

Toxiskt och dödligt NSAIDs

En undersökande rapport om våra vanligaste värktabletter eller : Vad Ipreknodden försöker lura på oss

Svensk bearbetning o övers: SIEM: www.klokast.se/siem/

19 augusti 2001

Uppdaterad: 15 juli 2002

Uppdaterad: 30 oktober 2002

Roman Bystrianyk

<http://www.HealthSentinel.com>

<http://www.healthsentinel.com/NSAIDs/>

feedback@HealthSentinel.com

Nonsteroidal antiinflammatory drugs, [icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel] oftast refererade till som NSAIDs, anses vara väl tolererade och används allmänt initialt som behandling mot vanliga inflammationer. Alla är bekanta med dessa typer av läkemedel och miljoner använder dem som smärtlindring. De finns alltifrån receptfria aspirin och ibuprofen till en hel skara receptbelagda märken. Dessa farmaceutiska medel utgör en av de mest allmänt använda klasserna av läkemedel, med mer än 70 miljoner receptbelagda och mer än 30 miljarder receptfria tabletter sålda årligen i enbart USA. NSAIDs kallas ofta icke-steroida på grund av att de inte är steroider. Steroider påverkar inflammationer genom att undertycka delar av immunsystemet, vilket är kroppens naturliga hälsosvar på ett trauma [skada, sår, chock]. NSAID-preparat motverkar istället huvudsakligen kroppens förmåga att syntetisera prostaglandiner. Prostaglandiner är en familj av hormonliknande kemikalier av vilka somliga skapas som svar på cellskador.

Vanliga receptfria namn inkluderar: ibuprofen (Advil®), naproxen (Aleve®) och aspirin (Bayer®). Receptbelagda märken inkluderar: celecoxib (Celebrex®), diclofenac (Voltaren®), etodolac (Lodine®), fenoprefen (Nalfon®), indomethacin (Indocin®), ketoprofen (Orudis®), (Oruvail®), ketoralac (Toradol®), oxaprozín (Daypro®), nabumetone (Relafen®), sulindac (Clinoril®), tolmetin (Tolectin®), och rofecoxib (Vioxx®).

Det uppges vanligen att bieffekterna av NSAIDs är tämligen lindriga och förorsakar möjligen krånglande mage och/eller illamående och kräkningar. Det rekommenderas ofta att den krånglande magen, illamåendet och kräkningarna kan undvikas genom att ta medicinen tillsammans med lite mat eller mjölk. Det är även väldokumenterat att långvarigt eller extensivt intag av NSAIDs kan resultera i att läkemedlet har giftverkan på njurarna och även på magslemhinnan, förmodligen förorsakande sårbildning. Förutom dessa beskedliga varningar anses dessa mediciner säkra och effektiva. Men hur säkra är dessa typer av läkemedel i verkligheten?

En redovisning från julinumret 1998 av *American Journal of Medicine* uppger följande:

En försiktig beräkning uppskattar att approximativt 107.000 patienter läggs årligen in på sjukhus för non-steroidal anti-inflammatorisk drog (NSAID)-relaterade gastrointestinella (GI) komplikationer och åtminstone 16.500 NSAID-relaterade dödsfall sker varje år enbart bland artritpatienterna. Siffrorna för alla NSAID-användare skulle vara överväldigande, men vidden av detta problem är vanligtvis underskattat. 1.)

Och ett år senare (juni 1999) förekommer det ånyo ett liknande uttalande i den prestigefyllda *New England Journal of Medicine*:

Det har försiktigt beräknats att 16.500 NSAID-relaterade dödsfall sker bland patienter med reumatoid artrit [ledgångsreumatism] eller osteoartrit [ledinflammation] varje år i USA. Denna siffra är nästan samma som antalet dödsfall från förvärvat immunbristsyndrom [AIDS] och är avsevärt större än antalet dödsfall från multipel myelom, astma, livmoderhalscancer eller Hodgkins sjukdom. Om dödsfall från gastrointestinella toxiska verkningar från NSAIDs skulle listas separat i National Vital Statistics rapporter, skulle dessa effekter utgöra den 15:e mest vanliga dödsorsaken i USA. Likväl förblir dessa toxiska verkningar en "tyst epidemi", med många läkare och de flesta patienter

omedvetna om problemets magnitud. Dessutom inkluderar inte mortalitetsstatistiken dödsfall från användningen av receptfria NSAIDs. 2.)

