

NSAID – ømme punkter

Institut for Rationel Farmakoterapi har fået mange henvendelser om brugen af NSAID, herunder de nye selektive COX-2-hæmmere. I denne oversigt opsummeres nogle vigtige forhold omkring de ømme punkter i smertebehandlingen med NSAID.

Hvornår er der indikation for NSAID?

Ved svage smerter er det ofte tilstrækkeligt at behandle med analgetika som paracetamol, ASA eller ibuprofen, som fås i håndkøb. Ved postoperative smerter, fx efter tandekstraktion, er det i flere undersøgelser vist, at ibuprofen og andre NSAID har lidt bedre effekt end paracetamol. ASA og paracetamol har derimod ens effekt. ASA giver flere gastrointestinale bivirkninger end ibuprofen,

som igen giver flere bivirkninger end paracetamol. Bivirkninger ved kortvarig brug (< 1 uge) af ibuprofen i håndkøbsdoser synes derimod at være på linie med paracetamol.

Effekten af paracetamol og forskellige NSAID på mere kroniske smerter, fx smerter pga. artrose eller uspecifikke rygsmerter, er sammenlignet i flere meta-analyser. De konkluderer samstemmigt, at der ikke er evidens for, at et NSAID i optimale doser i gennemsnit har bedre effekt end paracetamol, eller at der er forskel i effekten af de forskellige NSAID.

Der kan ikke gives et klart svar på, hvor stor en effektændring man opnår ved at skifte dels fra paracetamol til NSAID, dels fra det



August 2002

NSAID – ømme punkter side 1

Erratum side 1

Erratum

Rettelse til malariafolder

I 2001 udsendte IRF en folder om malariaforebyggelse.

I afsnittet om myggebalsam nævnes fejlagtigt, at der i Danmark kun findes én myggebalsam med dokumenteret virkning over for malariamyggen. Det er ikke korrekt.

Afsnittet om myggebalsam er derfor ændret til nedenstående på hjemmesiden www.irf.dk.

Myggebalsam

Bør anvendes på alle ikke tildækkede hudområder inkl. ankler, håndled, hals og ansigt fraset den tynde hud omkring øjnene. Myggebalsam skal som regel påføres hver 4.-6. time, men følg altid anbefalingen på pakken. Mygge-

balsam må ikke anvendes til spædbørn og bør anvendes med forsigtighed til børn under 3 år.

Det anbefales udelukkende at anvende produkter, som er godkendt af Miljøstyrelsen. Det er garanti for, at myggemidlet ikke er sundhedsfarligt ved normal brug, og at midlet er effektivt.

Rettelse til Rationel Farmakoterapi nr. 6, juni 2002

Under afsnittet om reflukssygdom står der, at en fordobling af standarddosis af omeprazol, lansoprazol og esomeprazol giver en yderligere terapeutisk effekt på 5-15% i ophevelse af refluksesophagitis. Det er forkert. Fordobling af lansoprazol giver ingen øget effekt.

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemedelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

ene til det andet NSAID. Det er vist, at nogle patienter har større gavn af det ene end de andre midler (hvilket ikke er uforeneligt med, at gennemsnitseffekten er ens), så enkelte skift må være berettiget. Kun ved utilstrækkelig effekt af paracetamol anvendt i maksimal dosis bør der skiftes til NSAID eller tillægges andre farmaka (se senere).

- *Paracetamol er førstevalgspræparat til både kort- og langvarig brug. Enkelte patienter kan have gavn af at skifte til et NSAID.*

Valg af NSAID

De ældre NSAID hæmmer både cyklooxygenase 1 og 2 enzymet (COX-1 og COX-2), der katalyserer omdannelsen af arachidonsyre til prostaglandin og prostaglandinlignende stoffer. COX-1 katalyserer overvejende syntesen af de prostaglandiner, der beskytter ventrikelslimhinden og fremmer trombocytaggregationen. COX-2 katalyserer primært syntesen af de prostaglandiner, som forårsager smerte og inflammation.

Flere epidemiologiske bivirkningsopgørelser fra tiden før COX-2-hæmmerne kom på markedet har rangordnet forskellige NSAID efter risici for gastrointestinale bivirkninger. Der er lidt uenighed om rækkefølgen, og de fundne forskelle er ofte ikke signifikante. Tendensen er dog, at ibuprofen har den mindste risiko. En enkelt epidemiologisk undersøgelse, der som den eneste også inkluderede etodolac, nabumeton og meloxicam, fandt, at kun etodolac havde en marginal mindre bivirkningsrisiko end ibuprofen. Den er dog baseret på meget små patienttal. Piroxicam ligger i alle undersøgelserne i den højere ende af bivirkningsskalaen.

