

Hurtigt tilbage på sporet!



Autoreferat af ph.d.-afhandling: Cardiovascular risks associated with non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use: Pharmacoepidemiological studies

AF: LÆGE MORTEN SCHMIDT (MORTEN.SCHMIDT@CLIN.AU.DK), KLINISK EPIDEMIOLOGISK AFDELING, AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL



Forkortet produktresumé for octaplex® 500 IE (20 ml/hætteglas)
Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning, (humant protrombinkompleks)

Indikationer: Behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning ved erhvervet mangel på protrombinkompleks-koagulationsfaktorer, som f.eks. ved mangel forårsaget af behandling med vitamin K antagonist, eller i tilfælde af overdosering med vitamin K antagonist, når der kræves en hurtig korrektion af mangeltilstanden. Behandling af blødning og perioperativ profylakse ved medfødt mangel på de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II og X, når resende specifikke koagulationsfaktor produkter ikke er tilgængelige. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Kendt allergi over for heparin eller fortillæde af heparininduceret trombocytopeni. **Bivirkninger:** Sjældent (> 1/10.000 til < 1/1.000): Allergi eller anafylaktiske reaktioner, øgning af legemstemperatur, hovedpine, en forbigående øgning i levertransaminase. Substitutionsterapi kan medføre dannelsen af cirkulerende antistoffer, der hæmmer en eller flere af de humane protrombinkompleksfaktorer. Dette viser sig ved dårligt klinisk respons. Octaplex indeholder heparin, hvorfor en pludselig allergiinduceret reduktion i antallet af røde blodlegemer til under 100.000/µl eller 50 % af initialtallet (trombocytopeni type II) kan forekomme. Ved allergiske reaktioner standses behandlingen med Octaplex omgående. Der er risiko for tromboemboliske episoder. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Hos patienter med erhvervet mangel af vitamin K afhængige koagulationsfaktorer (f.eks. som induceret af behandling med vitamin K antagonist), bør Octaplex kun anvendes, når hurtig korrektion af protrombinkompleksniveauet er nødvendigt, som ved større blødninger eller akutte indgreb. Patienter, der får vitamin K antagonist, kan have en underliggende hyperkoaguel fase, der kan udløses ved infusion af protrombinkomplekskoncentrat. Opstår allergi eller anafylaktiske reaktioner bør infusionen umiddelbart standses. På trods af effektive fremstillingsprocesser til inaktivt fjernelse af virus, kan risikoen for at overføre infektion i forbindelse med administration af lægemidlet, fremstillet af humant blod eller plasma, ikke helt udelukkes. Gælder også for ukendt virus og andre patogener. Parovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide samt personer med immundefekt eller ved øget erythropoiese. Begrundet risikoen for tromboemboliske komplikationer bør der monitoreres tæt, når humant protrombinkompleks gives til prædisponerede patienter (f. eks. med fortillæde af koronar hjertesygdom, til peri- eller postoperative behandling eller hos for tidligt fødte børn). Octaplex indeholder 75 -125 mg natrium pr. hætteglas. **Interaktion:** Lægemidler med humant protrombinkompleks neutraliserer virkningen af vitamin K antagonist behandling. Hos patienter der får høje doser af humant protrombinkompleks, bør der tages hensyn til indholdet af heparin i det anvendte produkt. **Dosering:** Behandlingen bør initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling i koagulationsforstyrrelser. Ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen væsentlig (specifikke koagulationsfaktoranalyser og/eller generelle tests for protrombinkompleksniveauet). Dosering og behandlingsvarighed afhænger af sværhedsgraden af blødningen og patientens kliniske status. Mængde og administrationshyppighed bør beregnes individuelt. Dosis ved blødning og perioperativ profylakse af blødning under vitamin K antagonist behandling afhænger af INR før behandling og det ønskede INR. I tabellen er tilnærmede doser (ml rekonstitueret produkt/kg legemsvægt) til normalisering af INR (≤ 1,2 inden for 1 time) ved forskellige INR niveauer angivet. Den enkelte dosis bør ikke overstige 3.000 IE (120 ml octaplex)

Udgangs-INR	2,0 - 2,5	2,5 - 3,0	3,0 - 3,5	>3,5
Omtrentlig dosis* (ml/kg legemsvægt)	0,9 - 1,3	1,3 - 1,6	1,6 - 1,9	>1,9

Formler til beregning af den krævede dosis til behandling af blødninger og perioperativ profylakse ved medfødt mangel af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II and X, når specifikke koagulationsfaktor produkter ikke er tilgængelige, se produktresumeeet.

