



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 80 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00
Midt-Norge Tlf. 72 82 81 00 Vest Tlf. 55 87 53 80

www.relis.no

NSAIDs: 'Det er fali' det'

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-preparater) virker gjennom hemming av enzymet syklooksigenase (COX), som omdanner arakidonsyre til en serie prostaglandiner.

COX foreligger i to isoformer som delvis har ulike egenskaper:

- COX-1 er et permanent uttrykt enzym som bidrar til å danne blant annet tromboksen A2 i blodplater, noe som stimulerer trombocyttagregasjon, og til produksjon av slimhinnebeskyttende prostaglandiner i magen.
- COX-2 er et induserbart enzym som oppreguleres av blant annet inflammatoriske stimuli og bidrar til at det dannes prostaglandiner som forsterker inflammasjonsprosessen. COX-2 fører også til økt produksjon av prostasyklin (PGI₂) som har vasodilaterende egenskaper og bidrar til å opprettholde normal endotel-funksjon.
- Hemming av COX-1 øker risikoen for magesår og blødninger i gastrointestinalltrakten. Hemming av COX-2 uten samtidig hemming av COX-1 kan derimot gi ugunstige kardiovaskulære effekter, siden de karbeskyttende effektene av prostasyklin reduseres uten at man samtidig får en hemmet trombocyttagregasjon.

COX-spesifisitet

De selektive COX-2-hemmerne ble utviklet i håp om å redusere de gastrointestinale bivirkningene av NSAIDs. Det ble tidlig klart at rofekoksib (Vioxx) hadde alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, selv om det tok fire år før preparatet ble trukket fra markedet (1, 2). De kardiovaskulære bivirkningene viste seg også å gjelde de øvrige COX-2-selektive legemidlene, og valdekoksisib (Bextra) fikk også trukket sin markedsføringstillatelse. De øvrige selektive COX-

2-hemmerne fikk alle innstramminger i sine preparatomtaler på grunn av kardiotoksitet (1):

- Med mulig unntak for lavdose acetylsalisylsyre er ingen NSAIDs COX-1-selektive i særlig grad, slik at alle NSAIDs har potensial for å gi kardiovaskulære bivirkninger. Ettersom celekoksib ble markedsført som en selektiv COX-2-hemmer mens benevnelsen fremdeles var positivt ladet, er det også lett å glemme at diklofenak, et av de mest forskrevne NSAID, i praksis er like COX-2-selektivt som celekoksib (3).

Terapieffekter

Alle NSAIDs har utelukkende symptomatisk effekt. Det er ingen klinisk relevante forskjeller i analgetisk og antiinflammatorisk effekt mellom forskjellige klassiske NSAIDs eller mellom klassiske NSAIDs og mer COX-2-selektive hemmere. NSAIDs virker godt ved akutte smertetilstander med en inflammatorisk komponent, men effekten er langt mer beskjeden ved kroniske lidelser som for eksempel artrose («slitasjegikt») (1, 4).

Bivirkninger

Viktige risikofaktorer eller sykdommer som predisponerer for bivirkninger etter NSAIDs inkluderer høy alder, hypertensjon, hjertesvikt, nyrefunksjonsforstyrrelser, tidligere gastrointestinale sår eller blødninger og diabetes mellitus. Pasienter med slike tilstander er som regel ikke inkludert i kliniske studier. Dette innebærer at bivirkningsfrekvensene som oppgis i preparatomtalene er betydelig lavere enn de er i realiteten. Det er også viktig å være klar over at bivirkningsrisikoen for NSAIDs trolig gjelder allerede fra første tablett, slik at korte kurer ikke nødvendigvis gir noen risikoreduksjon for disponerte pasienter (5).

Eldre er fire til sju ganger mer utsatt enn yngre for å oppleve NSAID-bivirkninger som fører til sykehusinnleggelse. Dette skyldes blant annet aldersrelaterte farma-

kokinetiske og farmakodynamiske forandringer, flere kroniske tilstander og gjelder aller mest for de som bruker mange legemidler (6, 7). NSAIDs er blant de legemiddelgruppene som hyppigst er årsak til sykehusinnleggelse, og sammen med blodfortynnende og diuretika står de for omtrent halvparten av tilfellene som er forutsigbare og dermed kan unngås (8–10). NSAIDs er også blant legemidlene som oftest gir dødelige bivirkninger. I en svensk undersøkelse av hvert syvende dødsfall i tre svenske fylker (N=1574) ble det vurdert at 49 (3,1 prosent) av dødsfallene skyldtes legemiddelbivirkninger som gastrointestinale blødninger (37 prosent), hjerneblødninger (29 prosent), hjertesykdom (10 prosent) og nyresvikt (4 prosent). NSAIDs var involvert i 18 prosent av disse, og platehemmere i 43 prosent. I sistnevnte kategori sto 20 av 21 på acetylsalisylsyre (11).

Kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger

NSAIDs kan gi hypertensjon på grunn av elektrolytt- og væskeretensjon samt bortfall av prostaglandinindusert vasodilatasjon. Risikøkningen for de mer alvorlige kardiovaskulære bivirkningene som hjertesvikt og tromboembolisk sykdom tilsvarende en dobling i antall hjerteinfarkter hos brukere av selektive COX-2-hemmere. Risikøkningen er tilsvarende for pasienter som får behandling med diklofenak eller høydose ibuprofen. Naproksen gir liten eller ingen økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger (12–14).

