

Ibuprofen er fortsatt anbefalt

Lasse A. Skoglund, Ellen C. Vigen og Paul Coulthard

Forutsetningen for valg av smertestillende / antipyretika i tannbehandling og oral kirurgi er en balanse mellom kostnad, nytte og nåværende kunnskap: En kommentar til bruken av NSAIDs, paracetamol eller opioidkombinasjoner som smertestillende midler i Coronavirus (Covid-19)-kompromitterte pasienter.

Den turbulente nyheten som har gått gjennom sosiale og tradisjonelle media forårsaket av et leserbrev publisert i *Lancet Respiratory Medicine* har forårsaket alvorlig bekymring og forvirring blant klinikere angående bruk av smertestillende medisiner (1). Forfatterens hypotese var at spesielt ibuprofen kan øke risikoen for alvorlig respirasjonssyndrom forårsaket av Coronavirus (SARS-CoV) hos pasienter som lider av hypertensjon eller type 1-diabetes. Denne hypotesen var basert på en eksperimentell dyremodell hvor diabetes ble fremprovosert hos rotter, og ikke mennesker (2). Denne eksperimentelle studien fant at ibuprofen kunne øke mengden av angiotensin-konverterende enzym 2 (ACE2). ACE2 bidrar til å opprettholde integriteten til endotelbarrieren hos luftveiseepitel hos menneske (3). Forfatternes bekymring var at ACE2 er den funksjonelle reseptoren for SARS-CoV, som knytter viruset til mottagelige celler og åpner for penetrasjon til vertscellen (4).

Om det i et ellers anerkjent medisinsk tidsskrift er klokt å fremsette offentlig en hypotese angående et spesifikt legemiddel, som er så mye brukt som ibuprofen, under en usedvanlig aggressiv pandemi kan diskuteres kraftig. Den daværende reaksjonen fra mennes-

ker, pasienter og helsepersonell bekrefter også dette. Den ukontrollerte følelsen av frykt, som raskt spredte seg i sosiale medier, har forårsaket alvorlige problemer for medisinsk fagpersonell, blant dem tannleger i allmennpraksis, som behandler akutte smerter hos pasienter.

Problemet som påvirker avgjørelsen om hvilket legemiddel som kan brukes til behandling av akutt smerte av medisinsk fagpersonell, er at de mest brukte medisinene i tannlegepraksis og oral kirurgi på en eller annen måte er teoretisk forbundet med mulige bivirkninger hos pasienter som lider av virusinfeksjoner. NSAID, paracetamol og opioider kan alle stort sett fremvise negative effekter i eksperimentelle in vitro-modeller, eller dyremodeller, og der noen funn underbygges av svært begrensede humankliniske studier.

Vi vil derfor meget kort gjennomgå noen publiserte resultater basert på eksperimentelle studier og begrensede humane epidemiologiske data for å unngå unødvendige spekulasjoner som ligner på ibuprofen-problematikken angående smertestillende medisiner som kan brukes hos pasienter med sykdommer i luftveier på grunn av virusinfeksjoner.

Opioider vil for de fleste virus øke den virale patogenesen ved å modulere immunforsvaret (5). Under eksperimentelle forhold fjernes influensavirus saktere fra lungene til morfinbehandlede rotter sammenlignet med ikke-behandlede rotter (6). Med hensyn til NSAIDs og paracetamol er studier ambivalente. En systematisk gjennomgang viste i dyreforsøk at influensainfiserte rotter hadde en økt dødelighetsrate etter smertestillende/antipyretika (dvs. aspirin, paracetamol og diklofenak) (7). Den samme gjennomgangen viste imidlertid lite bevis for en tilsvarende økning i dødeligheten for mennesker, selv om kvaliteten på disse humane studiene ble kritisert.

Et klinisk forsøk på mennesker der frivillige ble inokulert med rhinovirus type 2 og deretter gitt ibuprofen, aspirin og paracetamol viste at aspirin og paracetamol var assosiert med undertrykkelse av serumantistoff og viste en trend til en lengre periode med virusfrigjøring fra infiserte vertsceller (8). En lignende studie viste også at aspirin økte perioden med frigjøring av virus fra vertscellen, men endret ikke infeksjonshastigheten eller sykdommen (9).

