

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

nødvendigt at finde strategier, der kan minimere den risiko, der er forbundet med at føde med en utrænnet fødselshjælper. I et studie i Indonesien har man fundet det sikkert og relevant at uddele misoprostol til gravide i forbindelse med svangreomsorg og at uddanne fødselshjælpere i at anvende medicinen på sikker vis [6]. Resultatet af vores randomiserede undersøgelse tyder på, at misoprostol kan spille en vigtig rolle i sådanne strategier. Vi tilråder, at der gennemføres flere studier på sundhedscentre med få resurser og ved hjemmefødsler. Hvis stoffet fortsat viser sig at være effektivt og sikkert, bør sublingval misoprostol tilbydes alle fødende ved begyndelsen af tredje stadium af fødslen, når oxytocin ikke er til rådighed. Kvinderne skal informeres om risikoen for kulderystelser og let feber.

Korrespondance: Birgitte Bruun Nielsen, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetriske Afdeling Y, DK-8200 Århus N. E-mail: birgitte.bruun.nielsen@dadlnet.dk

Antaget: 16. januar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til FIGO-fonden, Illum Fonden og Rådet for Udviklingsforskning.

This article is based on a study first reported in *BMJ* 2005;331:723-7.

Litteratur

1. Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983;61:1005-16.
2. Hoj L, Stensballe J, Aaby P. Maternal mortality in Guinea-Bissau: the use of verbal autopsy in a multi-ethnic population. *Int J Epidemiol* 1999;28:70-6.
3. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689-95.
4. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332-6.
5. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:69-70.
6. Maternal & Neonatal Health Program BU. Preventing Postpartum Hemorrhage: A Community-Based Approach Proves Effective in Rural Indonesia. http://pdf.dec.org/pdf_docs/PNADA622.pdf /dec. 2005.

Intestinale bivirkninger relateret til COX-2-hæmmere

Reservelæge Nadia Calvo, overlæge Esben Iversen & overlæge Lars Kristian Munck

Roskilde Amts Sygehus Køge,
Medicinsk Afdeling og Kirurgisk Afdeling

Den smertestillende og antiinflammatoriske effekt af COX-2-hæmmere (COXIBs) adskiller sig ikke fra effekten af non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID). NSAID kan medføre kronisk diare, ulcerationer, strikturer i og perforation af tyndtarm og colon samt eksacerbation af inflammatorisk tarmsygdom [1, 2]. COXIBs skadelige virkning på colon er mindre kendt. I nyere meddelelser forbindes COXIBs med intestinal ulceration og striktur samt eksacerbation af kronisk inflammatorisk tarmsygdom [3].

Herunder beskrives fem sygehistorier, hvor indtagelse af COXIBs relateres til intestinale bivirkninger.

Sygehistorier

I. En 32-årig kvinde med colitis ulcerosa og velfungerende J-pouch i 14 år blev indlagt med akut abdomen efter to måneders indtag af 25 mg rofecoxib daglig for sakroiliitis. En computertomografi viste fri luft i abdomen, og indhælding viste ruptur af pouchen 10 cm fra anus. Ved en pouchkopi efter tre uger sås der normal mucosa. Patienten blev behandlet med antibiotika og aflastet med loopileostomi i fire måneder. Rofecoxib blev seponeret, og lændesmerterne blev behandlet

med paracetamol. Hendes pouch har fungeret uden komplikationer i tre år efter denne episode.

II. En 64-årig kvinde med iskæmisk hjertesygdom og kronisk diare som følge af kollagen colitis var i remission på 6-mercaptopurin 25 mg daglig. Hun fik akut vandig diare få dage efter påbegyndelse af celecoxib 200 mg og sulcralphat 1 g daglig og måtte på grund af dehydrering behandles med intravenøs væske. Diareen ophørte ved seponering af celecoxib. Tre afføringsprøver var uden vækst af tarmpatogene bakterier eller parasitter. Efter et år var hun fortsat i remission.

