

Risikoen for gastrointestinal blødning ved brug af NSAID hos ældre



Udarbejdet af:

Jane Ejstrup Reinholdt & Marie Bjerg-Holland

Hold FT47, 2020

Vejleder:

Janus Nikolaj Laust Thomsen

Indholdsliste:

Ordforklaring	3
Introduktion	4
Formål	5
Metode	6
Resultatgennemgang	7
<i>Tian-Yu Chi et al.</i> Risk factors associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing[6].	7
<i>Mohammad Bakhriansyah et al.</i> Gastrointestinal toxicity among patients taking selectiv COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case control study[8].	10
<i>Eva M van Soest et al.</i> Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcer: an observational study using three European databases [9]... ..	12
<i>Angel Lanas et al.</i> Risk of upper and Lower Gastrointestinal Bleeding Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agent, or Anticoagulants [10].	13
Diskussion	15
Perspektivering til almen praksis	17
Referenceliste:	19
Bilag 1	20
Bilag 2	21
Bilag 3	22
Bilag 4: resultatskema	23

Ordforklaring

COX: Enzymet cyclooxygenase

GI: Gastrointestinal

GPA: Gastric protective agents

LGIB: Nedre gastrointestinal blødning

NSAID: Non-steroidale inflammatoriske lægemidler

PGE2: Prostaglandin E2

PPI: Protonpumpe inhibitor

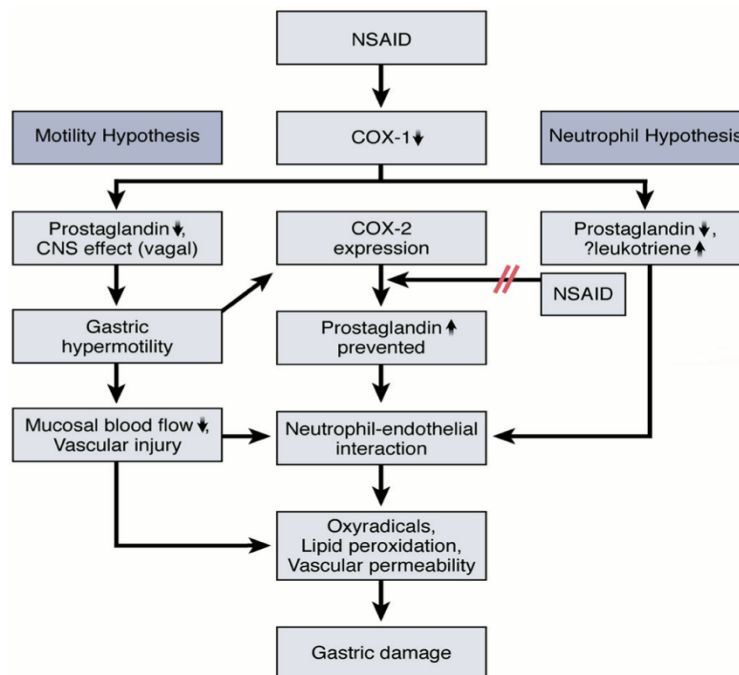
UGIB: Øvre gastrointestinal blødning

Introduktion

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) er et velkendt lægemiddel på verdensplan og har flere virkningsmekanismer.

NSAID hører til de mest anvendte lægemidler i Danmark. En dansk undersøgelse har vist, at over en 8-årig periode havde næsten 60 % af den voksne danske befolkning indløst en eller flere recepter på NSAID-præparater [1].

NSAID virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocyttaggregationshæmmende via hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX). COX findes i mindst to isoformer, COX-1 og COX-2. Ved inflammation er den COX-2-medierede produktion af det nociceptive prostaglandin E₂ (PGE₂) medansvarlig for smerteoplevelsen. PGE₂ sensibiliserer for nociceptiv virkning både på perifere nerver og i CNS. Non-selektive NSAID hæmmer i varierende grad både COX-1 og COX-2, mens selektive COX-2-hæmmere hovedsageligt har effekt på COX-2. COX-1 dannes i flere væv og opretholder en stabil prostaglandin- og tromboxansyntese i bl.a. ventrikelmucosa, nyre- og endothelceller og trombocytter. COX-1 har derfor betydning for opretholdelse af normal mucosabarriere og beskyttelse mod mavesyre [2,3]. Bivirkninger ved NSAID relateres til hæmning af både COX-1 og -2.



Figur 1: mekanismer som bidrager til mucosaskade [4]

Brugen af NSAID-præparater kan give både alvorlige og mindre alvorlige gastrointestinale (GI) bivirkninger. Dyspepsi forekommer eksempelvis dobbelt så hyppigt hos NSAID brugere sammenlignet med ikke brugere med en frekvens på 15% og 60% [5]. De mere alvorlige bivirkninger, inkluderer ulcus med eller uden perforation og maveblødning. Disse alvorlige bivirkninger udgør en væsentlige årsag til ophør af NSAID og fravalg af behandling til risikogrupper.

I almen praksis udskrives NSAID hovedsageligt til bevægeapparatklager, her laves en individuel vurdering af dosis og varighed holdt op imod risikoen hos den enkelte patient. Anledningen til denne forskningsopgave beror på, at under den aktuelle coronatilstand har vi i praksis haft flere patienter som har efterspurgt NSAID mod deres kendte bevægeapparatssmerter, f.eks. artrose. Disse smerter er forværret grundet mangelfuld træningsaktiviteter under nedlukning.

Vi har afvist flere ældre patienter pga. risikoen ved brug af NSAID. Særligt risikoen for GI-blødning har bekymret os.

Men er der evidens for denne afvisning? Frarøver vi patienterne en god smertelindring? Særligt den raske ældre patient uden betydende comorbiditeter. Hvor stor er deres risiko for GI-blødning ved brug af NSAID og minimeres denne betydeligt ved brug af protonpumpe hæmmer, PPI?