I motsetning til disse negative eller tvetydige rapportene er det faktisk rapportert at det meget potente NSAID, indomethacin, har

FORFATTERE

Lasse A. Skoglund. Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, IKO, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, og Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, Oslo Universitetssykehus

Ellen C. Vigen. 1 Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, IKO, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo og Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom

Paul Coulthard. Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom

vist en virusreduserende effekt i SARS-CoV eksperimentelt infiserte humane lungeepitelceller in vitro og hos hunder infisert med dyrespesifikk Coronavirus (10). En bør være oppmerksom på at disse funn aldri er etterprøvet hos mennesker. Paracetamol derimot administrert intravenøst kan forårsake hemodynamiske endringer hos influensa A-infiserte pasienter (11), forlenge varigheten av sykdommen hos eksperimentelt infiserte pasienter med influensa A (12), og hemme leukocytffunksjon i in vitro eksperimenter (13).

Innhentede data med hensyn til glukokortikoidbruk hos influensapasienter som lider av akutt respirasjonsdødssyndrom er ikke entydige. Glukokortikoider er blitt brukt i sykehusbehandling av pasienter under influensapandemi/epidemier med lite bevis for akutte negative effekter (14), selv om en klinisk studie indikerer en økning i dødelighet etter lang tid hos pasienter som lider av alvorlig influensa-pneumoni og akutt respirasjonssyndrom (15).

Hvor mye en reduksjon av inflammasjonsprosessen betyr under en virusinfeksjon er blitt diskutert (14,16). Likevel er betydningen antiinflammatorisk medikamentpåvirkning av sykdommen langt fra avklart på grunn av mangel på bevis for en gunstig sykdomsforbedrende effekt under virusinduserte epidemier/pandemier.

Hensikten med denne kommentaren er å vise hvor mange motstridende funn som blir rapportert i litteraturen. Dette for å unngå en umotivert emosjonell oppfatning av legemidlers effekt i en kriselignende situasjon. Det er klokt å huske at kunnskap som innhentes om skadelige medikamenteffekter i små forsøk vanligvis er begrenset til de aktuelle legemidler som er valgt for det spesifikke eksperimentet eller forsøket.

Det er også viktig for klinikere å vite at det en virkelig ønsker er data som gir bevis for god smertestillende medikamenteffekt kombinert med bevis for mangel på negative utfallseffekter hos pasienter som lider av virusinduserte infeksjoner. Dessverre har en forelø-

pig ikke tilgjengelige data fra et stort nok pasientvolum som kan forutsi virkningen av smertestillende/antipyretika på dødelighetsraten i pandemier forårsaket av virus inkludert Coronavirus (Covid-19).

Data av interesse er smertestillende medisinbruk avhengig av grad av patologi, spesielt relatert til lungeinfeksjoner/luftveisinfeksjoner, da disse symptomene er relatert til alvorlige sykdomsutfall. Hvis vi hadde fått slike data fra tidligere influensaepidemier/pandemier, ville vi hatt en viss forutsigbar effekt av medikamentrelaterede bivirkninger, da det er vist at ACE2 antagelig deler samme rolle med hensyn til infeksjonsmekanismer relatert til luftveispager både for influensavirus og Coronavirus (17,18).

Ibuprofen eller paracetamol, eller deres kombinasjon med svake opioider, om nødvendig, er fortsatt anbefalt for smertestillende kortvarig bruk i tannbehandling og oral kirurgi i henhold til normale reseptbelagte retningslinjer angående doseringer, alvorlighetsgrad av sykdom (dvs. pasientvalg) og pasientens alder. Anbefalingen fra WHO utsendt på sosiale medier (sic!) var forhastet, uheldig og ikke basert på humandata. WHO har heldigvis trukket sin anbefaling tilbake. I denne sammenhengen er også verdt å huske på at vi i den primære tannlegehelsetjenesten ikke behandler pasienter med alvorlige infeksjoner da disse tilfellene blir behandlet på sykehus med avansert tverrfaglig pleie. Derfor bør risikoen for å behandle virusinfiserte pasienter i henhold til normale retningslinjer for de herved nevnte legemidler være innenfor rimelige grenser.

