

NSAID kan öka risken för kardiovaskulära händelser

Riskökningen som regel kopplad till dos och behandlingsduration



Hur bör NSAID hanteras med tanke på nya larmrapporter om risk för hjärttoxicitet med de flesta NSAID?

SVAR: HELENA HOLMGREN/JÖRN SCHNEEDE, ELINOR (Umeå), april 2011

Drugline nr: 24196

Frågan ställdes till läkemedelsinformationscentralen, ELINOR, efter att en metaanalys om kardiovaskulär säkerhet vid NSAID-behandling refererats i Läkartidningen [1]. Metaanalysen omfattar totalt 31 randomiserade, kontrollerade studier som undersökt sju olika NSAID. Riskökningen (rate ratio, RR) för hjärtinfarkt jämfört med placebo var signifikant endast för rofecoxib (2,12). Risken för kardiovaskulär död jämfört med placebo var signifikant ökad med diklofenak och etoricoxib (3,98 respektive 4,07). Inget NSAID kunde sägas vara helt riskfritt när det gällde kardiovaskulära händelser, men naproxen var förknippat med minst riskökning.

I en stor retrospektiv kohortstudie studerades om risken för hjärtinfarkt och död var associerad med användning av NSAID [2]. Studien baseras på danska data från det nationella förskrivningsregistret och från patientregistret. Jämfört med personer som inte använt NSAID var risken (hazard-kvot) för död och hjärtinfarkt signifikant ökad för ro-

fecoxib (2,13), celecoxib (2,01) och diklofenak (1,63). Dosberoende riskökning för död och hjärtinfarkt sågs för alla NSAID, förutom naproxen. »Number needed to harm« (NNH) var 1 329 för naproxen, 446 för ibuprofen, 104 för diklofenak samt 24 för rofecoxib och celecoxib.

I en annan retrospektiv kohortstudie på 48 566 patienter som nyligen varit inlagda på sjukhus för hjärtinfarkt, revaskularisering eller instabil angina undersöktes användningen av NSAID och risken för allvarlig hjärtsjukdom [3]. Jämfört med icke-NSAID-användning sågs en signifikant ökad risk för allvarlig hjärtsjukdom vid <90 dagars behandling för rofecoxib (1,46), ibuprofen (1,67) och diklofenak (1,86). Naproxen hade de lägsta justerade risksiffrorna, och ingen riskökning kunde ses vid dosökning. Jämfört med naproxen ökade risken för allvarlig hjärtsjukdom och död signifikant för ibuprofen och diklofenak (RR 1,25 respektive 1,52).

»Även risken för gastrointestinal blödning bör beaktas.«

I en tredje retrospektiv studie på 107 092 hjärtsviktpatienter studerades NSAID-användningen i förhållande till risken för död, hjärtinfarkt och sjukhusinläggning [4]. Risken var ökad i samband med samtliga coxib, diklofenak, 53 för ibuprofen samt 51 för naproxen. Risken (hazard-kvot) för hjärtinfarkt var signifikant ökad för samtliga NSAID: rofecoxib (1,30), celecoxib (1,38), ibuprofen (1,33), diklofenak (1,36) och naproxen (1,52).

I en fjärde retrospektiv kohortstudie på 8 852 patienter som överlevt hjärtinfarkt undersöktes om det fanns något samband mellan dos, doseringsfrekvens och behandlingsduration för oli-

ka NSAID och risken för hjärtinfarkt [5]. Den relativa risken ökade vid användning av NSAID (RR 1,35). Generellt var den relativa riskökningen relaterad till behandlingsduration och dos. Riskökningen var störst för rofecoxib (1,46) och för diklofenak (1,67), medan ibuprofen och naproxen inte hade signifikant riskökning.

Sammanfattningsvis har samtliga här redovisade NSAID visats kunna öka risken för kardiovaskulära händelser. Riskökningen är som regel relaterad till dos och behandlingsduration. Naproxen är troligen förknippat med lägst risk, medan risknivån är mer oklar för ibuprofen. Diklofenak och coxib har ofta associerats med en påtaglig relativ kardiovaskulär riskökning. Den absoluta risken för en annars frisk person att drabbas av hjärt-kärlsjukdom på grund av NSAID är troligtvis liten. Även risken för gastrointestinal blödning bör beaktas.

REFERENSER

1. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342: c7086.
2. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(2):190-7.
3. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):155-63.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141-9.
5. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20): 1628-36.

Läs mer Hela utredningen inklusive fullständig referenslista finns på http://www.lakartidningen.se/pdf/2011/LT_NSAID_kardiovaskul_r%20risk%20_Helena_Holmgren.pdf

■ Under »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farmacie magister Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <http://www.lic.nu>.