Formål

På baggrund af ovenstående ønsker vi undersøge følgende spørgsmål:

- *Hvor stor er risikoen for GI-blødning ved brug af NSAID hos ældre?*
- *Nedsættes risikoen for GI-blødning ved samtidig brug af PPI?*

Opgaven skal danne grundlag for at vælge den mest hensigtsmæssige behandlingsstrategi ift. risiko for GI-blødning ved brug af NSAID hos ældre.

Metode

Til belysning af vores forskningsspørgsmål har vi benyttet en struktureret litteratursøgning. Initielt kom vi frem til vores MeSH termer vha. et PICO-skema, *se bilag 1*.

Det blev hurtigt klart for os, at vi måtte indsnævre vores søgning, da litteraturmængden omhandlende bivirkninger til NSAID var ganske betydelig.

Vi valgte derfor at undersøge risikoen for øvre gastrointestinal blødning (UGIB) ved brug af NSAID hos ældre, og via denne litteraturgennemgang forsøge at belyse om alder i sig selv er en selvstændig risiko for UGIB ved brug af NSAID. Vi valgte at fokusere på risikoen for den GI-blødning, da dette outcome er muligt at objektivisere, og da vi begge har oplevet at vores patienter ofte italesætter denne risiko når bivirkningerne ved smertestillende behandling med NSAID bliver gennemgået i konsultationen.

Vi lavede en søgning på følgende:

((("Family Practice"[Mesh]) OR ("General Practice"[Mesh] AND "General Practitioners"[Mesh])) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh])) AND ("Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh]).

Dette resulterede i 10 artikler som alle blev ekskluderet da filtrene ”publication data, 10 years” og ”Age >65 år” blev tilføjet.

Som følge heraf reviderede vi vores PICO-skema, og da vores outcome ofte diagnosticeres i andet speciale end almen medicin, blev almen praksis Mesh-termerne valgt fra.

Primo oktober 2020 lavede vi derfor en ny søgning med flg søgelinje:

("Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh]) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh])

Med filtrene ”Aged, +65 years” og “Results by year, 2020-2010”. Hvilket resulterede i 231 artikler. Overskifterne på disse blev gennemgået af begge undersøgere, ved tvivlsspørgsmål blev artiklen medtaget til næste trin.

Dette resulterede 51 artikler.

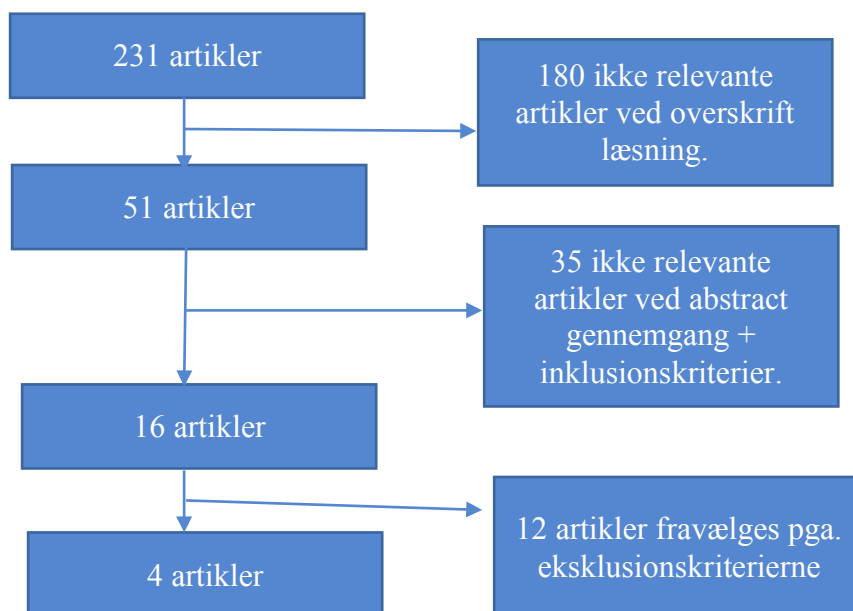
De 51 abstract blev gennemlæst, hvoraf vi fandt 16 interessante.

Alle artikler blev læst hvoraf de som opfyldte inklusions- og eksklusionskriterierne blev inkluderet.

Således endte vi med 4 artikler. Vi har anvendt følgende eksklusionkriterier:

- Andre sprog end engelsk.
- Artikler som ikke inddrager alder.
- Artikler som kun omhandlede aspirin.
- Artikler primært omhandlende COX-2-hæmmere.
- Artikler hvor Ibuprofen ikke var inkluderet (ATC-M01AE)
- Artikler som kun omhandler nedre gastrointestinal blødning (LGIB).

FLOWCHART:



Resultatgennemgang

Tian-Yu Chi et al. Risk factors associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing[6].

Formål:

At undersøge selvstændige risikofaktorerens påvirkning på GI-blødning hos ældre som anvender NSAID.

Metode og studiedesign:

Der er tale om et kohorte studie, hvor studiegruppen er udtaget fra en database fra Xuanwu hospital i Kina. De inkluderet patienter er ambulante tilknyttet eller indlagt fra gastroenterologisk, reumatologisk, kardiologisk, neurologisk eller ortopædkirurgisk afdeling, i perioden januar 2007-2017.

Studiet inkluderede 6890 patienter som alle var ældre end 60 år og havde fået udskrevet NSAID.

For denne studiepopulation blev der opstillet inklusion- og eksklusionskriterier, *se bilag 2.* (afsnit 2.1, skal udarbejdes)

Indledningsvis modtager patienterne et interview, hvor der systematisk spørges ind til adskillige faktorer såsom NSAID-forbrug, historik for tidligere mavesår, rygning og dyspepsi symptomer. Alle patienter blev efterfølgende testet for *Helicobacter Pylori* infektion.

Herefter grupperes patienterne efter varighed af NSAID-forbrug til 0.5-3 mdr., 3-6 mdr. 6-12 mdr. og over 12 mdr. Patientpopulationen inddeles i alderskohorter, 60-69 år, 70-79 år eller over 80 år.