Vad dessa journalartiklar redovisar är chockerande. Över 100.000 personer har lagts in på sjukhus för GI-blödningar och av dessa dör 16.500 varje år. Och dessa värden anses som försiktigt beräknade. Även siffrorna som enbart inkluderar receptbelagda NSAIDs använda för att behandla enbart artrit och enbart i USA. Om både receptbelagda och receptfria NSAID-relaterade sjukhusvistelser och dödstal räknades för inte bara artrit, utan för alla tillstånd, och över hela världen, skulle siffrorna utan tvivel vara enorma. Tar man dessa siffror och tillämpar dem över alla de år som denna klass av läkemedel har varit tillgänglig sedan början på 1970-talet skulle antalen bli hårresande. Och likväl har inte någon studie till dags dato försökt att beräkna dessa siffror. Ett diagram från samma artikel visar denna alarmerande statistik relativt till andra dödsorsaker.

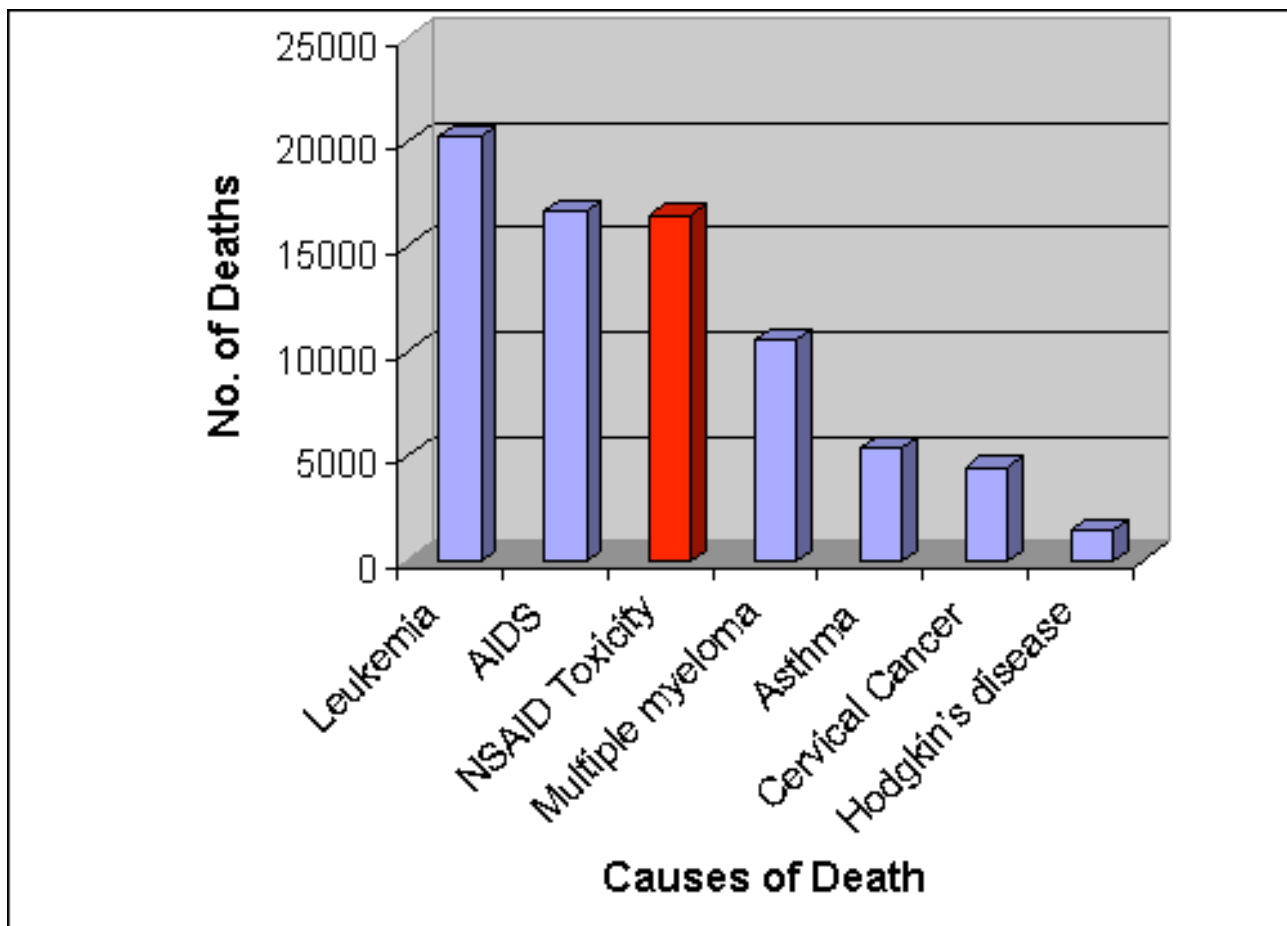


Fig 1. Amerikanska mortalitetsdata för sju utvalda sjukdomar år 1997. Total 16.500 patienter med reumatoid artrit eller osteoartrit dog från gastrointestinala toxiska verkningar av NSAIDs. Data är från National Center for Health Statistics och från Arthritis, Rheumatism, and Ageing Medical Information System. 3.)

Ser man på den här informationen från ett annat perspektiv kan vi jämföra årliga uppskattningar av NSAID-dödsfall sedan 1991 med antalet mord begångna med skjutvapen varje år i USA och med antalet stupade i USA:s krigsmakt i Vietnam, om detta krig hade utkämpats på 1990-talet i stället för 1961-1972. Även om inga data visar det exakta antalet av NSAID-dödsfall varje år så uppskattades dödsfallen till 7.600 år 1991 och likaså till 16.500 år 1998. Diagrammet presenterat här förutsätter en linjär ökning i antalet dödsfall, men det faktiska antalet är okänt. En gång till: de 16.500 NSAID-dödsfallen per år anses vara lågt räknade och inkluderar inte receptfria mediciner eller receptbelagda för andra tillstånd än artrit