Nabumeton, meloxicam og etodolac har i *in vitro* undersøgelser udvist betydelig COX-2-selektivitet. Det har derfor været diskuteret, om deres gastrointestinale bivirkningsprofil er på linje med de nye COX-2-hæmmere rofecoxib og celecoxib. Incitamentet er, at prisen er ca. det halve. Der findes desværre endnu

kun relativt få undersøgelser, der viser den kliniske evidens herfor. IRF vurderer, at der på det nuværende grundlag ikke er belæg for rutinemæssigt at anbefale nabumeton, etodolac eller meloxicam fremfor mange andre NSAID, men disse midler kunne overvejes som et alternativ til de nye COX-2-hæmmere. Selv om dosisforhold kan flytte lidt på resultatet, er ibuprofen – der også hører til i den billigere ende af det mangfoldige NSAID-spektrum – et godt førstevalg. Bivirkningerne stiger med dosis, der ved individuel titrering må holdes så lav som muligt. I en undersøgelse på artrosepatienter opnåedes ikke større effekt af 2.400 mg end af 1.200 mg ibuprofen daglig.

- *Rutinemæssigt bruges billige uspecifikke NSAID, fx ibuprofen.*

De nye selektive COX-2-hæmmere

Nye selektive COX-2-hæmmere som rofecoxib og celecoxib må forventes at opretholde beskyttelsen af ventrikelslimhinden, hvilket kliniske langtidsundersøgelser langt hen ad vejen har bekræftet. Derimod har korttidsundersøgelser ikke vist færre gastrointestinale bivirkninger.

I et studie, hvor rofecoxib 50 mg \times 1 blev sammenlignet med naproxen 500 mg \times 2 (VIGOR-studiet), var hyppigheden af gastrointestinale hændelser for de rofecoxib-behandlede efter 9 måneder kun ca. halvt så stor som for de naproxen-behandlede. Det samme forhold gælder, når man kun ser på de komplicerede gastrointestinale hændelser (perforation, obstruktion og svære blødninger) (0,4 og 0,9%, $p=0,005$). Da denne hændelse trods alt er sjælden, er number needed to treat (NNT) ca. 200. Der var ingen forskel i dødelighed.

I et andet studie, hvor celecoxib 400 mg \times 2 blev sammenlignet med enten diclofenac 75 mg \times 2 eller ibuprofen 800 mg \times 3 (CLASS-studiet), fandt man derimod ingen signifikant forskel efter 6 måneder på antallet af komplicerede gastrointestinale hændelser, som var studiets primære effektmål. Til gengæld

var kombinationen af både symptomatiske og komplicerede hændelser signifikant mindre for celecoxib end for de øvrige NSAID. Der er for nylig fremkommet opsigtsvækkende og bekymrende oplysninger i BMJ, som refererer, at det kombinerede effektmål er fundet undervejs, fordi antallet af komplicerede hændelser alene ikke så ud til at blive signifikant mindre i celecoxibgruppen. Dette kræver som minimum en grundig diskussion i den færdige publikation, hvilket der ikke var i den oprindelige artikel. Endvidere refererer artiklen kun resultaterne efter 6 måneder, mens man ved at følge patienterne i de planlagte 12 måneder ville have fået en betydelig mindre forskel mellem celecoxib og de ældre NSAID. Disse nye oplysninger, der har været meget diskuteret i litteraturen, giver selvfølgelig anledning til en vis eftertænsksomhed.

Også VIGOR-studiet har givet anledning til en vis eftertænsksomhed, idet det samlede antal bivirkninger – altså ikke kun de gastrointestinale – faktisk er mindre for naproxen end for rofecoxib.

- *Ved daglig langvarig behandling giver celecoxib og specielt rofecoxib færre ventrikellgener end visse af de ældre NSAID.*

Ophæves den slimhindebeskyttende virkning ved samtidig brug af ASA?

Ca. 20% af patienterne i CLASS-studiet var i behandling med lavdosis ASA. Betragtes denne gruppe isoleret, var hverken forekomsten af symptomatiske eller komplicerede hændelser signifikant forskellig fra gruppen, som fik diclofenac eller ibuprofen. Da risikoen for at overse en forskel på 5% kan beregnes til kun ca. 2,5%, er der god grund til at antage, at ASA modvirker den slimhindebeskyttende virkning af celecoxib.

I VIGOR-studiet med rofecoxib var lavdosis ASA derimod eksklusionsgrund. Vi ved strengt taget ikke på nuværende tidspunkt, om rofecoxibs maveslimhindebeskyttende virkning også modvirkes af ASA.

