



NOTAT

22. december 2008
J.nr. 1121-845

Redegørelse vedrørende den kardiovaskulære risiko ved brug af non-selektive NSAID præparater (non-steroide antiinflammatoriske drugs)

Årsagen til at den øgede risiko for hjerte-kar sygdomme ved NSAIDs endnu engang tages op til drøftelse er et netop publiceret dansk arbejde (Fosbøl EL 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 5. november 2008:1-8), som observerer ikke alene en øget risiko for blodprop i hjertet eller død ved brug af de to COX-2 hæmmere rofecoxib og celecoxib, men også en øget risiko for død eller blodprop i hjertet ved brug af især diclofenac og i mindre grad ibuprofen.

Indledning

NSAIDs omfatter lægemidler med antiinflammatorisk (betændelseshæmmende), analgetisk (smertestillende), antipyretisk (febernedsettende) og trombocyt-aggregationshæmmende (forhindrer blodplader i at klumpe sammen) virkning.

COX-2 hæmmerne er en undergruppe af NSAID, som er forbundet med færre mave-tarm problemer end de traditionelle NSAID.

Hovedindikationen er reumatiske sygdomme, hvor betændelses-lignende processer i bindevævet medfører smerter, ledhævelse og/eller ledstivhed. Ingen NSAID synes at påvirke de reumatiske sygdommes forløb eller prognose.

NSAID benyttes tillige til symptomatisk behandling af smerter, specielt ved samtidig inflammation, fx postoperative smerter. NSAID kan endvidere anvendes for eksempel ved nyrestenssmerter.

Behandling med NSAID kan være forbundet med bivirkninger, hvor de hyppigste er gastrointestinale (blødning som følge af mavesår, mavetarm-perforation), kardiovaskulære (øget trombosetendens medførende risiko for blodprop i hjerte (akut myokardieinfarkt (AMI)) eller hjerne (apopleksi (stroke)) samt allergiske reaktioner (f.eks. nældefeber), se f.eks. vedlagte produktresumé for Voltaren 25 og 50 mg, sektion 4.8 Bivirkninger.

Hjerte-kar bivirkninger

De traditionelle NSAID har været markedsført i over 30 år, mens de specifikke COX-2 hæmmere blev lanceret for ca. 10 år siden. Den forventede fordel ved COX-2 hæmmerne frem for de traditionelle NSAID skulle være færre mave-tarm relaterede bivirkninger. Men i 2004 blev COX-2 hæmmeren Vioxx® (rofecoxib) trukket tilbage, fordi behandling hermed viste sig at indebære en øget risiko for alvorlige hjerte-kar-bivirkninger, herunder død. Den forventede fordel m.h.t. gastrointestinale bivirkninger har ligeledes vist sig at være mindre end oprindeligt antaget. Siden 2004 har der været interesse for hjerte-kar-sikkerheden for lægemidler med samme eller nært beslægtet virkningsmekanisme.

I 2006 publiceredes en analyse (Kearney M et al; BMJ 2006;332:1302-8), som bekræftede at selektive COX-2 hæmmere var forbundet med en moderat øget risiko for "vascular events" d.v.s. blodprop i hjerte eller hjerne og hjerte-kar relaterede dødsfald, hvilket ligeledes var tilfældet for ibuprofen og diclofenac, mens naproxen ikke medførte en forhøjet risiko.

Arbejdet byggede på en gennemgang af 138 randomiserede studier, i hvilke selektive COX-2 hæmmere sammenlignedes med placebo eller med traditionelle NSAIDs. I studierne indgik i alt 145.373 individer. Ved sammenligningen mellem COX-2 hæmmerne og placebo fandt man en 42% (relativ) højere forekomst af "vascular events" blandt patienter behandlet med aktivt stof, svarende til 3 flere tilfælde af "vascular events" end forventet per 1000 behandlede per år. Ligeledes fandtes 3 flere tilfælde af AMI end forventet per 1000 behandlede per år. Jo længere behandlingsperiode med COX-2 hæmmer, jo større risiko. Hvad der i relation til denne redegørelse er meget relevant er, at metaanalysen ikke fandt en betydende forskel i forekomsten af "vascular events" blandt individer behandlet med COX-2 hæmmer eller med traditionelle NSAIDs.