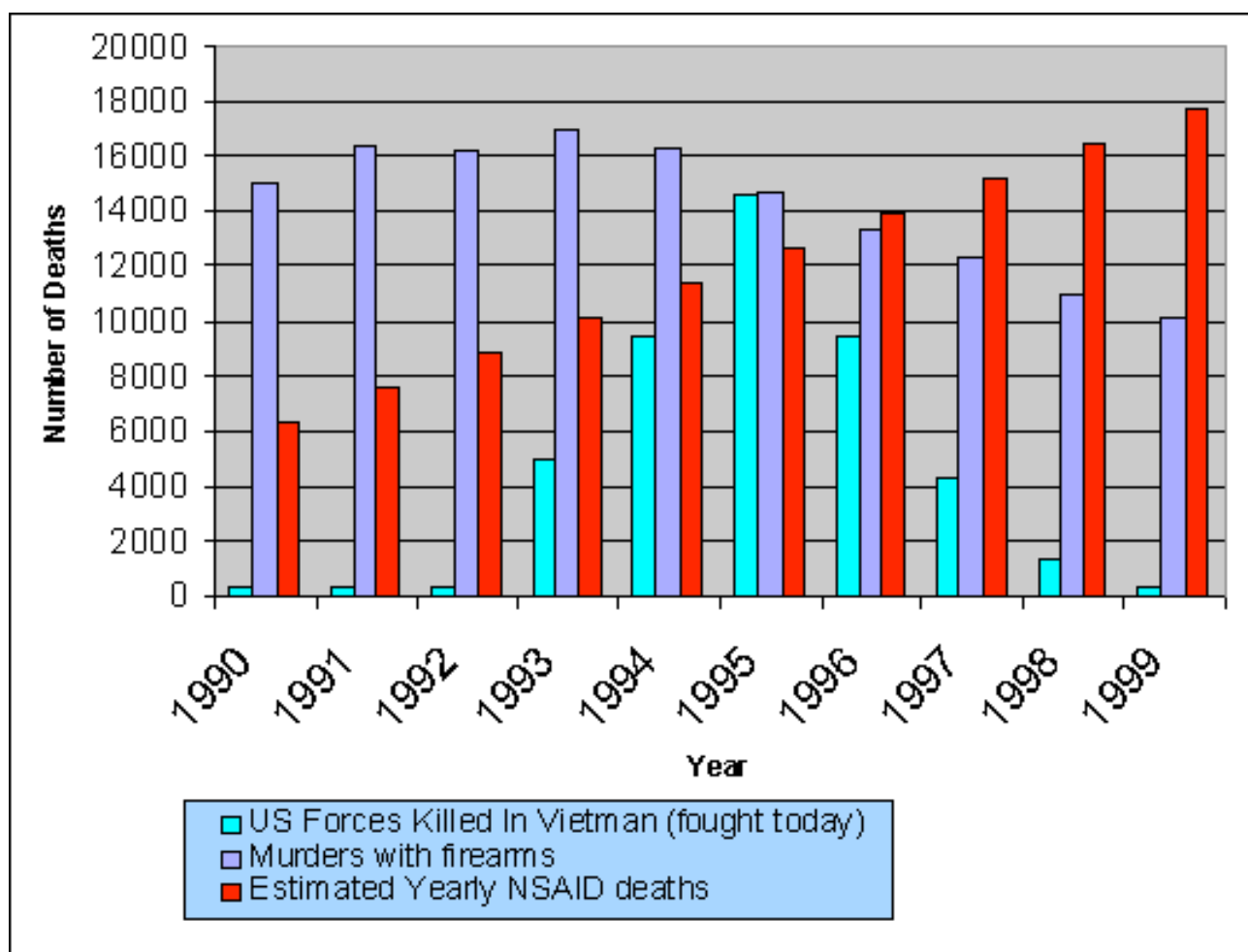


Fig.2. Jämförelser mellan NSAID-relaterade dödsfall och antalet mord årligen utförda med skjutvapen och antalet stupade i USA:s krigsmakt i Vietnam. (om kriget hade utkämpats idag). 4.)

En annan viktig iakttagelse är att de flesta människor inte får några varningstecken på att dessa läkemedel förorsakar dem inre skador förrän de hamnar på sjukhuset med ett allvarligt medicinskt tillstånd. Och som vi har sett från statistiken, så slutar approximativt 10% av dessa sjukhusvistelser med dödsfall.

...81% av patienterna som lades in på sjukhus med en allvarlig GI-komplikation hade inte uppvisat några tidigare negativa GI-händelser. Denna upptäckt får betydelsefulla kliniska och hälsopolitiska konsekvenser. Eftersom de flesta patienter som vårdas på sjukhus inte har någon tidigare GI-biverkning och de flesta patienter som har en biverkning inte senare läggs in på sjukhus, kan en kliniker inte förlita sig på tidiga GI-symtom för att identifiera riskpatienter eller komma med en varning för senare allvarliga komplikationer. 5.)

Eftersom det finns kunskap om att dessa mediciner kan förorsaka krånglande mage, brukar andra preparat, såsom antacida [syrabindande preparat] förskrivas för att lindra dessa symptom. Och medan denna