,31 (95% CI 1,14-1,51) Naproxen OR 1,29 (95% CI 0,77-2,16) Celecoxib OR 1,13 (95% CI 0,74-1,70) Rofecoxib OR 1,28 (95% CI 0,74-1,70)

\* Studiet indeholder resultater på 28 forskellige NSAID. Vi har udvalgt NSAID der er undersøgt i de øvrige studier i resultatskemaet.

Alle resultater er justeret for confounders.



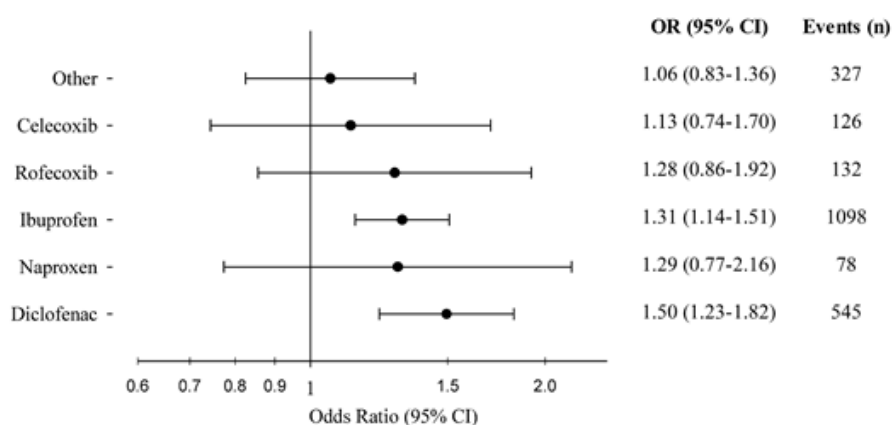
## Resultater:

Vores litteraturstudier finder en association mellem brug af NSAID og øget kardiovaskulær risiko. Schmidt et al. viser eks. en øget kardiovaskulær risiko på 50% ved brug af Diclofenac, sammenlignet med ikke-brugere, 20% større risiko sammenlignet med brug af Ibuprofen og paracetamol, samt 30% for Naproxen (6). Dette understøttes af Macslee et al. der finder, at Diclofenac har samme risikoprofil som Rofecoxib. For Naproxen findes en øget risiko på 22% sammenlignet med ikke-brugere (8).

Bhala et al. finder fordobling af kardiovaskulær risiko ved brug af Ibuprofen vs Placebo med RR 2,22 (95% CI 1,10-4,48,  $p=0,0253$ ). (9)

Sondergaard et al. finder øget risiko for hjertestop ved brug af NSAID med OR 1,31 (95% CI 1,14-1,51) for Ibuprofen og OR 1,50 (95% CI 1,23-1,82) for Diclofenac. For Diclofenac 150 mg/døgn findes OR på 1,59, ligeledes øget risiko og ikke stor forskel i forhold til Rofecoxib OR 1,54, der er taget af markedet grundet den kardiovaskulære risikoprofil.

Studiet er dansk med udgangspunkt i det danske hjertestopregister og kontrolgruppen er den danske befolkning, således en uselekeret kontrolgruppe. Der findes en tendens i receptudskrivningsmønsteret til at non-selektive NSAID hyppigst udskrives til yngre patienter af hankøn, samt patienter med lav prævalens af hjertekarsygdom, sammenlignet med patientgruppen der får udskrevet coxibs. Trods dette, findes øget risiko for hjertestop. (10)



Figur 2. Risiko for hjertestop udenfor hospital (OHCA). Sondergaard et al.

Tre studier viste ikke øget kardiovaskulær risiko ved Naproxen sammenlignet med ikke-brugere.