- Opbevaring i stuetemperatur¹
- Mix2vial® – enkel blandingskanyle
- Effektiv revertering²
- Hurtig effekt < 10 min²

Indgivelsesmåde: Octaplex bør indgives intravenøst efter opløsning. Se produktresumeeet for at få en nøje instruktion af rekonstituering. **Initial infusionshastighed:** Bør være 1 ml pr. minut, efterfulgt af 2-3 ml pr. minut og foretages under aseptiske forhold. **Bemærk:** patientens navn og batchnummer på produktet skal altid noteres, så der bevares en forbindelse mellem patienten og produktets batch. **Overdosering:** Høje doser af humant protrombinkompleks har været forbundet med tilfælde af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøse trombosier og pulmonæremboli. **Graviditet og amning:** Sikkerheden ved anvendelsen af humant protrombinkompleks under graviditet og amning er ikke kendt. Bør kun anvendes ved tvungende indikation. **Trafik og arbejdssikkerhed:** Ingen mærkning. **Pakninger og priser:** Pris pr 20 feb. 2013, 500 IE (064742) 3.335,75 kr. For dagsaktuelle medicinpriser se venligst www.medicinpriser.dk. **Udlevering:** BEGR. Ikke tilskudsberettiget. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Octapharma AB, SE-11275 Stokholm.

De med * markerede afsnit er forkortet i forhold til det fulde produktresumeeet godkendt d. 7. februar 2014. Et fuldstændigt produktresumeeet kan rekvireres hos indehaveren af markedsføringstilladelsen eller på www.produktresumeeet.dk.
Henvising
1. Produktresumeeet for octaplex® 500 IE, www.lægemedelstyrelsen.dk
2. Lubetzky A et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thrombosis research 2004; 113:371-378.

VEJLEDERE

Henrik Toft Sørensen
Hans Erik Bøtker
Timothy L. Lash
Jacob Bonde Jacobsen

BEDØMMELSESUDVALG

Bo Christensen
Gunnar Hilmar Gislason
Finn Erland Nielsen

BASERET PÅ 5 STUDIER

Afhandlingen er publiceret i Danish Medical Journal (Dan Med J 2015;62(3):B4987) og baseret på følgende 5 farmakoepidemiologiske studier:

- I. Schmidt M, Maeng M, Pedersen L, Lassen JF, Lash TL, Nielsen TT, Sørensen HT. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Cardiovascular Risks after Coronary Stent Implantation. *Pharmacotherapy*. 2011;31(5):458-468
- II. Schmidt M, Christiansen CF, Horváth-Puhó E, Glynn RJ, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(7):1326-33
- III. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based case-control study. *BMJ*. 2011;343:d3450
- IV. Schmidt M, Horváth-Puhó E, Christiansen CF, Petersen K, Bøtker HE, Sørensen HT. Preadmission Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use and 30-day Stroke Mortality. *Neurology*. 2014; 83(22), 2013-22
- V. Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: Trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol*. 2014;6:155-68

BAGGRUND

Gigtmedicin (NSAID) lindrer smerte og hævelse ved en lang række sygdomme i bevægeapparatet, men øger risikoen for blodprop i hjertet, blodprop i hjernen, hjertesvigt og forhøjet blodtryk. Det er dog uvist hvorvidt gigtmedicin også øger risikoen for andre hjertekarsygdomme.

GIGTMEDICIN (NSAID) LINDRER SMERTE OG HÆVELSE VED EN LANG RÆKKE SYGDOMME I BEVÆGEAPPARATET ...

FORMÅL

At undersøge om NSAID behandling var forbundet med en øget risiko for:

1. Hjerterelaterede komplikationer efter indsættelse af et metalgitter (stent) i en kranspulsåre pga. åreforkalkningssygdom (studie I)
2. Blodpropper i benene eller lungerne (studie II)
3. Forkammerflimren (studie III)
4. Dødeligt slagtilfælde (studie IV)

Afhandlingen inkluderede to kohortestudier (I og IV), to case-control studier (II og III), og et økologisk meto-destudie (V). Vi identificerede forbruget af NSAID via danske receptregistre, og hjertekarsygdomme, andre kroniske sygdomme og død via Landspatientregistret og andre medicinske registre.

STUDIE I inkluderede 13.001 patienter behandlet med en stent i en kranspulsåre i perioden 2002-2005. Vi fandt ingen øget risiko for hjerterelaterede komplikationer hos disse patienter som følge af deres NSAID forbrug.

STUDIE II inkluderede 8.368 patienter med blodpropper i benene eller lungerne i perioden 1999-2006 i Region Midt og Region Nord og 82.218 kontroller af samme køn og alder. Sammenlignet med ikke-brugere af NSAID, var der en 2,5 gange øget risiko for sådanne blodpropper blandt brugere af nonselektive NSAID og en 2,2 gange øget risiko blandt brugere COX-2-hæmmere. Tidligere brugere havde en betydelig mindre risiko end nuværende brugere. Risikoen forblev 2 gange forøget blandt langtidsbrugere af de forskellige typer af NSAID. Resultaterne var konsistente for både blodpropper i benene og lungerne og også for blodpropper der ikke var forudgået af andre provokerende faktorer som graviditet, kræft, traume, frakturer eller kirurgi inden for tre måneder.

STUDIE III inkluderede 32.602 patienter med debut af forkammerflimren i Region Midt og Region Nord i perioden 1999-2008 og 325.918 kontroller af samme køn og alder. Sammenlignet med ikke-brugere, var der en 17% øget risiko for forkammerflimren blandt brugere af non-selektive NSAID og 27% øget for brugere af COX-2-hæmmere. Risikoen var endnu større lige efter opstart af behandlingen, hvor den var 46% øget for non-selektive NSAID og 71% øget for COX-2-hæmmere. Resultaterne var konsistente også for de enkelte præparatyper.

DE DANSKE RECEPTREGISTRES EVNE TIL AT IDENTIFICERE NSAID FORBRUGET PÅ INDIVID NIVEAU VAR STORT ...

BRUGERE AF NSAID, OG ISÆR PERSONER DER NYLIGT HAVDE PÅBEGYNDT BEHANDLING MED COX-2-HÆMMERE, HAVDE EN ØGET RISIKO FOR BLODPROPPER I BENENE OG LUNGERNE, HJERTEFLIMREN OG EN DØDELIG BLODPROP I HJERNEN ...

STUDIE IV inkluderede 100.043 patienter, der var indlagt med slagtilfælde i Danmark i perioden 2004-2012. Risikoen for at dø inden for 30 dage efter en blodprop i hjernen var overordnet 14% højere blandt brugere af COX-2-hæmmere sammenlignet med ikke-brugere, men hele 31% øget blandt nye brugere. Vi fandt samme øgede risiko, når vi analyserede data med en alternativ statistisk metode kaldet propensity score matching. Ved sammenligning af forskellige COX-2-hæmmere var risikoen mest øget blandt nye brugere af ældre typer af COX-2-hæmmere (30%), og blandt disse 51% øget for brugere af etodolac og 21% øget blandt brugere af diclofenac. NSAID brugere havde ingen øget dødelighed efter hjerneblødning sammenlignet med ikke-brugere.

FORBRUGET AF DICLOFENAC BLEV HALVERET EFTER 2008 ...

STUDIE V undersøgte forbruget af NSAID i Danmark mellem 1999 og 2012. Mest bemærkelsesværdigt så ophørte forbruget af de nyere COX-2 hæmmere næsten fuldstændig og forbruget af diclofenac blev halveret efter 2008. Vi fandt desuden at de danske receptregistres evne til at identificere NSAID forbruget på individ niveau var stort. Således var andelen af NSAID solgt på recept i 2012 92% for lav-dosis acetylsalicylsyre, 66% for ibuprofen og 100% for alle andre NSAID præparater.

KONKLUSION

Samlet set viste vores studier, at NSAID brug ikke var forbundet med en øget risiko for hjerterelaterede komplikationer blandt stentpatienter. Vi fandt dog, at brugere af NSAID, og især personer der nyligt havde påbegyndt behandling med COX-2-hæmmere, havde en øget risiko for blodpropper i benene og lungerne, hjerte-flimren og en dødelig blodprop i hjernen.