tilläggsmedicinering kan sörja för symtomlättnader, förhindrar de inte den underliggande skadan som uppstår. Och genom att dölja dessa symptom ökar i själva verket antacida chanserna att få ett allvarligt problem. Trots dessa vittnesbörd förskrivs många patienter sådana tilläggspreparat.

Användningen av antacida och H₂-receptorantagonister som profylaktiska åtgärder mot allvarliga NSAID-framkallade GI-komplikationer förblir kontroversiell. Tidigare försök har visat att även om dessa medel håller tillbaka symtomen, förhindrar de inte endoskopiskt dokumenterad NSAID-framkallat magsår, den vanligaste patologin som följer med NSAIDs. Det finns inga data om den roll antacida och H₂-receptorantagonister spelar i att verkligen signifikant förhindra kliniskt

allvarliga GI-komplikationer. Icke desto mindre används antacida och H₂-receptorantagonister allmänt i kombination med NSAID-behandlingar (30% av patienterna i vår studie). Våra data indikerar att patienter som tar antacida och H₂-receptorantagonister inte erbjuds någon lägre risk av signifikanta GI-händelser. Faktiskt löpte asymtomatiska patienter som började att ta antacida och H₂-receptorantagonister profylaktiskt en större risk för allvarliga GI-komplikationer jämfört med de som inte tog dessa mediciner. 6.)