På baggrund af disse og andre tilsvarende data (f.eks. McGettigan & Henry, JAMA 2006;296:1633-44), der tydede på en større end forventet risiko for hjerte-kar bivirkninger ved traditionelle NSAIDs, foretog CHMP (Committee for Human Medicinal Products) i 2006 en fornyet gennemgang af risikoen for hjerte-kar bivirkninger ved brug af non-selektive NSAID præparater, og konkluderede:

- Non-selektive NSAIDs er en væsentlig behandling af arthritis og andre smertefulde tilstande.
- Det kan ikke udelukkes, at non-selektive NSAIDs kan være forbundet med en let stigning i den absolutte risiko for blodpropper, specielt når de anvendes i høje doser i længere tid.
- Forholdet mellem fordele og ulemper ved behandling med non-selektive NSAIDs er fortsat positivt, så længe præparaterne anvendes i henhold til produkt informationerne, nemlig efter en vurdering af det enkelte præparats sikkerhedsprofil i forhold til den individuelle patients risiko-faktorer.
- Ved gennemgangen af de nyeste undersøgelsesresultater påvistes ikke risici, som betingede en ændring af de hidtil gældende anbefalinger.
- Anbefaling af non-selektive NSAIDs bør være i overensstemmelse med den til enhver tid nyeste viden om risikoen for udvikling af blodprop.
- Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) opfordredes til at overveje, om man fandt behov for en revision af tidligere godkendte nøgle elementer relateret til den kardiovaskulære sikkerhed i produktinformationen for de non-selektive NSAIDs.
- Når de endelige resultater af MEDAL programmet (Multinational Etoricoxib versus Diclofenac Arthritis Long-term Programme) blev tilgængelige skulle disse analyseres m.h.p. eventuel justering af oplysningerne vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed ved COX-2 hæmmere.¹
- En ad hoc arbejdsgruppe under CHMP og PhVWP skulle undersøge mulighederne for yderligere epidemiologiske studier m.h.p. indhentning af yderligere data vedrørende sikkerheden ved brug af non-selektive NSAIDs.

De non-selektive NSAID stoffer, der indgik i undersøgelsen var diclofenac, etodolac, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide og piroxicam.

EMEA, det Europæiske Lægemiddelagentur, kunne herefter i november 2006 konkludere, at der fortsat er flere fordele end ulemper forbundet med behandlingen. Anbefalingen forblev således uændret: NSAID bør anvendes i lavest mulige effektive dosis og med den kortest mulige behandlingsvarighed, idet bivirkninger er relateret til dosis og behandlingsvarighed.

Allerede 21. september 2006 meddelte Lægemiddelstyrelsen følgende:

”EU’s videnskabelige komité for lægemidler til mennesker (CHMP) gennemgår i øjeblikket en række NSAID-præparater med særlig fokus på mulige hjerte-kar-bivirkninger. Gennemgangen omfatter lægemidler, der indeholder diclofenac, etodo-

¹ Disse resultater foreligger nu og viser ingen forskel i hyppigheden af forekomster af kardiovaskulære bivirkninger mellem de to lægemiddelstoffer.

lac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meloxicam, nabumeton, naproxen, nimesulid og piroxicam. CHMP vil afslutte sin videnskabelige gennemgang på et møde 16.-19. oktober 2006, hvorefter eventuelle ændrede anbefalinger vedrørende brugen af NSAID vil blive offentliggjort. Fra faktaboksen til højre kan du læse EMEAs pressemeddelelse.

En ny undersøgelse (McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: [A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Non-selective Inhibitors of Cyclooxygenase](#)) har rejst mistanke om mulige hjerte-kar-bivirkninger ved brug af NSAID.

Risikoen er ikke den samme for alle præparater og i de fleste tilfælde mindre end risikoen ved brug af COX-2 hæmmere. Fra faktaboksen til højre kan du se en oversigt over forbruget af de forskellige NSAID-præparater og læse mere om COX-2 hæmmere.

Den nye undersøgelse giver ikke umiddelbart anledning til at ændre anbefalingerne vedrørende brugen af NSAID. Lægemiddelstyrelsen anbefaler derfor, at man følger de retningslinjer, som fremgår af produktresuméerne. Lægemiddelstyrelsen anbefaler desuden, at NSAID bruges i så lav en dosis som muligt og i så kort tid som muligt.”

Der er også for nylig rejst mistanke om, at brug af NSAID kan kædes sammen med en række pludselige dødsfald blandt sportsudøvere. Disse nye oplysninger vil indgå i Lægemiddelstyrelsens vurdering af sikkerheden ved brug af NSAID.