III. En 60-årig kvinde med osteoartrose fik vandig diare mindre end en måned efter påbegyndelse af behandling med ibuprofen 1.200 mg daglig. Efter substitution med celecoxib 200 mg fordobledes hendes afføringer til 10-12 daglig, og hun tabte 6 kg. Der var ingen vækst af tarmpatogene bakterier eller parasitter, der var normal laktosebelastning og vitamin B12-absorption samt normale biokemiske forhold inkl. cøliakiscreening. Ved en sigmoideoskopi sås der lymfocytær kolitis. Efter seponering af celecoxib faldt afføringsfrekvensen langsomt til to daglig.

IV. En 48-årig kvinde med et tidligere mangeårigt NSAID-forbrug mod slidgigt blev i fire år behandlet med celecoxib 400 mg daglig. Hun blev indlagt med akut indsættende, stærke abdominalsmerter samt frisk blødning og koagler per rectum. Ved en koloskopi sås der striktur på grundlag af lang-



Figur 1. Langstrakte ulcerationer i sigmoideum omgivet af normal mucosa hos en patient efter langvarig indtagelse af COXIB (sygehistorie IV).

strakte ulcerationer i sigmoideum omgivet af normal mucosa (Figur 1). Histologien viste inflammation med kirtelhenfald og ulcerationer med fibrinbelægninger, fibrose i lamina propria og ingen kryptabcesser eller granulomer. Efter seponering af celecoxib forsvandt patientens gener og de endoskopiske forandringer.

V. En 67-årig kvinde med diare i måneder blev indlagt med svære abdominalsmerter, vægttab og anæmi. Multiple strikturer i colon nødvendiggjorde højresidig hemicolektomi og endoskopiske dilatationer i transversum. Det fjernede segment havde mutiple korte segmenter med circumferentielle indtrækninger med aflattet mucosa og fibrose; serosa var normal. Hun havde taget etodolac 900 mg daglig, oxycontin og paracetamol i mange år mod osteoartrose. Etodolac blev seponeret, og patienten blev udskrevet i velbefindende.

Diskussion

Sygehistorierne tyder på en sammenhæng mellem indtag af COXIBs og sygdom i colon. Læsionerne i sygehistorie 4 og 5 ligner tidligere beskrevne læsioner efter langvarig indtagelse af NSAID [1, 2] og kan forveksles med Crohns læsioner (Figur 1). Perforationen hos patienten i den første sygehistorie skete efter kort tids behandling med refecoxib. Det tidsmæssige sammentræf og fravær af anden forklaring tyder på en sammenhæng. Isolerede ulcerationer ses ikke sjældent hos patienter med en ilioanal pouch og iliorektal anastomose, men sene perforationer er usædvanlige. COXIBs hæmmer angiogenesisen og dermed helingen. NSAID og COXIBs indgår rutinemæssigt i den postoperative smertebehandling, og det vides ikke, hvorvidt disse øger incidensen af anastomoselækage og postoperativ blødning.

Sygehistorierne 2 og 3 viser, at COXIBs ligesom NSAID [4] kunne have sammenhæng med mikroskopisk colitis og diare,

muligvis som følge af øget sekretion, barrieredysfunktion eller forværring af en eksisterende inflammation.

Substitution af NSAID med COXIBs reducerer næppe incidensen af alvorlige øvre gastrointestinale bivirkninger [5]. I forlængelse heraf ses det i nyere meddelelser og ovenstående sygehistorier, at COXIBs formentlig har samme skadelige virkninger på colon som NSAID. Indtil der er vist en klinisk relevant forskel i forekomsten af alvorlige gastrointestinale bivirkninger, finder vi det mere rationelt at ordinere NSAID med omhu end at anvende de langt dyrere COXIB som førstevalg. Ved udredning af kronisk diare og af abdominalsmerter med fund af atypiske læsioner i colon er medicinanamnesen væsentlig.

Korrespondance: Lars Kristian Munck, Medicinsk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Køge, DK-4600 Køge. E-mail: rklkm@ra.dk

Antaget: 20. december 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Tak til Britt Wiebe, Vera Timermans-Wielenga og Peter Engel, Patologisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus, for tilladelse til at anvende de histologiske beskrivelser i sygehistorie IV og V.

Litteratur

1. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003;52: 260-3.
2. Gleeson MH, Davis AJM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:817-25.
3. Matuk R, Crawford J, Abreu MT et al. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:352-6.
4. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis. *Gut* 1992;33:683-6.
5. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-23.