Även aspirin, det första NSAID som syntetiserades för över 100 år sedan av Felix Hoffman vid Bayer-industrierna är inte riskfri. Och i beaktande av att aspirin ofta rekommenderas för att reducera förekomsten av hjärtbesvär så måste vi likaså beakta den gastrointestinella skada som förorsakas.

Aspirin i varierande doser används ofta för att förebygga kardiovaskulära sjukdomar. Vi fann inte någon riskfri dosnivå av aspirin, mellan 75 mg och 300 mg/dag när det gäller att förorsaka blödningar från magsår eller sår på tolvfingertarmen.. Även mycket låga (75 mg) doser aspirin rapporterades förorsaka blödande magsår hos försökspersoner...

Cirka 10.000 fall av blödande magsår inträffar årligen hos människor över 60 år i England och Wales. Andra data pekar på att cirka 3.500 av dessa personer tar aspirin och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Om våra nuvarande siffror är representativa har 1.700 eller 17% av dessa 10 000 personer intagit aspirin profylaktiskt...

Man kan då av våra siffror dra slutsatsen att 900 av de 10.000 fallen kan bero på profylaktisk aspirin användning. En allmän förändring till låga doser (75mg) aspirin skulle inte eliminera risken, men – återigen, om våra siffror är pålitliga – det skulle reducera risken med cirka 40% jämfört med 300mg-doserna och med 30% jämförd med 150mg-doserna. 7.)

Olyckligtvis är risken för sjukhusvistelse och dödsfall inte den enda med denna typ av läkemedel. Andra studier indikerar även att risken för blodstockning i hjärtat (Congestive Heart Failure [CHF]) medan man använder NSAIDs också är ganska påtaglig. En författare antydde att antalet dödsfall skulle kunna vara liknande dem som man ser vid gastrointestinell blödning. Om så är fallet skulle antalet dödsfall hänförliga till NSAIDs öka dramatiskt från den redan stora siffran på 16.500.

I den här studien fann vi att äldre patienter, som nyss använt NSAIDs, fördubblar oddsen för att bli intagna på sjukhus med en episod av CHF (Congestive Heart Failure). Den uppskattade relativa risken för den första intagningen med hjärtproblem, och risken för detta utfall ökades substantiellt genom NSAID-användning hos dem med en historia av hjärtsjukdomar... Om man antar sambandet mellan användningen av NSAIDs och CHF inte är särskilt förbryllande, kan sjukdomsörskadan som hänger samman med dessa läkemedel vara stor – den närmar sig nivåerna för morbiditet och mortalitet som vi tidigare har dokumenterat för allvarliga övre gastrointestinella komplikationer från NSAID användning i NSW (New South Wales) 8.)

Risken tycks bli speciellt stor hos patienter som använder diuretika [urindrivande medel].

Under perioder av åtföljande användning av diuretika och NSAIDs fann man en 2-faldig ökning i risken för sjukhusvistelse med CHF (Congestive Heart Failure) jämfört med perioder med enbart användning av diuretika. Patienter med en historia av kraftig användning av diuretika visade på en förhöjd risk. Detta kan leda till hypotesen att ett existerande tillstånd av CHF som behandlas med diuretika utmanas genom introduktionen av NSAIDs. 9.)

Sedan dessa mediciner marknadsförts och nu används över hela världen borde vi förvänta oss att det uppstår sjukhusvистер och dödsfall relaterade till NSAIDs över hela världen. Även om den tillgängliga informationen är begränsad, finns det tecken på att detta sker i Tyskland och i Storbritannien.