Denne kunnskapen har ført til skjerpede råd fra legemiddelmyndighetene i Norge og Europa med hensyn på forskrivning av diklofenak (juni 2013) og nye innskrenkede vilkår for reseptfri diklofenak (desember 2013) i Norge (15). Pr. 15. januar 2015 er det ikke lenger tillatt å selge diklofenak tabletter eller kapsler uten resept i England, men diklofenak gel er fremdeles tilgjengelig uten resept (16).

Alle NSAIDs gir betydelig økt risiko for

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

gastrointestinale bivirkninger. Selektive COX-2-hemmere gir færre gastrointestinale bivirkninger, men eliminerer ikke risikoen (14). Ved behov for behandling med et NSAID, spesielt til risikopasienter, bør det vurderes tillegg av protonpumpehemmer (PPI). Ytterligere et alternativ er topikale NSAIDs. Disse gir flere lokale bivirkninger (hudreaksjoner), men betydelig mindre gastrointestinale bivirkninger enn ved peroral behandling. Effekten av topikale NSAIDs ved for eksempel kroniske smertetilstander i muskel og skjelett er tilsvarende den man ser for perorale NSAIDs (17).

Interaksjoner

NSAIDs har flere kjente interaksjoner som skyldes deres virkningsmekanisme og derfor gjelder hele legemiddelgruppen. Disse er likevel verdt å gjenta ettersom de kun er svært sparsomt beskrevet i mange av de respektive preparatomtalene, og dette gjelder legemidler som mange eldre bruker fast:

- Kombinasjon med ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister og tiaziddiuretika kan gi akutt nyrrersvikt.
- Kombinasjon med antihypertensiva kan gi redusert blodtryksenkende effekt.
- Kombinasjon med blodfortynnende (inkludert lavdose ASA og kanskje selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)) kan gi blødninger eller forverring av blødninger.
- Kombinasjon med kortikosteroider gir økt risiko for gastrointestinale komplikasjoner, væske- og elektrolyttforstyrrelser, samt blodtrykkøkning.
- NSAIDs reduserer utskillelsen av litium og lavdose metotreksat og øker derved forgiftningsfaren.

Oppsummering

NSAIDs er utelukkende symptomatisk behandling med beskjeden effekt ved kroniske lidelser som artrose. Det er ingen grunn til å anta at et NSAID har bedre effekt enn et annet. Alle NSAIDs hemmer både COX-1 og COX-2, men i noe varierende grad. COX-1-hemming gir gastrointestinale bivirkninger og COX-2-hemming gir kardiovaskulære bivirkninger. NSAID-bivirkninger er årsak til en betydelig andel sykehusinnleggelses og dødsfall, spesielt blant eldre



Eldre er fire til sju ganger mer utsatt enn yngre for å oppleve NSAID-bivirkninger som fører til sykehusinnleggelses. ILLUSTRASJONSFOTO: ALEXANDER RATHS

(og) komorbide pasienter. Det er kun narkosen som tilsynelatende ikke gir økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner. Topikal behandling gir mindre risiko for gastrointestinale bivirkninger og bør vurderes som et alternativ. Ved all NSAID-behandling bør laveste effektive dose i kortest mulig tid etterstrebes. Mulige interaksjoner og tillegg av protonpumpehemmer bør alltid vurderes før man forskriver et NSAID til en pasient.

REFERANSER

1. Reikvam Å, Hexeberg S et al. Klinisk bruk av COX-hemmere – en konsensus. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126(5): 591–5.
2. Jüni P, Nartey L et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364(9450): 2021–29.
3. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. Arthritis Rheum 2005; 52(7): 1968–78.
4. Bjordal JM, Ljunggren AE et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2004; 329(7478): 1317.
5. Slørdal L. Skandaleoppslag om COX-2-hemmer. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122(17): 1708–9.
6. Salvi F, Marchetti A et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. Drug Saf 2012; 35(Suppl 1): 29–45.
7. Kongkaew C, Hann M et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. Pharmacotherapy 2013; 33(8): 827–37.
8. Howard RL, Avery AJ et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2): 136–47.

9. Kongkaew C, Noyce PR et al. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother 2008; 42(7): 1017–25.
10. Pirmohamed M, James S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329(7456): 15–9.
11. Wester K, Jönsson AK et al. Wester et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(4): 573–9.
12. Reddy KS, Roy A. Cardiovascular risk of NSAIDs: time to translate knowledge into practice. PLoS Med 2013; 10(2): e1001389.
13. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. Drug Saf 2014; 37(11): 897–902.
14. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382(9894): 769–79.
15. Statens legemiddelverk. Nye anbefalinger for diklofenak. <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nye-anbefalinger-for-diklofenak.aspx> (Først publisert: 25. juni 2013).
16. Medicines and healthcare products regulatory agency. Press release: Diclofenac tablets now only available as a prescription medicine. <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON500341> (Publisert: 14. januar 2015).
17. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No. CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub2

PÅL-DIDRIK HOFF ROLAND
legemiddelrådgiver, cand.pharm., RELIS Midt-Norge