Avslutningsvis vil vi understreke at en ikke har tilstrekkelig data for øyeblikket til å oppheve bruken av spesifikke, og ofte brukte smertestillende legemidler i generell tannlege- og oral kirurgipraksis med det eneste formål å lindre smerter. Ekstrem forsiktighet bør utvises med hensyn til spredning av informasjon som kan forårsake uønskede reaksjoner i befolkningen.



Dentalstøp
Tannteknikk

@ post@dentalstoep.no

☎ 55 59 81 70

🌐 dentalstoep.no

- ➔ Monolittisk zirconia ...
Ingen porselen, ingen «chipping»
- ➔ Vi tar imot digitale avtrykk fra alle
intraorale scannere
- ➔ Arbeider på alle kjente implantatsystem



REFERANSER

1. Fang I, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med.* (March 13, 2020). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8) (lest 19.3 2020).
2. Qiao W, Wang C, Chen B et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015; 131: 97-106.
3. Fedson D S. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. *Ann Transl Med.* 2016; 4: 421-429.
4. Wrapp D, Wang N, Corbett K S et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367: 1260-1263.
5. Tahamtan A, Tavakoli-Yaraki M, Mokhtari-Azad T et al. Opioids and Viral Infections: A Double-Edged Sword. *Front Microbiol.* 2016; 7: 970. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00970 (lest 19.3 2020).
6. Coussons-Read M E, Daniels M, Gilmour M. Morphine alters the immune response to influenza virus infection in Lewis rats. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 437: 73-82.
7. Eyers S, Weatherall M, Shirlcliffe P et al. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2010; 103: 403-411.
8. Graham N M, Burrell C J, Douglas R M et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis.* 1990; 162: 1277-1282.
9. Stanley E D, Jackson G G, Panusarn C et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *J Am Med Assoc.* 1975; 231: 1248-1251.
10. Amici C, Di Caro A, Ciucci A et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther.* 2006; 11: 1021-1030.
11. Lee H J, Suh Y J, Kim A J et al. Hemodynamic changes in patients with influenza A after propacetamol infusion in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2018; 36: 1-4.
12. Plaisance K I, Kudravalli S, Wasserman S S et al. Effect of antipyretic therapy on the duration of illness in experimental influenza A, *Shigella sonnei*, and *Rickettsia rickettsii* infections. *Pharmacother.* 2000; 20: 1417-1422.
13. Shalabi E A. Acetaminophen inhibits the human polymorphonuclear leukocyte function in vitro. *Immunopharmacol.* 1992; 24: 37-45.
14. Liu Q, Zhou Y-H, Yang Z-Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol.* 2016; 13: 3-10.
15. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 1200-1206.
16. DeDiego M L, Nieto-Torres J L, Regla-Nava J A et al. Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-Infected mice increases survival. *J Virol.* 2014; 88: 913-924.
17. Yang P, Gu H, Zhao Z et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep* 2015; 4: 7027. <https://doi.org/10.1038/srep07027> (lest 19.3.2020).
18. Chen, Li and Hao, Guang, The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Coronaviruses/Influenza Viruses and Cardiovascular Disease (February 14, 2020). <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3537961> (lest.19.3.2020).

Tidendes pris for beste kasuspresentasjon

Tidende ønsker å motta gode kasuspresentasjoner til tidsskriftet. Vi har derfor opprettet en pris som vi tar sikte på å dele ut hvert annet år, og neste gang ved NTFs landsmøte i 2020. Prisen på 20 000 kroner tildeles forfatteren(e) av den kasuistikk som vurderes som den beste av de publiserte kasuspresentasjonene i

løpet av to årganger av Tidende. Tidende ønsker med dette å oppmuntre til en type fagskriving som er etterspurt blant leserne og som bidrar til å opprettholde norsk fagspråk. Vi er ute etter pasienttilfeller som er sett og dokumentert i praksis og som beskriver kliniske situasjoner som bidrar til erfaringsgrunlaget i tannhelsetjenesten. Vi

er svært interessert i flere bidrag fra den utøvende tannhelsetjenesten i tillegg til kasus fra spesialistutdanningene. Ved bedømmelsen blir det lagt særlig vekt på: Innholdets relevans for Tidendes lesere, disposisjon, fremstillingsform og lesbarhet, diskusjon av prognose og eventuelle alternative løsninger samt illustrasjoner.