

Steroider och NSAID:

KOMBINATION ÖKAR RISK FÖR MAGSÅR

Det råder en allmän uppfattning att kortikosteroider ökar risken för peptiskt ulcus. Nyare data talar dock för att steroider i sig upp till en dos motsvarande 30 mg prednison inte ökar risken för ulcus; riskökningen orsakas helt av samtidig NSAID-användning. Kortikosteroidbehandling i sig motiverar således inte någon profylaxbehandling, däremot bör profylax övervägas vid samtidig NSAID-behandling och vid hög steroiddos och samtidig riskfaktor som t ex tidigare ulcus.

Medvetenheten om risken för gastroduodenala ulcerationer och komplikationer under behandling med antiinflammatoriska analgetika (NSAID) är vida spridd tack vare ett stort antal väl kontrollerade endoskopiska och epidemiologiska studier. Mellan 1 och 2 procent per år av patienter på kontinuerlig NSAID-behandling drabbas av en allvarlig gastrointestinal komplikation; var tionde av dessa avlider i denna komplikation. Det är också väl känt att man kan minska risken för uppkomst av sår och allvarliga ulcuskomplikationer genom profylaktisk behandling [1]. Kunskapen om huruvida kortikosteroider ökar risk för ulcus synes begränsad.

»Is the steroid ulcer a myth?»

Så undrade HM Spiro 1983 i en ledare i NEJM [2]. Underlaget i litteraturen för att besvara denna fråga var då förvånansvärt tunt. Om man bortser från ett ganska stort antal närmast anekdotiska publikationer från 1950-talet om steroidinducerade sår fanns det bara två publikationer där man hade försökt att belysa om steroider faktiskt ökar risken

för ulcus. I båda dessa skrifter gick man retrospektivt igenom kontrollerade, randomiserade studier där steroider hade använts i behandling av olika sjukdomstillstånd, och man jämförde rapporten om biverkningar (ulcus i detta fall) i de steroidbehandlade grupperna och behandlingsgrupperna utan steroider.

Conn och Blitzer analyserade 42 studier och fann en ulcusincidens på 1,3 procent i den samlade steroidgruppen (2 985 personer) jämfört med 0,7 procent i kontrollgruppen (2 346 personer), således nästan en fördubbling av risken, men skillnaden var inte signifikant [3]. Endast i undergruppen av patienter som hade tagit steroider över 30 dagar eller fått en totaldos över motsvarande 1 000 mg prednison fann man en signifikant riskökning.

Messer och medarbetare analyserade samlade data av 71 studier. De fann en ulcusincidens på 1,8 procent i den steroidbehandlade gruppen (3 064 patienter) jämfört med 0,8 procent i kontrollgruppen (2 897 patienter). Riskökningen var signifikant och var, om än på en lägre nivå, påvisbar också vid en prednisondos under 30 mg/dag [4].

Mot dessa två publikationer finns flera invändningar: Ingen av de granskade studierna var upplagd för att prospektivt undersöka ulcusrisken under steroidbehandling, och rapporteringen av ulcus som biverkning är sannolikt inte särskilt tillförlitlig. Definitionen av ulcus är oklar, och det ingår många olika typer av sjukdomar i de olika studierna.

Kombination ger ökad risk med NSAID

I en amerikansk fall-kontroll-studie på patienter 65 år och äldre, intagna på sjukhus mellan 1984 och 1986 för ulcus och gastrointestinal blödning, fann man också att steroidbehandling fördubblade risken för dessa komplikationer [5]. Men det visade sig vid närmare analys att riskökningen enbart gällde patienter som samtidigt använde NSAID. För dessa var den relativa risken att utveckla ulcus, som krävde sjukhusinläggning, mer än fyrdubblad jämfört med kontrollgruppen. De som använde ste-



SERIE

Omprövningen

Tidigare artiklar i serien »Omprövningen» har publicerats i Läkartidningen 16/96, 23/96, 26-27/96, 48/96, 3/97 och 6/97.

roider enbart hade ingen ökad risk. Samtidig användning av kortikosteroider och NSAID innebar dubbelt så stor risk som enbart NSAID-behandling

Liknande resultat ger analys av data på patienter med reumatoid artrit som följs prospektivt i det amerikanska ARAMIS-projektet [6].

Drygt 90 procent av patienterna behandlades med en kortikosteroiddos motsvarande 30 mg prednison eller lägre. Materialet var för litet för att man skulle kunna uttala sig om en eventuell ökad ulcusrisk vid bruk av enbart steroider i högre dos.