GI-blødning blev verificeret ved enten klinisk vurdering og/eller endoskopisk verificeret blødning. Det oplyses ikke hvordan den kliniske vurdering opnås.

Resultater:

928 patienter havde haft en GI-blødning og 3800 havde ikke haft GI-blødning i studiepopulationen. Mænd udgjorde 556 tilfælde, dvs. 59,9 %. I aldersinddelingen konstateres at iblandt de 928 blødningstilfælde udgør aldersgruppen 60-69 år, 345 tilfælde (37,18%), aldersgruppen 70-79 år, 378 (40,73%) tilfælde og aldersgruppen over 80 år udgør 205 (22,09%) tilfælde. Aldersfordelingen i non-bleeders 60-69 år er 1485(39,08%), aldersgruppe 70-75, 1571 (41,34%) og aldersgruppen over 80 år 744 (19,58%).

Det konstateres at der ikke er nogen signifikant forskel mellem ovennævnte aldersgrupperinger, målt med en P-værdi på 0,211, se nedenstående tabel.

Table 1

Comparisons risk factors of GI bleeding associated with NSAIDs drugs between groups.

	Total (n=4728)	Bleeding (n=928) n (%)	Nonbleeding (n=3800) n (%)	χ^2 Value	P value
Age groups				3.108	.211
60-69 years old	1830	345 (37.18)	1485 (39.08)		
70-79 years old	1949	378 (40.73)	1571 (41.34)		
≥80 years old	949	205 (22.09)	744 (19.58)		

Studiet viser desuden, at NSAID øger risikoen for GI-blødning. Dette er målt ved en P-værdi (0,473) for den samlet NSAID-gruppe, *se bilag 3*. Varigheden af NSAID har en indvirkning for risikoen for GI-blødning. Studiet viser at iblandt de 928 blødningstilfælde opstår blødning blandt 417 (44,94%) indenfor 0.5-3 mdr. Studiet har derudover undersøgt øvrige risikofaktorer for GI-blødninger, det viser at familiær disposition til GI-blødning, tidligere ulcus, tidligere cardiovascular og cerebrovaskulær sygdom, diabetes, AK behandling, H. pylori infektion, kolesterol niveau, øvre abdominal og anoreksi er selvstændige risikofaktorer for GI-blødning i ældre patienter som tager NSAID.

Evaluering af studiet:

Generelt er der tale om et studie med en betydelig studiepopulation på 6890 patienter. Dataindsamlingen har været omfattende, bla. er der foretaget face-to-face interview af hver enkelt inkluderet patient, og interviewerens er grundigt oplært forud.

Desuden er patientpopulationen taget fra relevante specialer, særligt for vores almen praksis perspektiv er det fordelagtigt, at ortopædkirurgisk afdeling er medtaget. Desuden er der tale om både ambulante og indlagte patienter, hvilket er relevant ud fra et almen praksis perspektiv.

Der er tale om et kinesisk studie og dermed kun bestående af en kinesiske studiepopulation. Dette giver anledning til spekulationer om hvorvidt studiets resultater direkte kan overføres til en europæisk population.

Er der fysiologisk forskelle mellem disse populationer? Vi ved at der er store kulturelle og livsstilmæssige forskelle, påvirker dette risikoen for GI-blødning ved NSAID indtag?

Det er eksempelvis veldokumenteret, at incidensen af ventrikelcancer er væsentlig højere i den asiatiske befolkning [7].

Ved gennemgang af studiet bemærkes at lægemidler som oxycondon, paracetamol indgår i NSAID grupperingen, hvilket vi ikke har tradition for i de Skandinaviske sundhedssystemer. I vores opgave har vi fokuseret på NSAID af typen non-selektiv NSAID, eks. Ibuprofen. I dette studie er der kun beregnet P-værdi for hele lægemiddelgruppen, det havde været interessant med en værdi for de enkelte præparater.

Studiet mangler en opgørelse for dosismængde for NSAID-forbruget, og vi kan dermed ikke vurdere dosis-responsammenhængen ud fra dette studie.

Mohammad Bakhriansyah et al. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case control study[8].

Formål: At undersøge risikoen for GI-blødning ved brug af non selektiv NSAID og COX-2 hæmmere, med og uden protonpumpe inhibitor (PPI).

Metode og studiedesign:

Case-kontrol studie, studiepopulation er udtaget fra en Hollandsk database, Dutch PHARMO Record, i perioden januar 1998-december 2012.

Databasen inkluderer både hospitalsdata, data fra almen praksis og data på ambulante og indlagte medicinordinationer. Studiet inkluderer patienter over 18 år ved indlæggelse som får diagnosen perforation, ulcus eller blødning fra mavetarmsystemet. Diagnosekriterierne taget udgangspunkt i *The international Classification of Diseases*. Kontrolgruppen blev matchet ud fra alder og køn.

Studiet fremsøgte 15962 cases og 62683 kontroller, blandt casegruppen anvendte 2634 NSAID op til indlæggelsen. Patienten blev betragtet som aktive NSAID forbruger, såfremt deres recept slutdato var efter indlæggelsestidspunktet – index date.

Man skelner mellem om cases har anvendt non selektive NSAID eller selektiv COX-2 hæmmere, desuden registreres om cases har anvendt PPI eller ikke.

Resultater

Iblandt casepopulationen på 15.962 og kontrolpopulationen på 62.683, modtog henholdsvis 2634 og 5074 NSAID ved indlæggelsen.

Fordelingen af non selektive NSAID og COX-2-hæmmere, samt forbruget af PPI fremgår af tabel 2, side 1144 (indsættes).