Lægemiddelstyrelsen har i alt modtaget 40 rapporter om dødsfald, der er sket i forbindelse med behandling med NSAID, og hvor der er mistanke om, at dødsfaldet helt eller delvist skyldes behandling med NSAID. Langt de fleste rapporter er på ældre patienter og skyldes i de fleste tilfælde blødning, fx fra mavesår. Lægemiddelstyrelsen har ikke modtaget rapporter om pludselige dødsfald blandt yngre sportsudøvere.

Lægemiddelstyrelsen opfordrer patienter, der er i behandling med NSAID, til at kontakte den læge, der har ordineret NSAID, hvis de har spørgsmål til behandlingen. Samtidig opfordres både læger og patienter til at indberette mistænkte bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.”

hvilket 24.oktober 2006 blev fulgt op med følgende information:

”Som led i den løbende overvågning af lægemidler har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) undersøgt risikoen for hjerte-kar bivirkninger i forbindelse med brug af non-selektive NSAID'er (lægemidler der anvendes som led i behandlingen af led-sygdomme, bl.a. gigt, og andre smertefulde tilstande). EMA konkluderer, at forholdet mellem fordele og ulemper (benefit-risk balancen) ved lægemidlerne fortsat er positivt. Vurderingen af NSAID med indholdsstoffet piroxicam er dog endnu ikke afsluttet.

EMA's Komité for Lægemidler til Mennesker (CHMP) anbefaler, at lægerne fortsætter med at ordinere – og medicinbrugerne fortsætter med at bruge – NSAID'er i så lav dosis som muligt og aldrig i længere tid end nødvendigt af hensyn til behandlingen.

Valg af NSAID skal ske med udgangspunkt i patientens øvrige sygdomme, risikofaktorer og øvrigt lægemiddelforbrug samt lægemidlets sikkerhedsprofil.”

CHMP's konklusion blev forelagt Pharmacovigilance Working Party som herefter offentliggjorde følgende dokumenter:

NON-SELECTIVE NSAIDS FOR SYSTEMIC ADMINISTRATION
Prescription only Medicines (POM)
Final wording for SPC and package leaflet (PL)²
As agreed by the PhVWP in December 2006

NON-SELECTIVE NSAIDS FOR SYSTEMIC ADMINISTRATION
OVER THE COUNTER (OTC) PRODUCTS
Final wording for SPC and package leaflet (PL)³
As agreed by the PhVWP in December 2006

Ifølge førstnævnte dokument vedrørende receptpligtige non-selektive NSAIDs til systemisk brug indførtes ændringer / tilføjelser til produktresuméerne, nedenfor vist for diclofenac:

Sektion 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Her tilføjes: Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af diclofenac (se pkt. 4.4).

Sektion 4.3 Kontraindikationer

Her tilføjes: Alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Sektion 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af diclofenac (se nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af diclofenac, specielt i høje doser (150 mg) og ved langtidsbehandling.

² Receptpligtige lægemidler. Endelig udgave af produktresumé og indlægsseddel

³ Håndkøbslægemidler. Endelig udgave af produktresumé og indlægsseddel

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med diclofenac efter nøje overvejelse. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Sektion 4.8 Bivirkninger

Her tilføjes: Ødemer, hypertension og hjertesvigt er beskrevet i forbindelse med NSAID behandling.

Samt: Kliniske undersøgelser og epidemiologiske data tyder på at brug af diclofenac, specielt i høje doser (150 mg dagligt) og ved langtids-behandling kan være forbundet med en let øget risiko for blodpropper (f.eks. AMI eller apopleksi)

For non-selektive NSAIDs forskellige fra ibuprofen, diclofenac og naproxen er ændringerne i produktresuméerne ikke relateret til det specifikke produkt, men generelt til NSAID, da disse lægemidler ikke er undersøgt i de omtalte undersøgelser.

Ifølge sidstnævnte PhVWP-dokument, som drejer sig om ændringer i produktresuméerne for NSAIDs til systemisk brug og som kan sælges i håndkøb, anbefales følgende ændringer, igen eksemplificeret ved diclofenac:

Sektion 4.3 Kontraindikationer

Alvorlig hjerteinsufficiens.

Sektion 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed skal udvises forud for start af behandling hos patienter med en anamnese omfattende

hypertension og/eller hjertesvigt, idet væskeretention, hypertension og ødemer er beskrevet i

forbindelse med NSAID behandling.