Varas-Lorenzo et al. finder random-effects RR på 1,06 for AMI. I resultattabellen i artiklen uddybes

disse resultater med yderligere opdeling i ”1. gangs AMI”, ”Nye brugere”, ”Nye brugere på startdato” og ”højrisiko population”. Her findes den relative risiko i begge grupper af nye brugere  $RR < \text{eller} = 1,00$  (hhv.  $RR$  0,85 og 0,82) og således ikke øget risiko ved brug af Naproxen i denne gruppe. For ”high-risk population” (patienter med kendt hjertekarsygdom) findes  $RR$  1,13 og således forhøjet. Ingen af resultaterne er dog signifikante.

Resultatet forklares ved, at Naproxen som det eneste non-selektive NSAID, i høje doser mangler funktionel COX-2 selektivitet i trombocytterne.

Meta-analysen undersøgte også dosis respons og varighed af behandling fra 0 dage op til 12 mdr., og der findes association til øget kardiovaskulær risiko for alle NSAID. For Naproxen findes ikke signifikant øget risiko, men trods alt en tendens. (11)

Bhala et al. finder lavere association for kardiovaskulær risiko ved brug af Naproxen sammenlignet med øvrige NSAID. Højdosering Naproxen vs Placebo adjusted  $RR$  0,93 (95% CI (0,69-1,27) for major vascular events. Resultaterne er ikke signifikante.(9)

Sondergaard et al. finder ikke signifikant øget odds ratio (OR) 1,29 (95% CI 0,77-2,16) for Naproxen. Dette forklares ved lav statistisk styrke, da præparatet sjældent anvendes i Danmark, samt at det endelige endepunkt er hjertestop og derfor ikke dækkende for alle kardiovaskulære bivirkninger. (10)

Bally et al. finder ikke nedsat kardiovaskulær risiko ved brug af Naproxen og understøtter tidl. fund ved PRECISION-studiet. (12,13)

### **Dosis respons:**

Studierne tyder på dosis respons effekt mht. bivirkninger. Bally et al. viser dosis respons for samtlige NSAID, herunder OR på 1,42 for Ibuprofen ved hyppigste daglige dosis på 1200 mg/døgn. Risikoen stiger med dosis. (12)

Dette understøttes af Masclee et al. og Varas-Lorenzo et al. der finder en association for øget risiko ved stigende doser. Alle resultater er dog ikke signifikante, bortset fra Diclofenac der viser øget risiko uanset dosis og varighed af behandlingen, sammenlignelig med risikoen ved brug af Rofecoxib. (8,11)

**TABLE 1** Adjusted ORs (with 95% CI) for the association between MI risk and NSAID exposure—standard nested case-control analyses of a RAMQ cohort of older adults

NSAID Exposure <sup>a,b</sup>	OR [95% CI] <sup>c,d,e</sup>
<b>Celecoxib</b>	
Past use	1.07 [1.00-1.15]
Recent use	1.26 [1.12-1.41]
Current 100 mg/day	1.08 [1.05-1.10]
Current 200 mg/day	1.16 [1.10-1.22]
Current 400 mg/day	1.34 [1.21-1.48]
<b>Diclofenac</b>	
Past use	1.12 [1.03-1.22]
Recent use	1.29 [1.10-1.51]
Current 75 mg/day	1.26 [1.17-1.36]
Current 100 mg/day	1.36 [1.24-1.50]
Current 150 mg/day	1.59 [1.38-1.84]
<b>Ibuprofen</b>	
Past use	1.13 [0.98-1.30]
Recent use	1.30 [0.98-1.72]
Current 600 mg/day	1.19 [1.08-1.32]
Current 1200 mg/day	1.42 [1.17-1.74]
Current 1800 mg/day	1.70 [1.26-2.29]
<b>Naproxen</b>	
Past use	1.15 [1.04-1.26]
Recent use	1.28 [1.06-1.54]
Current 500 mg/day	1.24 [1.14-1.36]
Current 750 mg/day	1.38 [1.21-1.58]
Current 1000 mg/day	1.54 [1.29-1.84]
<b>Rofecoxib</b>	
Past use	1.07 [0.99-1.15]
Recent use	1.12 [0.98-1.29]
Current 12.5 mg/day	1.24 [1.20-1.29]
Current 25 mg/day	1.54 [1.43-1.66]
Current 50 mg/day	2.38 [2.05-2.76]