Studiet inddeler studiepopulationen i 2 aldersgrupperinger, alder fra 18-74 år og alder fra 75 år og derover. Her ses signifikant lavere risiko for GI-blødning for patienten over 75 år, som tager non-selektive NSAID i kombination med PPI, sammenlignet med yngre patienten som modtager tilsvarende behandling (adjusted OR 0.69, 95%CI: 0.47–1.03 vs. adjusted OR 0.87, 95%CI: 0.73–1.04), se nedenstående tabel.

Table 3. Effect modification of age toward the association between conventional NSAIDs or selective COX-2 inhibitors alone or combined with PPIs and the risk of PUB

	Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR [†] (95% CI)	Crude SI (95% CI)	Adjusted SI [†] (95% CI)
Age 18–74 years, <i>n</i> (%)					0.83 (0.67–1.03)	0.79 (0.64–0.99)*
Conventional NSAIDs – PPIs	948 (68.4)	1820 (71.7)	1	1		
Conventional NSAIDs + PPIs	438 (31.6)	718 (28.3)	1.17 (1.02–1.35) *	0.87 (0.73–1.04)		
Age ≥75 years, <i>n</i> (%)						
Conventional NSAIDs – PPIs	651 (65.9)	1193 (65.2)	1	1		
Conventional NSAIDs + PPIs	337 (34.1)	638 (34.8)	0.97 (0.68–1.39)	0.69 (0.47–1.03)		

Evaluering af studiet:

Studiet ser på en betydelig studiepopulation, som tager udgangspunkt i en database som både inkluderer hospitalsdata og data fra almen praksis, hvilket styrker relevansen for vores forskningsspørgsmål. Modsat ovenstående artikel, har studiepopulationen europæisk oprindelse, og den er dermed mere sammenlignelig i forhold den skandinavisk befolkning. Aldersgrupperingerne anses for værende for brede grupperinger. Særlig inddelingen af aldersgruppen fra 18-74 år, er kritisabel. Da det forventes, at en 18-årig person har væsentlig færre risikofaktorer som kan påvirke sammenhængen mellem NSAID-forbrug og GI-blødning end en 74-årig person.

Studiet laver en grov inddeling af NSAID ved blot at kategoriserer lægemiddel i non selektive NSAID og COX-2 hæmmer, på denne måde får vi ikke et indblik i de enkelte præparaters selvstændige risici, eks. Ibuprofen.

I studiet er der ikke taget højde for evt. dosis-respons sammenhæng og det står ikke klart over hvor lang tid eller hvor stor en dosis NSAID patienterne har modtaget. Det eneste krav for NSAID-forbrug er en aktiv recept på NSAID ved index dato. Desuden er der ikke taget højde for håndkøbs NSAID, dette begrundet med, at man antager, at det blot indtages i 1-7 dage og derfor ikke burde have indflydelse på studiets resultater.

I forhold til mulige confounders, er der ikke medtaget eks. tobak- eller alkoholforbrug, BMI, tilstedeværende helicobacter-infektion eller tidligere perforation, ulcus eller blødning fra gastrointestinal kanalen. Dette er kritisabelt, og der burde være justeret herfor i dataanalysen, dette er med til at svækkes studiets resultater.

Eva M van Soest et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcer: an observational study using three European databases [9].

Formål: At undersøge sammenhængen mellem brugen af GPA (Gastric protective agents) og øvre gastrointestinal blødning (UGIB) ved brug af non-selektive NSAID.

Metode og studiedesign: Case-kontrol studiet er dannet ud fra en Engelsk, en Hollandsk og en Italienske databaser i almen praksis.

Inkluderende patienter skal være over 50 år og have modtaget mindst en NSAID receptudskrivelse inden for de seneste 6 mdr. før studiestart. Patienter som har fået udskrevet NSAID 6 mdr. før studiestart ekskluderes, da man ønsker at undersøge patienter som er nyopstartet NSAID bruger. Alle patienter med neoplasmer i mavetarmkanalen, alkoholmisbrug, kronisk leversygdom, inflammatoriske tarmsygdomme og koagulationsdefekter blev ligeledes ekskluderet.

Udtræk fra de 3 databaser viste en startpopulation på 5.251.865 patienter, derudaf blev 618.684 patienter betragtet som nyopstartet NSAID bruger. Herefter blev patienten inkluderet ud fra inklusion og eksklusionskriterier, således at kun de patienter som anvender non-selektiv NSAID og gastroprotective agents (GPA) er tilbage. Denne gruppe blev igen opdelt efter hvor stor en procentdel af deres nsNSAID indtag var dækket af GPA. Således blev der dannet tre grupper: 1) Non-adherence <20% 2) moderate adherence 20-80% 3) Full adherence >80%. Såfremt der opstod UGIB under follow up, blev patienten indlemmet i casegruppen og matched med kontrolgruppen fra samme kohorte med følgende kriterier : samme alder (plus/minus 3 år), samme køn, indhentet fra samme database, under follow up, i live. Follow up startede på dagen for udskrivelsen af nsNSAID og sluttede 60 dage efter endt behandlingsstop.

Resultat: Studiet finder en sammenhæng imellem graden af GPA-dække under non selektive-NSAID-behandling og risikoen for UGIB. Idet der ses en øget risiko for GI blødning ved mindre GPA dække: <20%: OR 1.89 (95% CI; 1.09-3.28), 20%-80%: OR1.30(95% CI; 0.93-1.82), (>80%: OR 1), se nedenstående tabel.

Table 5 Association between adherence to gastroprotective agents during nsNSAID use and the risk of UGI events

	Cases	Controls	OR _{matched} (95% CI)	OR _{adjusted} * (95% CI)	p for trend
Categorical					0.02
Adherence PDC >0.8	120 (64.2)	28 160 (71.2)	1.00	1.00	
Adherence PDC 0.2–0.8	51 (27.3)	9091 (23)	1.26 (0.91 to 1.75)	1.30 (0.93 to 1.82)	
Adherence PDC <0.2	16 (8.6)	2320 (5.9)	1.56 (0.93 to 2.64)	1.89 (1.09 to 3.28)	

*Adjusted for length of NSAID episode, density of NSAID use within episode.