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af diclofenac (se nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Kardiovaskulære og cerebrovasculære virkninger:

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der ved brug af diclofenac, specielt i høje doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde). I henhold til tilgængeligt materiale vurderes lavdosis diclofenac (12,5-75 mg) ved brug i højst 3 dage ikke at være forbundet med en forøget risiko.

Sektion 4.8 Bivirkninger

Her tilføjes: Ødemer, hypertension og hjertesvigt er beskrevet i forbindelse med NSAID behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af diclofenac (se pkt. 4.4).

For non-selektive NSAIDs i håndkøb forskellige fra ibuprofen, diclofenac og naproxen er ændringerne i produktresuméerne enslydende med ovenstående, dog er det specifikke produkt-navn erstattet med NSAID.

Voltaren / diclofenac

I relation til den aktuelle diskussion vedrørende at Voltaren Dolo (diclofenac 12,5 mg) har kunnet købes på apotek uden recept kan følgende bemærkes:

Det første Voltaren lægemiddel blev godkendt 5. oktober 1977 i form af en enterotablet 25 mg. Voltaren Dolo i formen filmovertrukne tabletter, 12,5 mg, er den eneste udgave af lægemidlet, der har været godkendt til håndkøb. Denne lægemiddelform- og styrke blev godkendt 25. august 1997. Udleveringsstatus blev fastsat til receptpligtigt lægemiddel. I det fastsatte produktresumé for lægemidlet under punkt **4.8 Bivirkninger** anførtes følgende i overensstemmelse med den dokumentation, der forelå for lægemidlet på daværende tidspunkt og på baggrund af 20 års erfaring med det aktive stof:

”Gastrointestinale gener, hovedpine, svimmelhed, vertigo, kløe eller udslæt, ødem, forhøjet aminotransferase.”

Lægemidlet blev imidlertid først markedsført i Danmark den 28. januar 2008 efter at Lægemiddelstyrelsen den 11. juli 2007, efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, besluttede at ændre udleveringsstatus til håndkøb, apoteksforbeholdt – og de ovenfor omtalte justeringer af produktresuméet var foretaget, se sektion 4.8 Bivirkninger i vedlagte produktresumé for Voltaren Dolo.

Lægemiddelstyrelsens beslutning om at ændre udleveringsstatus fra receptpligt til håndkøbsstatus fandt sted efter indstilling fra Registreringsnævnet. Nævnet indstillede til Lægemiddelstyrelsen, at håndkøbsstatus kun burde gælde for små pakningsstørrelser (til og med 18 stk.) i lav styrke og med en begrænsning i doseringen fastsat til højst 75 mg i døgnet i højst 3 dage. Nævnet lagde i sin indstilling vægt på, at den europæiske gennemgang på NSAID-området ikke havde vist data som understøttede en øget forekomst af kardiovaskulære eller cerebrovaskulære events ved brug af begrænset dosering som angivet ovenfor.

Den 12. december 2008 meddelte Lægemiddelstyrelsen, at dette lægemiddel igen blev gjort receptpligtigt pr. 15. december 2008 efter anbefaling af Registreringsnævnet, som på møde den 4. december 2008 besluttede at indstille dette.

Oplysninger om forbrug

I 2007 fik 792.923 personer mindst 1 NSAID præparat, heraf fik 327.009 personer et NSAID præparat indeholdende diclofenac. Disse tal omfatter dog ikke forbrug af COX-2 hæmmere og fenamater.

Nye data

I Fosbøl og medarbejderes arbejde (se ovenfor) blev den population, der indgik i studiet, identificeret blandt den danske befolkning ældre end 10 år pr. 1. januar 1997 (4,614,807 borgere). Data indhentes via CPR-registret, recept-registret og Landspatientregistret.

Population A bestod af 1,028,437 individer karakteriseret ved

- ikke at have været indlagt på hospital 5 år forud for ”index-dagen” (dvs. dagen for den første NSAID ordination eller alternativt 1. juni 2001 for dem, der ikke fik NSAID)
- og ikke at have fået en lang række veldefinerede lægemidler (bl.a. medicin mod hjerte-kar og lunge sygdomme, immunmodulerende lægemidler, smertestillende midler, kemoterapi).