Løsningen for patienter med ulcusproblemer og behov for samtidig behandling med NSAID, evt. kombineret med lavdosis ASA har hidtil været at tillægge en protonpump hæmmer (PPI) eller evt. misoprostol. Spørgsmålet er, om der er evidens for at skifte denne kombination ud med en COX-2-hæmmer? Det mener IRF ikke.

Kombinationen PPI og COX-2-hæmmer kunne tænkes, men er i øjeblikket ikke undersøgt og forekommer urimelig dyr.

• *Samtidig brug af lavdosis ASA synes at ophæve COX-2-hæmmernes, specielt celecoxibs, gastroprotektive fordel.*

COX-2-hæmmere og hjerteproblemer

Denne sag er anledning til eftertænkning omkring VIGOR-studiet. Årsagen er, at der i VIGOR-studiet blev inkluderet patienter med iskæmi (4%) og dermed behov for ASA, på trods af at dette var et eksklusionskriterium. I gruppen behandlet med rofecoxib var hyppigheden af AMI 4 gange større end for naproxengruppen (0,4 versus 0,1%, $p < 0,05$). Ved en retrospektiv analyse af gruppen med behov for ASA fandt man imidlertid, at 38% af patienterne med AMI var i denne gruppe. I gruppen uden behov for ASA var der ingen signifikant forskel i hyppigheden af AMI mellem de to behandlinger, hvilket er genfundet i andre artikler. I gruppen med behov for ASA, men som altså ikke fik det, kan det skønnes, at de fleste dødsfald var i rofecoxibgruppen. Tallene er dog ikke opgivet i artiklen og er i øvrigt meget små. Det er på denne baggrund ikke muligt at udtale sig sikkert om rofecoxibs eventuelle hjerteproblemer. Det kan dog sikkert sluttes, at hvis der er indikation for ASA, skal patienten have ASA, uanset om patienten er i behandling med rofecoxib, celecoxib eller andre NSAID.

I CLASS-studiet var der ingen signifikante hjertebivirkninger – hverken i gruppen med eller uden ASA.

• *Behandling med NSAID må ikke føre til seponering af lavdosis ASA. I stedet må indikationen for NSAID revurderes,*

eller gastroprotektiv behandling må overvejes.

NSAID og AK-behandling

Det frarådes almindeligvis kraftigt at kombinere NSAID med AK-behandling, og det gælder både heparin og perorale antikoagulantia. COX-2-hæmmerne kunne frembyde en fordel, da de ikke hæmmer trombocytternes naturlige aggregationsevne. COX-2-hæmmere synes heller ikke i klinisk betydningsfuldt omfang at påvirke INR (stigning i gennemsnit på 8%) ved samtidig warfarinbehandling. Resultaterne stammer dog fra små og ikke klinisk kontrollerede undersøgelser. Rådet må være at undgå NSAID ved samtidig antikoagulationsbehandling, men kan dette ikke ske, bør der anvendes en COX-2-hæmmer.

• *AK-behandling og NSAID er en dårlig kombination, og anden smertebehandling bør gives. Skal midlerne gives sammen, bør anvendes COX-2-hæmmere.*

Hvornår er COX-2-hæmmere indiceret?

Et enkelt studie på patienter med artrosesmerter fandt efter 6 uger, at rofecoxib 25 mg dgl., men ikke 12,5 mg dgl., virkede bedre end 4 g dgl. paracetamol eller 200 mg dgl. celecoxib. Ingen undersøgelser har dog vist, at de nye COX-2-hæmmere er mere effektive end de ældre NSAID. Forskellen er alene på bivirknings- og prissiden.

Det er specielt ældre patienter, der får NSAID-inducerede ventrikulbivirkninger, og risikoen stiger med alderen. Flere epidemiologiske undersøgelser har vist, at risikoen for gastrointestinal blødning er større for NSAID-brugere over 70 år end for gruppen fra 60-69 år, som igen har større risiko end NSAID-brugere under 60 år. I 2001 blev der i Danmark indberettet 11 NSAID-relaterede dødsfald til Lægemiddelstyrelsens Bivirkningsnævn. Alle personer var over 70 og de fleste over 80 år. Man kunne derfor forestille sig, at ældre ville have mere gavn af en COX-2-hæmmer end yngre. Der skal dog tages hen-

syn til, at den ældre aldersgruppe rummer en betragtelig del af ASA-brugerne, hvor fordelene ved at anvende en COX-2-hæmmer, som tidligere nævnt, er diskutabel.