GPA, gastroprotective agent; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; nsNSAID, non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug; PDC, percentage of NSAID days covered with GPA; UGI, upper gastrointestinal.

Evaluering af studiet:

Studiet har en væsentlig studiepopulation med data fra tre store europæiske databaser, hvilket gør populationen sammenlignelig med den vi ser i almen praksis i Danmark. Når ATC-koderne i metodeafsnittet gennemgås ses det at aspirin inkluderes i NSAID- gruppen, dette fremgår hverken af tekst eller tabeller. Da der udelukkende er tale om tal trukket ud fra databaserne kan man ikke udtale sig om non-compliance i forhold til de ordinerede præparater. Ej heller i dette studie er der taget højde for eventuel dosis-respons sammenhæng, og der står intet nævnt om hvilken dosis eller hvor længe patienten skal have taget NSAID før de inkluderes. Studiet ser på associationen imellem NSAID, samtidig brug af GPA og risikoen for UGIB. GPA inkluderer PPI, histamin receptor2 antagonist (H2RA), misoprostol og en ukendt kombination af GPA. I Danmark anvendes primært PPI som mucosabeskyttende medicin, hvorfor det blot er denne sammenhæng som vurderes interessant. En væsentlig svaghed for studiet er, at det er finansieret, designet og gennemført af AstraZeneca. 4 ud af 11 forfattere har således interessekonflikter.

Angel Lanas et al. Risk of upper and Lower Gastrointestinal Bleeding Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agent, or Anticoagulants [10].

Formål: At undersøge den relative risiko (RR) for øvre (UGIB) og nedre GI-blødning (LGIB) ved brug af NSAID og antikoagulationsbehandling.

Studiedesign:

Case-control studie med dataindsamling i perioden 2009 til medio 2013. Case og kontrolgruppen er taget ud fra et ”network” af hospitaler tilknyttet *The Spanish Association of Gastroenterology and Biomedical Investigation Network Center and Hepatic and digestive diseases*. Cases har været foruden leversygdom, koagulationsforstyrrelser eller malignitet de seneste 5 år.

Cases er patienter som er indlagte pga. GI-blødning, iform af hæmatemese, melæna eller blod per. rectum. En blødning blev betragtet som GI-blødning såfremt hæmatemese blev observeret af sundhedspersonale på hospitalet eller der blev konstateret blod i maven eller læsioner forenelig med blødning ved gastroskopi.

Cases blev ekskluderet med følgende diagnose; oesophagus varicer, GI-cancer, Mallory-Weiss Læsioner, oesophagitis. Desuden patienter som var indlagte ved blødningsdebut. Kontrolgruppen blev forsøgt dannet ud fra køn, alder, hospital, blandt personer som ledsaget eller besøgte indlagte patienter. Dette indledningsvise set-up til casegruppen var ikke mulig, hvorefter kontrolgruppen blev taget fra besøgende på hospitalers blodprøvetagning.

Eksponeringen i form af NSAID eller AK-behandling blev betragtet som aktiv såfremt medicinen var indtaget 7 dage for index dato.

Index datoen for cases var dagen hvor blødning objektivt blev påvist og for kontrolgruppen var det dagen for første interview.

Alle interview blev optaget af 2 gennemgående personer, en gastroenterolog og uddannelseslæge i gastroenterologi. Kontroldelegerne blev altid ledsaget af relevant pårørende til interviewet for at styrke deltagerens troværdighed i svaret. Begge interviewere var ikke bekendte med studiets overordnede formål.

Resultat: Casegruppen bestod af 1008 deltager, kontrolgruppen inkluderede tilsvarende deltagerantal. 83,2 % af deltagerne var over 50 år. I 563 af blødningstilfældene var der tale om UGIB. Den mest hyppige årsag til UGIB var ulcus i duodenum.

256 patienter i kontrolgruppen havde anvendt NSAID (23,3%) i ugen op til indlæggelse sammenlignet med kontrolgruppen hvor 16,8% ($P < 0,05$) havde taget NSAID før index date (Crude RR 1,7 (1,4-2,1)). 350 (34,7 %) i kontrolgruppen havde anvendt PPI mod 381 (37,8%) i kontrolgruppen (Crude RR 1,1 (1,0-1,4)) Det hyppigst anvendte NSAID var Ibuprofen (909,8-465,4 mg/dag).

Overordnet resultat: Studiet viser, at der er øget risiko for UGIB og LGIB ved brug af NSAID, risikoen er større for UGIB. Langt størstedelen af deltagerne var over 50-års alderen.

Evaluering af artiklen:

Studiet indeholder både styrker og svagheder. Det inkluderer et fornuftigt antal deltager på 1008 cases og kontroller. Der er tale om en europæisk studiepopulation, hvilket er fordelagtig i forhold til at relatere studiets fund til skandinaviske retningslinier. Studiepopulationen er dog taget fra en indskrænket studiegruppe, da der er tale om specialespecifikke, gastroenterologiske patienter. De formodes derfor ikke at være fuldt repræsentative ift. baggrundbefolkning. Desuden er kontrolgruppen fundet blandt fremmødte borger ved blodprøvetagning på hospitalet, som man vil formode er kendte med flere kroniske diagnoser end baggrundsbefolkningen. Studiepopulationen kan derfor være biased på denne baggrund, og vurderes derfor ikke direkte repræsentativ for almen praksis, som finder vores interesse.

Blødningsepisoden er grundigt verificeret ved enten læge eller plejepersonale observation af hæmatemese eller fund forenelig med blødning ved gastroskopi. Sandsynligheden for falsk blødningsdiagnose er dermed minimal og styrker studiets kvalitet.

Det er en styrke for studiet at forbruget af håndkøbsmedicin er medtaget, da data indhentes ved systematisk interview, modsat baseret på udtræk fra databasen for receptudskrivelser. Kombinationen af brugen af computerbaseret database på receptudskrivelser og systematisk interview havde formentlig skabt et mere sandfærdigt billede af det reelle medicinforbrug blandt deltagerne.