Subpopulation B var afgrænset til kun at omfatte de individer, som

- ikke havde været indlagt 10 år forud for ”index-dagen” og
- som ikke have modtaget lægemidler af nogen art i mindst 2 år forud for ”index-dagen”.

Selektionskriterierne skulle således kunne identificere ”raske” individer.

Gennemsnitsalderen i Population A var 39 år, i gruppe B 43 år. Observationsperioden var 9 år, fra 1997 til 2005. Information vedrørende overlevelses-status (død eller levende) indhentes fra CPR-registret, og oplysning vedrørende blodprop i hjertet (AMI) blev indhentet fra landspatientregistret.

Alle NSAID blev brugt i en kortere periode og i en relativ lav dosis. Følgende medianværdier er angivet: ibuprofen 1200 mg i 14 dage, diclofenac 100 mg i 14 dage, naproxen 500 mg i 24 dage, rofecoxib 25 mg i 13 dage og celecoxib 200 mg i 19 dage. Ibuprofen var det hyppigst anvendte NSAID (301.001 individer), celecoxib det sjældnest anvendte (15.599 individer).

Sammenlignet med hele den danske befolkning fik færre individer i både population A og B udskrevet NSAID præparater inden for observationsperioden (57,8 % versus 44,7 % (population A) og 38,8 % (population B)).

Undersøgelsen viste, at i denne lav-risiko population var brug af NSAID forbundet med en øget risiko for ”død” og ”død eller AMI”. Når man så på resultater for hele population A var risikoen for død eller AMI ved brug af ibuprofen 1,01, ved brug af diclofenac 1,63, ved brug af celecoxib 2,01 og ved brug af rofecoxib 2,13 gange højere end blandt de individer, der ikke blev behandlet med NSAID, mens risikoen ikke var større blandt naproxen-brugere. Risikoen var lidt større blandt ældre end blandt yngre og større jo større dosis, der blev indtaget; sidstnævnte var dog ikke gældende for naproxen. Den absolutte risiko for død var dog lav, således estimeredes det bl.a. at

- 446.000 individer skulle behandles i et år for at se et tilfælde af død eller blodprop i hjertet som kunne associeres til ibuprofen,
- 104.000 individer skulle behandles i et år for at se et tilfælde af død eller blodprop i hjertet som kunne associeres til diclofenac,
- 24.000 individer skulle behandles i et år for at se et tilfælde af død eller blodprop i hjertet, som kunne associeres til celecoxib.

Konklusion

Allerede få år efter at de specifikke COX-2 hæmmere var markedsført, blev det klart, at de var forbundet med en risiko for hjerte-kar bivirkninger og i 2004 blev Vioxx®, rofecoxib, af denne grund trukket af markedet.

I årene herefter påviste adskillige prospektive, randomiserede undersøgelser og flere metaanalyser at denne øgede risiko for kardiovaskulære bivirkninger også var gældende for de øvrige NSAIDs (de fleste arbejder fandt dog ikke den risiko ved brug af naproxen) og efter en gennemgang ved CHMP og Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) i 2006 blev det besluttet at fastholde anbefaling om lavest mulige dosis i kortest mulige tid – og i produktresuméerne for NSAIDs tilføjedes oplysning om denne risiko.

Nye data peger nu på, at der også er en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger og død, når i øvrigt raske personer indtager NSAIDs. Men risikoen er som nævnt ovenfor ikke stor, således beregnedes det at 446.000, 104.000 respektive 24.000 individer skulle behandles i et år for at se et tilfælde af død eller blodprop i hjertet, som kunne associeres til ibuprofen, diclofenac respektive celecoxib.

Lægemiddelstyrelsen har forelagt problemstillingen for Registreringsnævnet, som ved møde 4. december 2008 besluttede at anbefale, at Voltaren Dolo®, diclofenac 12,5 mg, ikke længere skulle kunne sælges i håndkøb fra apotek. Lægemiddelstyrelsen har således med virkning pr. 15. december 2008 besluttet at ændre udleveringsgruppen fra håndkøb, apoteksforbeholdt, til receptpligtig (flere udleveringer på samme recept) for tabletter med 12,5 mg diclofenac i pakningsstørrelse på op til 20 stk. med en dosering på max 75 mg pr. døgn i max 3 dage.

Ligeledes har Lægemiddelstyrelsen forelagt problemstillingen for PhVWP med henblik på endnu en gennemgang af de kardiovaskulære bivirkninger ved NSAIDs.