Da risikoen for en alvorlig gastrointestinal hændelse trods alt er relativt lille (NNT ca. 200), foreslår IRF på grundlag af forholdet mellem effekt og bivirkninger samt pris, der er ca. 4 gange højere, at de selektive COX-2-hæmmere fortrinsvis reserveres til patienter med tidligere ulcusproblemer. Dog må COX-2-hæmmerne overvejes til andre risikopatienter som patienter over 70 år og/eller i længerevarende prednisolon- eller AK-behandling. Til patienter i lavdosis ASA-behandling foretrækkes kombinationen af det billigste NSAID og PPI. Det må også nævnes, at der kun findes yderst få randomiserede undersøgelser udelukkende med risikopatienter, hvor COX-2-hæmmere sammenlignes indbyrdes eller med andre NSAID. En vis ekstrapolation er derfor en klinisk nødvendighed. Endelig må anføres, at foreløbigt kun eksperimentelle undersøgelser har vist, at virkningen af ASA svækkes, hvis der i mange dage samtidig gives ibuprofen. Diclofenac udviste ikke denne interaktion.

Tabel 1. Priseksempel.

Præparat, anvendt døgndosis	Pris pr. døgn
Paracetamol 4 g	2,40 kr.
Paracetamol 4 g + kodein 200 mg	11,50 kr.
Paracetamol 4 g + ibuprofen 1,2 g	3,70 kr.
Ibuprofen 1,2 g	1,15 kr.
Diclofenac 150 mg	3,35 kr.
Naproxen 1 g	3,30 kr.
Meloxicam 15 mg	6,10 kr.
Nabumeton 1 g	5,95 kr.
Etodolac 600 mg	9,25 kr.
Rofecoxib 12,5 mg	12,15 kr.
Celecoxib 200 mg	9,85 kr.
Billigste NSAID + protonpump hæmmer	8,10 kr.
Diclofenac 150 mg + misoprostol 0,4 mg	9,10 kr.
Priser udregnet for billigste synonympræparat 19. juli 2002.	

Adressemærkatet er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

- Den gastrointestinale fordel ved brug af COX-2-hæmmere er ikke vist ved korttidsbehandling.
- COX-2-hæmmere er aldrig rutinebehandling. De bør gives til patienter med tidligere ulcusproblemer og kan overvejes ved andre risikofaktorer (figur 1).

Kombinationsbehandling

Der findes enkelte undersøgelser, der demonstrerer en let øget smertestillende virkning af paracetamol kombineret med et NSAID. Risikoen for bivirkninger øges ligeledes, så behandlingen bør ikke anvendes rutinemæssigt.

Kombination af ASA med 60 mg kodein er til gengæld ikke vist bedre end ASA alene. Brugen af de i Danmark så berømte Kodimagnyl med 10 mg kodein i hver tablet savner således enhver rationel begrundelse.

Kombinationen af paracetamol 1 g med kodein 60 mg giver en marginal ekstra smertestillende virkning, hvor NNT for forskellen er ca. 7. Denne gevinst skal ses i forhold til, at kodein giver signifikant flere bivirkninger så som kvalme, svimmelhed, sedation og obstipation.

En del undersøgelser har vist, at effekten af forskellige NSAID er på niveau med kombinationen af kodein og paracetamol. Det er dog primært, når den anvendte dosis af paracetamol kun er 600/650 mg.

En undersøgelse af forskellige kombinationer af paracetamol 1 g, kodein 60 mg og diclofenac 100 mg har ligeledes bekræftet, at kombinationerne af paracetamol/kodein og paracetamol/diclofenac har større effekt end stofferne for sig. Til gengæld var der ingen forskel mellem de 2 kombinationer eller trippel-kombinationen paracetamol/diclofenac/kodein.

IRF finder, at kombinationsbehandling kan forsøges, hvis enten paracetamol eller NSAID ikke har haft tilstrækkelig effekt. Prisen er ca. $\frac{1}{3}$ for kombinationen paracetamol/NSAID i forhold til kombinationen af paracetamol/kodein. Der er ikke rationale for at kombinere to eller flere NSAID.

For kombinationen paracetamol og ASA er der i dyreforsøg påvist en risiko for nefrotoksicitet, men i en nylig human undersøgelse er fundet, at kombinationen ikke er værre end enkeltstofferne. Effekten er endvidere dosisafhængig, så der synes ikke at være nogen risiko

ved at kombinere en lav dosis af ASA med paracetamol.

- Kombinationerne paracetamol/NSAID og paracetamol/kodein giver en let øget analgetisk virkning, men også flere bivirkninger.
- Kombinationen paracetamol/lavdosis ASA synes ikke at øge risikoen for nyreskade i forhold til paracetamol alene.

Dorte Glintborg
Janne Unkerskov
Karin Friis Bach
Hanne Rasmussen
Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

Referenceliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet.

Figur 1. Farmakologisk behandling af kroniske smerter.