Risikoen for at deltagere oplyser insufficente data under interview er til stede, dette er der dog forsøgt minimeret ved at hver deltager er ledsaget af et familiemedlem under interviewet.

Diskussion

Ved gennemgang af vores udvalgte studier konstateres en øget risiko for øvre gastrointestinal blødning ved brug af NSAID hos ældre. Denne sammenhæng er velkendt og belyst tidligere ved flere studier og metaanalyser, for eksempel [11,12]. Begge studier fremgår i referencelisterne i vores udvalgte studier.

I studiet af *Angel Lanas et al.* konstateres at brugen af NSAID giver over en dobbelt så høj risiko for UGIB, vist ved (RR, 2.6; 95% CI, 2.0-3.5). *Mohammad Bakhriansyah et al.* Studiet viser at kombinationen af non-selektive NSAID og PPI reducerer risikoen for UGIB hos ældre over 75 år, udtrykt ved, adjusted OR 0.69; CI; 0.47-1.03.

Eva m van Soest et al. studiet viser en øget risiko for UGIB ved patienten som ikke modtager sufficient mucosabeskyttende medicin under NSAID-forbrug, udtrykt ved en OR på 1,89. *Tian-Yu*

Chi et al. finder ligeledes, at NSAID øger risikoen for UGIB i deres studiepopulation, vist ved en P-værdi på 0,473 for den samlede NSAID-gruppe. Derudover konkluderer dette studiet, at alder i sig selv ikke anses som en selvstændig risiko for UGIB blandt ældre over 60 år som får NSAID, da der ikke findes signifikant forskel mellem de 3 aldersgrupperinger, udtrykt ved p-værdi på 0.211. Dvs. at den raske 80-årig, uden betydende risikofaktorer, ikke har øget risiko GI-blødning, sammenlignet med den 60-årige raske ældre.

NSAID er en stor stofgruppe som både omfatter præparater som anvendes som analgetika, til antikoagulation og for deres antipyrogen effekt. Præparaterne inddeles i non-selektive og selektive NSAID. Vi har fokuseret på non-selektive NSAID da disse anvendes som analgetika mod bevægeapparatsklager. Alle 4 studier medtager både non-selektive og selektive NSAID. Det er kun *Angel Lanas et al.* som beregner en justerer RR for GI-blødning for de enkelte præparater i gruppen, blandt andet Ibuprofen som finder en dobbelt så høj risiko, udtrykt ved, Adjusted RR 2.6 95% CI; (1.6-4.1). Dette medfører at det ikke er muligt på baggrund af vores litteraturstudie, at lave en generel anbefaling vedrørende specifikke NSAID-præparater, da non-selektive NSAID-grupperingen medtager præparater, som vi i Danmark ikke har tradition for at anvende som analgetika, f.eks. aspirin. Derudover mangler samtlige artikler at belyse dosis respons sammenhængen i forhold til risikoen for UGIB, hvilket havde været interessant, da vi i vores forskningsøjemed er interesseret i at se på risikoen ved en kortvarigt NSAID-kur mod bevægeapparatsmerter hos ældre.

Ved gennemgang af de 4 studiepopulationer kan man stille spørgsmålstegn ved om disse er repræsentative for almen praksis i Danmark. Det er kun to studier, *Eva et al. og Mohammad et al.* som medtager data fra almen praksis i deres studiepopulation. Dette kan formentlig forklares ved at vores outcome, GI-blødning, diagnosticeres i andre specialer.

Retrospektivt kunne det have været relevant kun at inkludere europæiske studier, da medtaget studie af *Tian-Yu Chi et al.* alene består af en ren kinesiske studiepopulation og studieresultater vurderes derfor ikke at kunne overføres til Dansk sundhedsvæsen, pga. formodet genetiske, kulturelle og fysiologiske forskelle. Desuden har vi ikke tilstrækkelig kendskab til sundhedsvæsenets struktur og kvalitet i Kina. Til trods herfor fremviser studiet et interessant hovedresultat, nemlig at der ikke er signifikant forskel i risikoen for UGIB imellem aldersgrupperne. Såfremt dette resultat skal ændre

nuværende kliniske retningslinjer, vurderer vi at der er behov for flere studier, som skal understøtte dette resultat, gerne med europæisk baggrund.

Vores litteraturgennemgang har resulteret i 4 udvalgte artikler som alle har væsentlige kritikpunkter, hvilket svækker vores vurdering ift. at drage en samlet konklusion på forskningsspørgsmål. Vi kan konstatere, at de seneste 10 års litteratur ikke tilstrækkeligt omfang alderspåvirkning på risikoen for UGIB ved brug af NSAID.

Under vores indledningsvise arbejde med PICO-skemaet var vi meget fokuseret på, at vores litteratursøgning skulle afgrænses til studier som inkluderede en ældre studiepopulation i håb om at dette kunne belyse vores forskningsspørgsmål bedre. Det vurderes at dette potentielt har medført, at vi muligvis har ekskluderet relevante studier pga. søgefunktionen ”*filter aged +65 years*”.

Dette er vi blandt andet blevet bekendt med ved at konstatere, at der foreligger relevante studier på vores 4 artiklers kildelister, som falder udenfor vores litteratursøgning. Vi har derfor undersøgt hvor mange artikler som fremkommer på vores litteratursøgning, hvis vi undlader ovennævnte aldersfilter. Herefter fremkommer 510 artikler holdt op imod 211 artikler. Løbende under opgavens udarbejdelse har vi søgt på general litteratur om NSAID og blandt andet læst referencelister på promedicin, IFR og nationale rekommandationsliste og konstateret, at der foreligger studier som igen ikke falder indenfor vores litteratursøgning. Flere af disse studier er dog også publiceret før vores fastlagte 10 års grænse.