Vi saknar prospektiva, endoskopiska studier motsvarande dem som är gjorda på NSAID, som skulle kunna ge oss en tillförlitlig information om prevalens och incidens av steroidinducerade sår. Däremot finns det ovanstående data som talar för att kortikosteroider, åtminstone i dosen upp till 30 mg prednison, i sig inte medför ökad risk för allvarlig ulcussjukdom ens under lång tids behandling. Kombinationen NSAID och kortikosteroider däremot ökar risken alldeles påtagligt. Vad gäller högre kortikosteroiddos, framför allt under längre behandlingstid, bör man tills vidare utgå ifrån att en ökad risk kan föreligga.

Tveksam till rutinmässig profylax

Det finns inga studier om värdet av magsårsprofylax vid steroidbehandling. Om man accepterar ovanstående resonemang bör patienter med prednison upp till 30 mg utan samtidig NSAID-medicinering inte behöva någon profylax. Eventuella dyspeptiska

Författare

ANDREAS ALY

docent, överläkare, mag-tarmcentrum, Ersta sjukhus, Stockholm.

symtom kan behandlas symtomatiskt vid behov med exempelvis antacida.

Också vid dos över 30 mg är jag tveksam till rutinmässig profylax. Jag skulle använda mig av samma riskkriterier som rekommenderas vid ställningstagande till profylaxbehandling vid NSAID-medicinering – patientens ålder över 65–70 år, anamnes på ulcus-sjukdom eller tidigare gastrointestinal komplikation till NSAID-behandling och kardiovaskulär sjukdom [7].

Behandlas patienten samtidigt med NSAID (och detta inkluderar förstås acetylsalicylsyra) bör profylaxbehandling alltid övervägas. Också lågdos ASA ökar risken för gastrointestinal blödning, men där skulle jag nog vilja notera ytterligare en riskfaktor (exempelvis tidigare ulcus) innan jag rekommenderade ulcusprofylax.

Vilken medicinering är effektiv som profylax?

Det enda medlet som hitintills med framgång har studerats mot allvarliga ulcuskomplikationer vid NSAID-behandling är misoprostol [1]. Medlet skyndar mot såväl ventrikelsår, som är de vanligaste NSAID-utlösta såren, som duodenalsår [8]. Ranitidin i normaldos 150 mg × 2 skyddar enbart mot duodenalsår [9] medan omeprazol 20 mg × 1 [10] och famotidin 40 mg × 2 [11] tycks skydda också mot ventrikelsår. Sukralfat har ingen effekt mot NSAID-ulcus och torde därför inte vara effektivt i detta sammanhang heller [12].

Med ledning av detta skulle mitt första val vara misoprostol 0,2 mg till varje tablett NSAID eller, om patienten enbart behandlas med steroider i hög dos, misoprostol 0,2 mg × 2. Om patienten skulle besväras av biverkningar, framför allt i form av dyspepsi, diarré eller flatulens, skulle jag välja omeprazol 20 mg × 1.

Profylaxbehandlingen bör pågå så länge patienten tar NSAID, då risken att få ulcus och komplikationer under NSAID-behandling inte minskar med tiden. Huruvida infektion med *Helicobacter pylori* ökar risken för NSAID-ulcus är omstritt, och kunskap om effekt vid samverkan med kortikosteroider saknas. Därför kan man idag inte generellt rekommendera dessa patienter behandling mot *H pylori*.

Referenser

1. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
2. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983; 309: 45-7.

3. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294: 473-9.
4. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticoid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 21-4.
5. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 1991; 114: 735-40.
6. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-55.
7. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: Regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med* 1996; 28: 204-10.
8. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-62.
9. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-21.
10. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
11. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-9.
12. Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. *Ann Intern Med* 1991; 115: 195-200.

Särtryck!



Kvalitetssäkring har blivit ett etablerat begrepp inom hälso- och sjukvården. Utvecklingen har påskyndats av den pågående omprövningen av organisations- och styrformer.

Läkartidningens serie kring detta fick rubriken "medicinsk revision", som ligger nära den engelska beteckningen "medical audit". Härmed avses en process som består i definition av mått på vårdverksamheten, observation och mätning av utfall samt åtgärdande av brister eller avvikelser från den standard man definierat.

Serien omfattade 32 artiklar, som publicerades 1991–1992. Den har nu samlats i ett 84-sidigt särtryck och kan beställas med kupongen nedan.

Pris 80 kronor. Vid 11–50 ex 72 kronor, vid högre upplagor 67 kronor/ex.

..... ex Medicinsk revision

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19