Figur 3. Dosis respons Bally et al. (12)

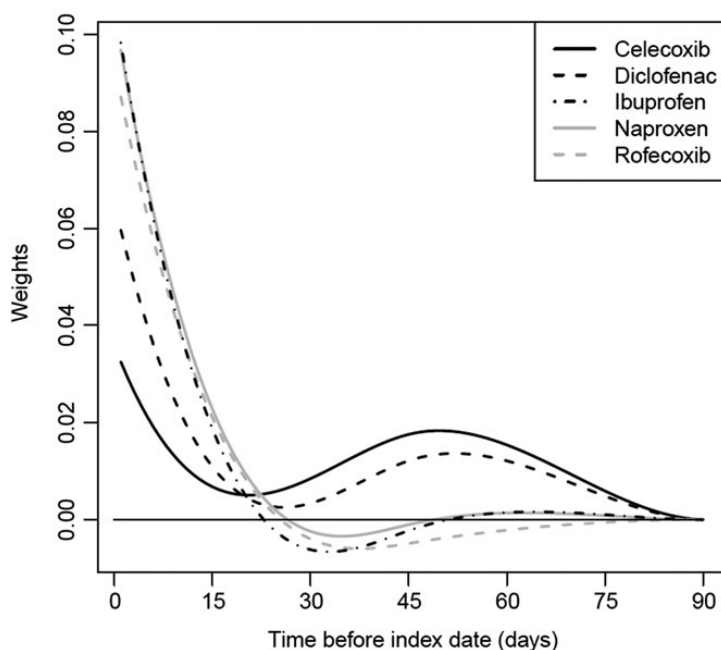
**Behandlingsvarighed:**

Bally et al. har undersøgt den tidsmæssige sammenhæng ved brug af NSAID hos en hjerterask kohorte. Her findes øget kardiovaskulær risiko ved behandling med Ibuprofen (1200 mg/døgn) OR 1,41 (95% CI 1,09-1,82), Diclofenac (150 mg/døgn) OR 1,23 (95% 1,03-1,47) og Naproxen (750 mg/døgn) OR 1,21 (95% 1,03-1,43) allerede ved 1-7 dages brug. Sammenhængen ses også ved mindre doser. Risikoen stiger ved brug i op til en måned, men forbliver herefter i samme niveau. (12)

Sondergaard et al. finder association til øget risiko for hjertestop ved korttidsbehandling med Ibuprofen, OR 1,31(10). Bhala et al. finder en fordobling af risikoen for Major Coronary Events ved brug af Ibuprofen sammenlignet med Placebo, og en non-signifikant øget risiko for Vascular Death eller Death of Any Cause ved brug af Ibuprofen sammenlignet med Placebo. (9)

Bally et al. fandt først øget risiko for AMI ved vedvarende brug af Celecoxib over 30 dage.(12) Resultatet bør ses i lyset af, at de patienter der vanligvis udskrives Celecoxib er selekterede, med længere behandlingsvarighed, hvilket ikke uddybes i artiklen. Dette bør medføre yderligere studier før konklusion omkring sikkerheden ved brug af Celecoxib.

Samme studie viser, at også tidligere brug kan medføre øget risiko. Ibuprofen, Naproxen og Rofecoxib er associeret med øget risiko for AMI ved doser taget for op til 3 uger forinden og Diclofenac ved doser op til 75 dage forinden.(12)



Figur fra Bally et al. Sammenhæng mellem tid og brug NSAID.(12)

Masclee et al. finder en tendens til øget risiko ved korttidsbehandling (1-7 dage) med Diclofenac og Ibuprofen, men ingen klare mønstre kunne bekræftes. Dette gælder også Varas-Lorenzo et al. Schmidt et al. understøtter i forvejen kendt viden, at den kardiovaskulære risiko stiger ved brug af Diclofenac i 30 dage, også for lav dosis. (7,8,11)

## Diskussion:

AMI benyttes som endemål i de udvalgte studier som et mål for den kardiovaskulære risiko, da det er en målbar diagnose, der stilles med høj sikkerhed, i det kriterierne for diagnosen er klare mht. klinik, EKG-forandringer, markørudslip og evt. angiografi. Data indsamles let fra hospitaler grundet ICD10 kodningssystemet.