Vi räknade således det totala antalet av NSAID-associerade sjukhusintagningar för gastrointestinella PUB (Perforations, Ulcers and Bleeding)[perforering, sår och blödning] i GKV (German statutory health-insurance fund)[den lagstadgade tyska sjukförsäkringen] att vara 10.700 per år, vilket

nödvändiggjorde 157.000 sjukhusdagar och en total kostnad på DM 125 miljoner. Således förväntades 1.100 till 2.200 dödsfall inom GKV årligen. Om man multiplicerar dessa siffror med en faktor på 1.1 ger det en uppskattning för hela den tyska befolkningen. 10.)

...studier från Storbritannien vilka visar en uppskattad 12.000 NSAID-relaterade sjukhusintagningar och 4.000 NSAID-relaterade dödsfall. 11.)

Det är inte enbart enorma dödstal och lidande förenade med NSAIDs, det är även oerhörda ekonomiska kostnader.

...den årliga antalet sjukhusvister i USA för allvarliga gastrointestinella komplikationer uppskattas till att vara minst 103.000. Vid en uppskattad kostnad på \$15.000 till \$20.000 per sjukhusvistelse överskrider de årliga direkta kostnaderna för sådan komplikationer \$2 miljarder. 12.)

Är den här informationen om NSAIDs färsk? Olyckligtvis blir svaret nej. Olika medicinska tidskrifter visade år 1991 att det fanns information om toxiciteten hos dessa typer av läkemedel.

Dessa resultat ledde forskarna till att antyda att i USA står sjukdomar av NSAID-associerad gastropati för åtminstone 2.600 dödsfall och 20.000 sjukhusvister varje år enbart hos patienter med reumatisk artrit. 13.)

Den samlade uppskattningen av dödsfall är lika nedslående. Försiktiga beräkningar, som enbart räknar överskott av dödsfall, indikerar att omkring 7.600 dödsfall/år i USA kan hänföras till NSAID-användning. FDA (Food and Drug Administration) föreslår även högre siffror, och uppskattar att NSAID-användning står för 10.000 till 20.000 dödsfall/år. Dessa siffror är jämförbara med Hodgkins sjukdom eller AIDS och representerar ett allvarligt problem. 14.)

Trots denna vetskap gjorde FDA föga. Med tiden drog man in eller förbjöd vissa NSAID-mediciner som var speciellt toxiska, forskningen gick långsamt framåt för att finna mindre toxiska NSAIDs eller att finna andra mediciner som skulle kunna motverka skadorna som uppstått. Men det fanns inget storskaligt allmänt larm om de potentiella farorna med dessa läkemedel. FDA valde istället att rätt och slätt ge ut en varningsetikett för NSAIDs.

Gastrointestinella motreaktioner genom långvarigt bruk av NSAIDs. En allmän notis angående riskerna för gastrointestinella sår, blödningar och perforering genom långvariga NSAID-behandlingar har utarbetats för att infogas på etiketterna på alla NSAIDs. Genom analyser av mortalitetstabeller från framåtblickande insamlade data från åtskilliga NSAID-presentationer, uppskattar FDA att dessa allvarliga händelser sker approximativt hos 1-2% av patienter som använder NSAIDs under 3 månader, och approximativt hos 2-5% av de som använder dem i 1 år. De ackumulerade riskerna verkar öka med terapiernas längd och bli större hos patienter med tidigare magsårsåkommor. Dödlig utgång är mer trolig hos äldre eller försvagade patienter. Högre doser av NSAID medför troligen större risk än lägre doser. 15.)

