

Sidste kapitel om NSAID-bivirkninger er ikke skrevet endnu

LEDER

Jesper Hallas

Ugeskr Læger
2017;179:V68865

I dette nummer af Ugeskrift for Læger bringes en artikel af *Schmidt et al* om, hvad vi ved om kardiovaskulære risici ved behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) [1]. Det fastslås, at disse risici er betragtelige, omfatter et bredt spektrum af kardiovaskulære manifestationer og varierer mellem forskellige typer NSAID, især bestemt af deres respektive selektivitet over for cyclooxygenase (COX) 1 og 2.

Det er tankevækkende, at denne viden er så ny, som den er. Vi har anvendt NSAID siden midten af 1960'erne, og den eneste risiko, man i nævneværdig grad var opmærksom på i de første 40 år, var blødende mavesår. Vi har længe vidst, at denne blødningsrisiko knytter sig til hæmning af COX-1-isoenzymet, og at den analgetiske og antiinflammatoriske effekt knytter sig til COX-2-hæmning. Der var derfor høje forventninger, da de selektive COX-2-hæmmere blev udviklet sent i 1990'erne. Ved de store kliniske forsøg med selektive COX-2-hæmmere kunne man påvise en betydeligt mindre risiko for mavesårsblødning end med de traditionelle NSAID [2]. Desværre kom det som en ubehagelig overraskelse, at de havde akut myokardieinfarkt (AMI) som en alvorlig bivirkning. Og først derefter opdagede vi, at denne risiko også gjaldt de traditionelle NSAID, som vi havde brugt hele tiden [3]. Der er tale om betydende risici, som i hyppighed overstiger risiciene for mavesårsblødning. *Schmidt et al* angiver, at hvis 1.000 hjertepatienter behandles med diclofenac i et år, vil det fremkalde otte ekstra tromboser, hvoraf to vil være fatale. Der er utvivlsomt mange patienter, som finder disse risici uacceptable.

Hvordan kunne vi overse et problem af den størrelsesorden? En del af forklaringen er, at NSAID kun øger risikoen for AMI med en beskedne faktor. Det bliver alligevel et stort problem, når *baseline*-incidenen af AMI er så stor, som den er. Det er dog sådan, at hovedparten af de myokardieinfarkter, der forekommer under NSAID-behandling, ville patienterne alligevel have fået. Det gælder ikke mavesårsblødningerne, hvor en lavere *baseline*-risiko mangedobles. Det var derfor lettere at få mistanke om en sammenhæng mellem NSAID og mavesårsblødning.

Hvad skal vi bruge vores viden om NSAID og hjerte-kar-sygdomme til? For det første skal vi erkende, at NSAID-behandling har betydelige omkostninger. Man kan endda med en vis ret diskutere, om disse omkostninger er nødvendige. Den hyppigste årsag til kronisk brug af NSAID er osteoartrose, og selv her er analgetisk behandling ikke førstevalg. Ved

kortvarige smertetilstande har vi et mere sikkert alternativ, paracetamol, og NSAID har længe været frarådet ved leddegigt. Havde vi vidst, hvad vi ved nu, og var disse midler blevet underkastet nutidens krav om sikkerhed, er det ikke givet, at (alle) NSAID havde fået adgang til markedet.

For det andet skal vi måske individualisere behandlingen. For visse patienter er risikoen for mavesårsblødning mere overhængende end risikoen for et AMI, og her er COX-2-selektive midler måske mere attraktive end COX-1-selektive midler. Desværre er der ikke nogen simple kliniske retningslinjer for tilpasning af behandlingen, bl.a. fordi der ikke er gode, simple redskaber til prædiktering af risikoen for mavesårsblødning.

For det tredje er det ikke ligegyldigt, hvad vi vælger. Det står fast, at COX-1/COX-2-selektivitet er en vigtig markør for den kardiovaskulære risiko. Men sammenhængen er ikke entydig, og historien om NSAID og COX-1/COX-2-selektivitet gemmer stadig på overraskelser. I de to store, nyligt publicerede studier, SCOT [4] og PRECISION [5], hvor celecoxib har været sammenlignet med traditionelle NSAID, kunne man ikke påvise nogen overhyppighed af kardiovaskulære hændelser ved brug af celecoxib. I PRECISION-forsøget var der endda færre kardiovaskulære, gastrointestinale og renale events ved brug af celecoxib end ved ibuprofen og ved naproxen, den mest COX-1-selektive af de almindeligt brugte NSAID. Dog er ikke alle disse tal statistisk signifikante. Begge forsøg var pragmatiske, dvs. at de så vidt muligt afspejler den kliniske virkelighed, og man har i et vist omfang ladet patienter og læger styre og titrere behandlingen selv.

Vi var 40 år om at komme så langt. Men det sidste kapitel i historien om NSAID, maver og hjerte-kar-sygdomme er ikke skrevet endnu.

LITTERATUR

- Schmidt M, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C. Kardiovaskulære risici ved behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler. *Ugeskr Læger* 2017;179:V08160612.
- Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-28.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? *BMJ* 2006;332:1302-8.
- MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J* 4. okt 2016 (epub ahead of print).
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519-29.

KORRESPONDANCE:

Jesper Hallas,
Institut for Klinisk
Farmakologi og Farmaci,
Syddansk Universitet.
E-mail:
jhallas@health.sdu.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk