

# Betændelseshæmmende lægemidler

Behandling med betændelseshæmmende og smertestillende midler er på langt sigt associeret med signifikant nedsat risiko for udvikling af Alzheimers sygdom.

Det indikerer resultaterne fra en række befolkningsundersøgelser. Derimod har kliniske forsøg indtil videre givet modstridende resultater, når det gælder risiko for udvikling af Alzheimers sygdom.

Nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) er betændelseshæmmende og smertestillende midler, der især anvendes til behandling af gigt. NSAID-midler opdeles i nonspecifikke cyclooxygenase (COX) hæmmere (fx acetylsalicylsyre og ibuprofen) og rene COX-2 hæmmere (fx celecoxib).

## Befolkningsundersøgelser

Resultater fra befolkningsundersøgelser, der har set på sammenhængen mellem brug af NSAID-midler og risiko for udvikling af Alzheimers sygdom senere i livet, er sammenfattet i fire oversigtsartikler og meta-analyser, som er publiceret i perioden 2003-2015.

Systematiske reviews og meta-analyser vedrørende NSAID-midler og risiko for Alzheimer

Studiedesign	Reference
6 kohorte; 3 case-kontrol	Etminan, 2003
4 kohorte; 3 case-kontrol; 4 tværsnitstudier	Szekely, 2004
6 kohortestudier	Szekely, 2008
12 kohorte; 5 case-kontrol; 1 RCT	Wang, 2015

Befolkningsundersøgelserne indikerer stort set samstemmende, at behandling med NSAID-midler – uanset hvilken type, der anvendes – er associeret med signifikant nedsat risiko for Alzheimers sygdom.

Udvalgte meta-analyser af sammenhængen mellem behandling med NSAID og risiko for Alzheimer

Type af NSAID	Studiedesign	Antal studier i analyse	Risikoestimat	95 % konfidensinterval	Reference
Alle NSAID	Kohorte	12	Risikoratio 0,69	0,56-0,86	Wang, 2015
	Case-kontrol	4	Risikoratio 0,75	0,68-0,84	
Acetylsalicylsyre	Kohorte	8	Risikoratio 0,74	0,57-0,97	
	Case-kontrol	3	Risikoratio 0,84	0,61-1,16	

Type af NSAID	Studiedesign	Antal studier i analyse	Risikoeestimat	95 % konfidensinterval	Reference
Ikke acetylsalicylsyre	Kohorte og case-kontrol	8	Risikoratio 0,65	0,47-0,88	Wang, 2015

Ifølge den seneste meta-analyse fra 2015 er den mulige beskyttende virkning af NSAID-midler knyttet til varigheden af behandlingen. Således er langvarig ( $\geq 2$  år) NSAID-behandling forbundet med en væsentligt større nedsættelse af risikoen for Alzheimers sygdom end kortvarig behandling ( $< 2$  år).

## Kliniske forsøg

Der foreligger kun få randomiserede kontrollerede kliniske forsøg (RCT), der belyser sammenhængen mellem brugen af NSAID-midler og risikoen for senere udvikling af Alzheimers sygdom.

Den såkaldte *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* (ADAPT) har givet modstridende resultater. I perioden 2001-2004 blev 2.528 ældre med mulig arveligt betinget risiko for Alzheimers sygdom inkluderet i forsøget, hvor den mulige forebyggende virkning af celecoxib (en COX-2 hæmmer) og naproxen (nonspecifik COX-hæmmer) blev afprøvet.

Foreløbige resultater viste en ikke-signifikant tendens til øget risiko for Alzheimers sygdom ved behandling med NSAID-midler, hvorimod et opfølgingsstudie 2-3 år efter randomiseringen tydede på nedsat risiko for Alzheimer.

I 2013 viste yderligere et opfølgingsstudie ingen forskel på risikoen for Alzheimer ved brug af NSAID-midler efter ca. 10 år sammenlignet med placebo. Der sås heller ingen forskel i risiko for demens generelt (*all-cause dementia*).

Kliniske forsøg vedrørende behandling med NSAID til raske ældre med arvelig risiko for Alzheimer

Navn på studie	Lægemiddel	Deltagerantal	Risikoeestimat	95 % konfidensinterval	Varighed	Reference
ADAPT follow-up	Celecoxib	1.537	Hazard ratio 1,03	0,72-1,50	Op til 10 år	ADAPT Research Group, 2013
	Naproxen		Hazard ratio 0,92	0,62-1,35		

Der foreligger to RCT, hvor ældre med *mild cognitive impairment* (let kognitiv svækkelse; MCI) blev behandlet med NSAID-midler. Et amerikansk studie med knap 1.500 deltagere, der blev fulgt i op til fire år, viste, at behandling med rofecoxib (en COX-2 hæmmer) var associeret med signifikant øget risiko for udvikling af Alzheimers sygdom.

Derimod viste et mindre spansk studie af godt et års varighed, at behandling med triflusal (salicylsyre) var associeret med signifikant nedsat risiko for udvikling af Alzheimer.

Kliniske forsøg vedrørende behandling med NSAID til MCI-patienter og risiko for Alzheimer

Akronym	Lægemiddel	Deltagerantal	Risikoeestimat	95 % konfidensinterval	Varighed	Reference
	Rofecoxib	1.457	Hazard ratio 1,46	1,09-1,94	Op til 4 år	Thal, 2005
TRIMCI	Triflusal	257	Placebo: triflusal hazard ratio 2,10	1,10-4,01	Mean 13 mdr	Gomez-Isla, 2008



Det hidtil største kliniske forsøg indenfor området – *Aspirin in Reducing Events in the Elderly* (ASPREE) – har undersøgt virkningen af acetylsalicylsyre (Magnyl, aspirin) i forhold til forebyggelse af demens og MCI hos raske ældre. Der er tale om et australsk-amerikansk klinisk forsøg med 19.114 deltagere fra 70-års alderen og opetter, der ved studiets start var uden hjertekarsygdom, fysiske handicap eller demens.

Halvdelen af deltagerne blev via lodtrækning udvalgt til behandling med 100 mg acetylsalicylsyre dagligt, mens den anden halvdel fik placebo. Den mediane opfølgningstid var 4,7 år. Risikoen for at udvikle demens eller MCI var den samme i de to grupper. Der sås heller ingen forskel i udviklingen af aldersbetinget kognitiv svækkelse – målt ved hjælp af kognitive tests – i de to grupper.

## Alzheimers sygdom

Resultaterne af randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, hvor patienter med Alzheimers sygdom behandles med NSAID-midler, er sammenfattet i et Cochranereview fra 2012 og en meta-analyse fra 2015.

De kliniske forsøg viser, at hverken behandling med acetylsalicylsyre, nonspecifikke COX-hæmmere eller rene COX-2 hæmmere, har indflydelse på udviklingen i det kognitive funktionsniveau hos patienter med Alzheimer.

Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology*. 2020 [Epub ahead of print].

[PubMed](#)

Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;44(2):385-96.

[PubMed](#)

Miguel-Alvarez M, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of treatment effect. *Drugs Aging*. 2015;32(2):139-47.

[PubMed](#)

Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial Research Group. Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013

[PubMed](#)

Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD006378.

[PubMed](#)

Szekely CA, Green RC, Breitner JC, Ostbye T, Beiser AS, Corrada MM, et al. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies. *Neurology*. 2008;70(24):2291-8.

[PubMed](#)

Gomez-Isla T, Blesa R, Boada M, Clarimon J, Del Ser T, Domenech G, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled-trial of triflusal in mild cognitive impairment: the TRIMCI study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):21-9.

[PubMed](#)

Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1204-15.

[PubMed](#)

Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):159-69.

[PubMed](#)

Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327(7407):128.

[PubMed](#)

Senest opdateret: 08. december 2020