NSAIDs är verkligen en tyst epidemi som har förorsakat en oerhörd mängd lidande och död. Allmänhetens kunskap om denna tragedi är i realiteten obefintlig trots en enorm mängd av information, huvudsakligen skrivet och existerande inom de medicinska bibliotekens fredade områden. Farmaceutiska företag marknadsför fortfarande och stödjer världsomspännande försäljning av dessa toxiska substanser och regeringsorganen har inte gjort någonting av värde för att varna allmänheten. Farmaceutiska företag tar nu fram en ny klass av NSAIDs som kallas COX-2-inhibitorer som "kanske" är mindre toxiska än deras tidigare skapelser. Men dessa ansträngningar kommer samtidigt som ett stort antal onödiga sjukhusvister och dödsfall inträffa. Och i beaktande av att dessa företag ursprungligen skapade sådana toxiska substanser, kan vi lita på dem med att skapa nya läkemedel för att ersätta deras tidigare misstag? Precis som med de ursprungliga läkemedlen har man dessutom inte utfört storskaliga och långvariga försök innan kraftiga marknadsföringskampanjer och försäljningar har stött dessa nya "säkra" läkemedel. Istället kommer folket än en gång att få axla rollen som försökskaniner och åratals senare kommer vi lära känna resultaten av deras senaste experiment.

1. Singh Gurkirpal, MD, "Recent Considerations in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Gastropathy", *The American Journal of Medicine*, July 27, 1998, p. 31S
2. Wolfe M. MD, Lichtenstein D. MD, and Singh Gurkirpal, MD, "Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs", *The New England Journal of Medicine*, June 17, 1999, Vol. 340, No. 24, pp. 1888-1889.
3. Wolfe M. MD, et al, *The New England Journal of Medicine*, June 17, 1999, Vol. 340, No. 24, pp. 1888-1889.
4. Fries James F., "NSAID Gastropathy: The Second Most Deadly Rheumatic Disease? Epidemiology and Risk Appraisal", *Journal of Rheumatology*, 1991, (Supplement 28), Vol. 18, pp. 6-10; Singh Gurkirpal, MD, *The American Journal of Medicine*, July 27, 1998, p. 31S
5. Singh Gurkirpal, MD, Ramey Dena, Morfeld Dianne, Shi Hong, MS, Hatoum Hind, PhD, and Fries James, MD, "Gastrointestinal Tract Complications of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis", *Archives of Internal Medicine*, July 22, 1996, Vol. 156, pp. 1530-1536
6. Singh Gurkirpal, MD, et al, *Archives of Internal Medicine*, July 22, 1996, Vol. 156, pp. 1530-1536
7. Weil, J., Colin-Jones D., Langman M., Lawson D., Logan R., Murphy M., Rawlins M., Vessey M., and Wainwright P., "Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding", *British Medical Journal (BMJ)*, April 1, 1995, Vol. 310, pp. 827-829
8. Page J. MBBS(Hons) and Henry D. MBChB, "Consumption of NSAIDs and the Development of Congestive Heart Failure in Elderly Patients", *Archives of Internal Medicine*, March 27, 2000, Vol. 160, pp. 777-784
9. Heerdink E., PhD, Leufkens H., PhD, Herings R., PhD, Ottervanger J., MD, Stricker B., MD and Bakker A., MD, "NSAIDs Associated With Increased Risk of Congestive Heart Failure in Elderly Patients Taking Diuretics.", *Archives of Internal Medicine*, May 25, 1998, Vol. 158, pp.1108-1112
10. Bolten W., Lang B., Wagner A., and Krobot K., "Consequences and Costs of NSAID-Induced Gastropathy in Germany", *Akt Rheumatol*, 1999, Vol. 24, pp. 127-134
11. Bolten W., et al, *Akt Rheumatol*, 1999, Vol. 24, pp. 127-134
12. Wolfe M. MD, et al, *The New England Journal of Medicine*, June 17, 1999, Vol. 340, No. 24, pp. 1888-1889.
13. Brooks Peter, MD and Day Richard, MD, "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs – Differences and Similarities", *The New England Journal of Medicine*, June 13, 1991, Vol. 324, No. 24, pp. 1716-1725
14. Fries James F., "NSAID Gastropathy: The Second Most Deadly Rheumatic Disease? Epidemiology and Risk Appraisal", *Journal of Rheumatology*, 1991, (Supplement 28), Vol. 18, pp. 6-10
15. Paulus Harold, "FDA Arthritis Advisory Committee Meeting: Risks of Agranulocytosis/Aplastic Anemia, Flank Pain, and Adverse Gastrointestinal Effects with the Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs", *Arthritis and Rheumatism*, May 1987, Vol. 30, No. 5, pp. 593-595