Hvorvidt en udvidelse af vores litteratursøgning havde medført studier som nærmere afklarede hvorvidt alder er en selvstændig risiko er således ukendt.

På baggrund af vores litteraturstudie vurderes det, at der ikke foreligger tilstrækkelig evidens der belyser alders påvirkning af risikoen for UGIB ved brug af NSAID. Såfremt dette skal munde ud i en klinisk retningslinje som beror på ældres samlet risiko ved brug af NSAID, må disse selvfølgelig også inddrage øvrige risikofaktorer ved NSAID, eksempelvis kardiovaskular - og nyrepåvirkning.

Perspektivering til almen praksis

På baggrund af vores nuværende kliniske erfaring i almen praksis, fornemmer vi en tendens til et større behov for at få belyst opgavens spørgsmål. Det er vores opfattelse at andre specialer, eksempelvis ortopædkirurgien og reumatologien har større tilbøjelighed til at udskrive NSAID til ældre patienter end praktiserende læger. I vores hverdag møder vi et stigende antal ældre patienter

uden betydende comorbiditeter, som samtidig stiller krav til høj livskvalitet og funktionsniveau. Denne gruppe af ældre efterspørger derfor i stigende omfang NSAID mod bevægeapparats klager. Vi afviser hyppigt denne ældre patient når de efterspørger NSAID, men frarøver vi dem derved en kortvarigt god behandling for deres bevægeapparatsklager og dermed bedre livkvalitet?

Referenceliste:

1. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. 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. Promedicin, NSAID. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>
3. Brøsen K et al: *Basel og klinisk farmakologi*, 2014, FADL's forlag, kapitel 48.
4. Loren Laine, Koji Takeuchi, Andrzej Tarnawski. Reviews in basic and clinical gastroenterology, Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135:41-60.
5. NSAID – non steroidale antiinflammatoriske lægemidler – opgørelse af forbrug, indberettede bivirkninger og utilsigtet hændelser i Danmark. Udgivet af Sundhedsstyrelsen, aug. 2013. Afsnit 4, side 8/36.
6. (10) Tian-Yu Chi et al. Risk factors associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(18):e0665.
7. Lei Yang, Rongshou Zheng, Ning Vang et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014. *Chinese Journal of Cancer Research*, June 2018; 30 (3): 291-92.
8. Mohammad Bakhriansyah et al. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017; 26:1141-1148.
9. Eva M van Soest et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcer: an observational study using three European databases. *Gut* 2011; 60:1650-1659.
10. Angel Lanas et al. Risk of upper and Lower Gastrointestinal Bleeding Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agent, or Anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13:906-912.
11. Hernandez-Dias S, Garcia Rodriguez L. Association between non-steroidal antiinflammatorisk drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093-9.
12. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complication among users of traditional NSAIDs and COXs in the general population. *Gastroenterology* 2006; p. 498-506.

Bilag 1

PICO skema til strukturering af kvantitative søgninger

Formuler problemstillingen som et spørgsmål struktureret efter følgende 4 (evt. 3) dele:		Skriv evt. hele spørgsmålet her:	
Patient/problem/population (P) Hvilken patientgruppe/tilstand/sygdom drejer det sig om? Eldre over 65 år.	Intervention (I) Hvilken intervention/eksponering drejer det sig om? NSAID.	Comparison (C) Hvad sammenlignes interventionen med? non-NSAID	Outcome (O) Hvilke effekter/udfald er af interesse? øvre GI blødning.
AND			
Patient/problem/population (P) Eldre* Elder* Age* ↓ Filter: Aged, +65years	Intervention (I) Anti-inflammatory, Non-steroidal		Outcome (O) Gastrointestinal hemorrhage.
OR			

Bilag 2

<i>Tian-Yu Chi et al. Risk factors associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing</i>	
Inklusionskriterier:	Eksklusionskriterier:
Alder > 60 år	Alder > 60 år
Modtaget NSAID, indenfor 14 dage	Ikke modtaget NSAID eller > 15 dage siden
Kinesisk nationalitet	Ikke i stand til forstå og besvare spørgsmålene
Ambulant debut af blødning og akut indlæggelse på Xuanwu hospital	
Klinisk eller endoskopist verificeret blødning	
Acceptabelt kognitivt funktionsniveau	

Bilag 3

Table 1
Comparisons risk factors of GI bleeding associated with NSAIDs drugs between groups.