Ulempen ved at bruge AMI som endemål er risiko for under eller overestimering. AMI der forårsager død uden for hospital medtages ikke, medmindre patienten bliver obduceret og diagnosen registreret i dødsattesten.

AMI er en multifaktoriel sygdom. I studierne justeres for confounders der øger risikoen for AMI, men ikke alle confounders medtages. Den undersøgte population og kontrolgruppen må formodes, at have samme baggrundsrisiko, men i vurdering af AMI som endemål må overvejes association og kausalitet.

Andre kardiovaskulære risici er associeret med NSAID behandling. Stigning i blodtryk og destabilisering af blodtryksregulering hos patienter med arteriel hypertension, hjertesvigt, nyresvigt, stroke og arytmier. De fleste studier har resultater på øvrige kardielle endemål, men vores litteraturstudie har fokuseret på AMI som endemål for at indskrænke opgaven.

En reel vurdering af kardiovaskulær risiko bør omfatte alle endemål for bedre validitet.

Den umiddelbare association mellem eksponering og endemål kan maskeres af indikationen for brug af NSAID. Observationsstudier kan påvirkes af ”confounding by indication”, da gruppen af patienter er selekteret i deres behov for behandling med NSAID.

I studierne undersøges COX-2-hæmmere og traditionelle NSAID. Vi har vurderet resultater for de traditionelle præparater Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac og COX-2-hæmmere Celecoxib og Rofecoxib.

De traditionelle NSAID er udvalgt pga. deres anvendelse i Danmark. Resultater for øvrige NSAID diskuteres ikke nærmere, da de sjældent benyttes i Danmark.

Resultater for Celecoxib medtages i dette studie til sammenligning af non-selektive/traditionelle med COX-2-hæmmere. Præparatet markedsføres i Danmark og benyttes under specielle forudsætninger til patienter med betydelig risiko for mave-tarm blødning.(16)

I sammenligningen af risikoprofiler mellem de udvalgte traditionelle NSAID og COX-2-hæmmere, medtages også resultater for Rofecoxib, der har en kendt øget kardiovaskulær risiko. Diclofenac findes med samme øget risikoprofil for dosis og varighed. Præparatet kan ikke længere købes i håndkøb, men benyttes fortsat under specifikke omstændigheder. Brugen af Diclofenac i det kliniske arbejde bør revurderes.

Dosis af præparaterne er undersøgt i studierne med ensartet inddeling af høje og lave værdier.

Resultaterne viser en association mellem øget risiko ved stigende dosering, men også en øget risiko ved lavest anbefalede dosis i kort tid.

For Ibuprofen anbefales aktuelt jf. pro.medicin.dk en daglig dosering mellem 1200-1800 mg/døgn, og doseringen Ibuprofen 600 mg x 3 formodes fortsat at anvendes i praksis. For at mindske risikoen bør denne dosering undlades.(16)

### **Styrker og svagheder:**

De udvalgte studier er lavet på en population der er sammenlignelig med den patientgruppe vi møder i almen praksis. Studier er fra hhv. Danmark, Canada og vestlige europæiske lande, hvis sundhedsvæsen og primærsektor er sammenlignelig med den danske. Patienterne har samme livsstil, komorbiditeter, socioøkonomiske forhold, forventet levealder og adgang til sundhedsvæsenet som de danske patienter, og risikoen for AMI i baggrundsbefolkningen er sammenlignelig med Danmark.

Studierne tager højde for relevante confounders som alder, køn, tidl. hjertekarsygdom, diabetes og andre komorbiditeter.

Svagheden ved de udvalgte studier er studiedesign, idet de fleste studier er observationsstudier. Vi har udvalgt 2 meta-analyser, den ene på baggrund af RCT-studier. De øvrige er case-control og observationsstudier, der giver bias i form af selektionsbias, confoundingbias og informationsbias. Baggrunden for de få RCT dette kan være, at der siden 2004 er dokumentet en øget risiko for brug af NSAID og derfor lavet færre RCT studier af etiske årsager.

Ingen af de valgte meta-analyser uddyber antal NSAID-brugere vs ikke-brugere. Bhala et al. sammenfatter i deres meta-analyse resultater fra i alt 754 studier med 353.809 patienter, men der udspecificeres ikke i artiklen, hvor mange af disse patienter der er brugere af NSAID sammenlignet med ikke-brugere.(9) Det samme gælder for Varas-Lorenzo et al., der opgør resultater fra 25 studier med i alt 6.831.341 patienter, men ikke redegør for antal brugere af NSAID vs. ikke-brugere. Dette vanskeliggør tolkning og reproduktion af resultaterne og nedsætter kvaliteten af studiet.(11)

Det danske studie af Sondergaard et al. baseret på det danske hjertestopregister, viser en klar sammenhæng mellem brug af NSAID og hjertestop hos brugere af NSAID sammenlignet med hjertestop hos ikke-brugere af NSAID. Studiet viser association, men ikke kausalitet.(10)

Styrken ved de udvalgte studier er valg af præparater og daglige doser, der er sammenlignelige med de aktuelle danske retningslinjer og forbrug i almen praksis. Langtidsbehandlinger med NSAID og studier med fokus på komplicerede patientgrupper, som rheumatoid arthritis er fravalgt, for at gøre vores studiepopulation forenelig med patienter i den danske primærsektor, der vanligvis omhandler raske patienter med muskuloskeletale gener og behov for korttidsbehandling.

Studiet er begrænset ved måling på udskrevne recepter. Der kan således ikke tages højde for evt. håndkøbsmedicin, som i Danmark vedrører Ibuprofen 200 mg, inden opstart af behandling ved læge. Håndkøbs Ibuprofen svarer til 30% af total ibuprofen salg i perioden 1999-2012 (10).

Der er derfor en risiko for underestimering af Ibuprofen forbruget i alle studier og undervurdering af den reelle eksponeringsprævalens.

Studierne påtaler alle denne svaghed, men der formodes at være et ensartet forbrug af håndkøbsmedicin mellem den undersøgte population og kontrolgruppen, i nogle tilfælde undersøgt ved retrospektiv telefonisk opfølgning. Et studie der kvantificerer manglende information omkring håndkøbs NSAID fandt, at forskellen var ubetydelig.(14)

### **Konklusion:**

Vi finder i vores litteraturstudie en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved brug af alle typer NSAID. Dette er i forvejen kendt for patienter med hjertekarsygdom eller patienter i øget risiko for hjertekarsygdomme, f.eks. patienter kendt med hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning. Dette studie viser en øget risiko også ved brug af NSAID hos ellers raske patienter.

Risikoen er øget ved NSAID i lave doser og også ved korttidsbehandling. Ud fra en formodning omkring vanlig dosis og behandlingsvarighed af f.eks. Ibuprofen 1200 mg/døgn i max 7 dage, viser vores studie, at risikoen allerede er øget fra første behandlingsdag, uanset dosis.

Der findes en lignende tendens ved brug af Naproxen, men ikke konklusive resultater.

Diclofenac bruges sjældent som smertestillende behandling i daglig praksis og er i vores studie fundet i samme høje risiko som Rofecoxib, der tidligere er fjernet fra marked grundet den øgede kardiovaskulære risiko.

Da der i alle studier findes en høj risiko ved brug af Diclofenac uanset dosis, kan opstart af dette præparat ikke anbefales, før andre traditionelle NSAID har været forsøgt.