	Total (n = 4728)	Bleeding (n = 928) n (%)	Nonbleeding (n = 3800) n (%)	χ^2 Value	P value
Age groups				3.108	.211
60–69 years old	1830	345 (37.18)	1485 (39.08)		
70–79 years old	1949	378 (40.73)	1571 (41.34)		
≥80 years old	949	205 (22.09)	744 (19.58)		
Gender				0.304	.581
Male	2795	556 (59.91)	2239 (58.92)		
Female	1933	372 (40.09)	1561 (41.08)		
Family history of GI bleeding	201	90 (9.70)	111 (2.92)	84.160	.000
History of peptic Ulcers	300	140 (15.09)	160 (4.21)	148.454	.000
NSAIDs categories				8.625	.473
Aspirin	3405	663 (71.44)	2742 (72.16)		
Acetaminophen	201	39 (4.20)	162 (4.26)		
Ibuprofen	187	39 (4.20)	148 (3.89)		
Indometacin	105	23 (2.48)	82 (2.16)		
Diclofenac	231	46 (4.96)	185 (4.87)		
Loxoprofen	212	42 (4.53)	170 (4.47)		
Meloxicam	104	22 (2.37)	82 (2.32)		
Oxycodone and paracetamol	108	14 (1.51)	94 (2.47)		
Celecoxib	92	16 (1.72)	76 (2.00)		
Others	83	24 (2.59)	59 (1.55)		
History of cardio-vascular and cereb-rovascular diseases	3817	790 (85.13)	3027 (79.66)	14.354	.000
Rheumatoid arthritis	194	33 (3.56)	161 (4.24)	0.679	.349
Other rheumatism	623	96 (10.34)	527 (13.87)	8.094	.004
Hemopathy	223	46 (4.96)	177 (4.66)	0.148	.700
Diabetes Mellitus	1741	432 (46.55)	1309 (34.45)	46.974	.000
Glucocorticoid	456	97 (10.45)	359 (9.45)	0.865	.352
Antiplatelet drugs	830	345 (37.18)	485 (12.76)	307.151	.000
Anticoagulation	371	63 (6.79)	308 (8.11)	1.788	.181
Helicobacter pylori infection	1911	445 (47.95)	1466 (38.58)	27.213	.000
Status of smoking	1449	312 (33.62)	1137 (29.92)	4.803	.028
Cholesterol level				213.955	.000
Hypocholesterolemia	639	258 (27.80)	381 (10.03)		
Normal level	2449	445 (47.95)	2004 (52.74)		
Hypercholesteremia	1640	225 (24.25)	1415 (37.24)		
Medication time groups				95.816	.000
0.5–3 months	1552	417 (44.94)	1135 (29.87)		
3–6 months	1074	218 (23.49)	856 (22.53)		
6–12 months	1390	186 (20.04)	1204 (31.68)		
>12 months	712	107 (11.53)	605 (15.92)		
Abdominal pain	70	16 (1.72)	54 (1.42)	0.470	.493
Abdominal distension	541	19 (2.09)	440 (2.59)	0.356	.551
Upper abdominal discomfort	774	298 (32.11)	476 (12.53)	208.983	.000
Sour regurgitation	373	83 (8.94)	290 (7.63)	1.768	.184
Heartburn	481	89 (9.59)	392 (10.32)	0.429	.512
Belching	250	65 (7.00)	185 (4.87)	6.794	.009
Anorexia	353	126 (13.58)	227 (5.98)	62.421	.000
Nausea	285	66 (7.11)	219 (5.76)	2.396	.122
Vomit	82	14 (1.51)	68 (1.79)	0.345	.557
Hematemesis	145	145 (15.63)	0 (0.00)	612.535	.000
Melena	914	914 (98.49)	0 (0.00)	4639.579	.000

GI = gastrointestinal, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Bilag 4: resultatskema

Studie/design	Antal patienter	Inklusions/ eksklusionskriterier	Patientgruppe	Dosis/ præp.	Endemål	Resultater
Tian-Yu, MD. 2018. Kohorte studie. Observationsperiode: jan. 2007- jan. 2017, 10 år.	6890 patienter, 4728 opfylder inklusion og eksklusion kriterier, 928 bleedings, 3800 ikke-bløder.	Inklusion kriterier: Alder > 60 år, Kinesisk nationalitet, NSAID> 14 dage, Tilstrækkelig kognitiv funktion Eksklusions kriterier: Alder < 60 år Ingen NSAID eller > 15 dage Nedsat kognitiv funktion	Database fra Xuanwu Hospirtal i Kina, fra gastro, kardiologisk, reumatologisk, ortopæd og neurologisk afd. Ambulante og indlagte pt.	NSAID gruppering: Aspirin Acetaminophen Ibuprofen Indometacin Diclofenac Loxoprofen Meloxicam Oxycondone and paracetamol Celecoxib	Øvre gastrointestinal blødning.	NSAID forbrug: 0,5-3 mdr. (OR, 0,780; P=0,00)
Mohammad Bakhriansyah, jan. 2017. Case-control studie. Studieperiode: jan. 1998- dec. 2012.	2634 cases, 5074 kontroller.	Inklusionskriterier: Alder over 18 år, PUB ved indlæggelse, NSAID ved index dato. Eksklusionskriterier: Pt. som både modtager non selektive NSAID og COX2-hæmmere.	Database, Dutch PHARMO Record Linkage System. Data fra hospitalsregi, almen praksis og medicinregistrering.	Non selektive og COX2-hæmmere.	PUB	Risiko for PUB er lavere ved non selektiv NSAID+PPI, end uden PPI. (0,79 (0,68-0,92)) vs. 1
Angel Lanus et al. 2015 Case-kontrol studie. Studieperiode: 2009- medio 2013.	1008 inkluderet i case- og kontrolgruppen.	Inklusionskriterier: Indlæggelse pga. klinisk verificeret GI-blødning eller endoskopist verificeret GI-blødning. Eksklusionskriterier: Pt. med følgende diagnoser: - Oesophagusvaricer - GI-cancer - Mallory-Weiss læsioner. - Oesophagitis. Indlagte patienter med blødningsdebut. Patienter med ikke troværdig dataoplysninger.	"Network" af hospitaler tilknyttet <i>The Spanish Association of Gastroenterology and Biomedical Investigation Network Center and Hepatic and digestive diseases.</i>	Ibuprofen Aspirin > 300 mg Diclofenac Naproxen Other NSAID's Coxibs	UGIB+ LGIB	Øget risiko for UGIB ved NSAID indtag i kontrolgruppen, RR 1,7 (1.4-2.1).
Eva M van Soest et al. Juni 2011 Case control studie. Studieperiode: UK 1998-2008 Holland 1996-2007 Italien 2000-2007	Kohorte på 618.684. 1182 patienter med øvre GI blødning	Inklusionskriterier for cases: >50 år, nonselektiv-NSAID og GPA, GI event. Eksklusionskriterier Neoplasmer i GI kanalen. Alkohol overforbrug. Kronisk leversygdom. IBD. Koagulationsforstyrrelser.	UK: General practice research database. Holland: Integrated primary care information database. Italien: Health search/CSD longitudinal patient database.	Non selektiv NSAID. GPA: PPI, H2RA, Misoprolol, ukendt kombinationspræparat	Øvre GI event, herunder øvre GI blødning	Risikoen for øvre GI blødning falder ved samtidig brug af GPA og nonselektiv NSAID.