Ibuprofen og anden NSAID bør udgå som håndkøbsmedicin.

De udvalgte studier har ikke optimal design ift. validitet, men viser en tendens til øget kardiovaskulære bivirkninger og NSAID kan ikke anbefales uden risiko.

### **Perspektivering til almen praksis:**

Muskuloskeletale gener udgør 15% af kontakterne i almen praksis.(15) Disse gener behandles med smertestillende og evt. fysioterapi. Ved inflammation bruges NSAID, vanligvis Ibuprofen 1200 mg/døgn eller Naproxen 500 mg/døgn.

Vi finder ikke grund til ændring af aktuelle anbefalinger ved brug af Ibuprofen 1200 mg /døgn eller Naproxen 500 mg/døgn, i mangel af bedre alternativer for antiinflammatorisk behandling, når non-farmakologiske tiltag og Paracetamol ikke er sufficient.

Svage opioider kan overvejes som smertebehandling, men mangler ligesom Paracetamol den antiinflammatoriske virkning. Ved behandling med opioider må tillægges begrænsninger i form af kørselsforbud og påpasselighed ved betjening af tunge maskiner, samt risikoen for afhængighed. Det må i hvert tilfælde vurderes fordele og risici før udskrivelse af NSAID, vurderet ved livskvalitet og bivirkningsprofil, som f.eks. rygning, fedme eller øvrige kardielle risikofaktorer.

Patienterne bør før opstart af behandling informeres om øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved behandlingen, og på denne baggrund træffe beslutning på informeret grundlag.





### Litteraturliste:

1. <https://www.sst.dk/~media/C8D127781F80431799D85BDFC4762EB2.ashx>
2. [https://www.cardio.dk/media/com\\_reditem/files/customfield/item/6858/DCS%20Holdningspapir%201-16.pdf](https://www.cardio.dk/media/com_reditem/files/customfield/item/6858/DCS%20Holdningspapir%201-16.pdf)
3. Brøsen K et al.: Basal og klinisk farmakologi. 2014. *FADL's Forlag*. Kap. 48.
4. Patrono C, Baigent C: *Coxibs, Traditional NSAIDs, and Cardiovascular Safety Post-PRECISION: What We Thought We Knew The and What We Think We Know Now*. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug;102(2):238-245.
5. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/laegemidler/medicin-i-midt-2017-2019/informationspakker/nsaid/>
6. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. *Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies*. *BMJ*. 2018 Sep 4; 362:k3426.
7. Schmidt M, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Olsen AS, Christensen B, Gislason GH: Kardiovaskulære ricisi ved behandling med nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler. *Ugeskrift for Læger* 2016 Dec 26; 178 (52).
8. Masclee GMC, Straatman H, Arf+e A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, Kollhorst B, Lucchi S, Perez-Gutthann S, Romi S, Schade R, Schink T, Schuemie MJ, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Valkhoff VE, Villa M, Sturkenboom MCJM: *Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project*. *PLoS one*. 2018 Nov. 1;13 (11).

9. Bhala N, Emberson J, Merchi A, Abramson S, Arber N, Baron JA et al. Vascular and upper gastrointestinal effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participants data from randomized trials. *The Lancet* 2013; 382:769-779.
10. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Folke F. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2017 Apr. 1;3(2):100-107.
11. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F et. Al. Myocardial infarction and individual anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013. 22:559-570.
12. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Nadeau L, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jan;27 (1):69-77.
13. Nissen SE *et al.* for the PRECISION Trial Investigators. Cardio safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:2519-2529.
14. Yood MU, Campbell UB, Rothman KJ, Jick SS, Lang J, Wells KE, Jick H, Johnson CC. Using prescription claims data for drugs available over-the-counter (OTC). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:961-968.
15. Steinar H et al. Almen medicin. 2014. *Munksgaard*. Kap. 1.2.
16. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2664>