Kortikosteroider og risiko for GI-blødning

Tone Westergren
Seksjonsleder, RELIS Sør-Øst

i samarbeid med Sigrid Narum og Marianne Klemp

RELIS

Open Access Research

BMJ Open Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis

Klemp[4,5]

To cite: Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;**4**:e004587.

rengths and limitations of this study

This systematic review and meta-analysis includes published results from 159 trials with a total of 33 253 participants.
The strength of this systematic review is the size

Bakgrunn
Prosess
Konklusjon
Refleksjoner

:7. doi:10.1136/bmjopen-2013-004587

RELIS

Hei,

Vi holder på å utrede dokumentasjon og anbefalinger på protonpumpehemmere og høydose steroid behandling. Noe vi bruker og virker som fleste bruker.

Jeg klarer ikke å finne noe sterk dokumentasjon på det fant ikke noe på Cochrane eller andre steder.

Har dere noe dokumentasjon på bruk av PPI (eg. Losec, Somac) ved høydose steroid behandling hos pasienter med tidligere ulcus eller antatte friske unge/gamle?

Mvh Revmatologisk avd. OUS

RELIS

Er det dokumentasjon for at pasienter som får høydose steroider bør ha protonpumpehemmer?

Øker kortikosteroider risikoen for magesår eller perforasjon?

RELIS

Tidligere meta-analyser

(magesår, GI-blødning eller perforasjon)

- Conn 1976: Ingen økt risiko, *men høyere forekomst av GI-blødning i subgruppe med ukjent blødningsfokus*
- Messer 1983: Økt risiko
- Conn 1994: Ingen økt risiko, *men høyere forekomst av GI-bivirkninger i steroidgruppen (ikke-signifikant). Litteratursøk til 1983.*

RELIS

Ikke klarlagt om kortikosteroider disponerer for (blødende) magesår eller perforasjon

RELIS

Hva tror legene som forskriver?

Fra våre uformelle kontakter: Mange gastro-enterologer anser ikke kortikosteroider som ulcerogene.

Studie fra Martinek et al: De fleste legene som ble spurt anså kortikosteroider som ulcerogene og ville gitt ulcusprofylakse til steroidbrukere.

Martinek J, Hlavova K, Zavada F, et al. "A surviving myth" - corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. Scand J Gastroenterol 2010;45:1156–61.

RELIS

Overforbruk av midler mot ulcus?

Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization

D. A. ZINK*, M. POHLMAN† ‡, M. BARNES‡ & M. E. CANNON*

*Division of Gastroenterology and Hepatology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA; †Division of Pulmonary and Critical Care Medicin Hospital, Royal Oak, MI.

Accepted for publication 9 Mi

Overuse of Acid-Suppressive Therapy in Hospitalized Patients

Robert J. Nardino, M.D., Ronald J. Vender, M.D., F.A.C.G., and Peter N. Herbert, M.D.

Department of Medicine, Section of Gastroenterology, Hospital of Saint Raphael, Department of Medicine,

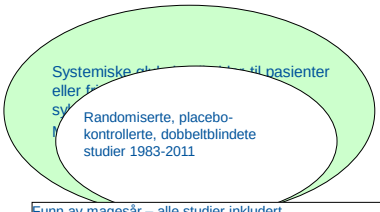
Magnitude and Economic Impact of Inappropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Non-ICU Hospitalized Patients

Joel J. Heidelbaugh, M.D.,[1] and John M. Inadomi, M.D.[2]

[1]*Clinical Assistant Professor, Department of Family Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, and Medical Director, Ypsilanti Health Center, Ypsilanti, Michigan;* [2]*GI Outcomes and Health Services Research, University of California, San Francisco, and Division of Gastroenterology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California*

RELIS

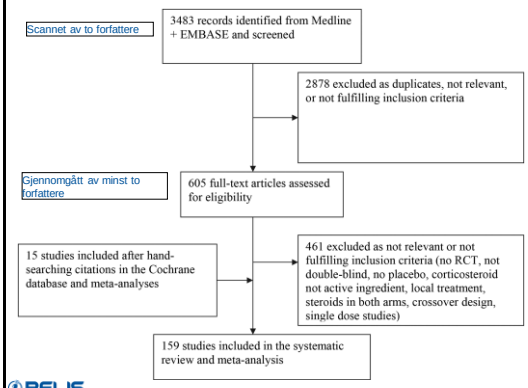
Metode for review



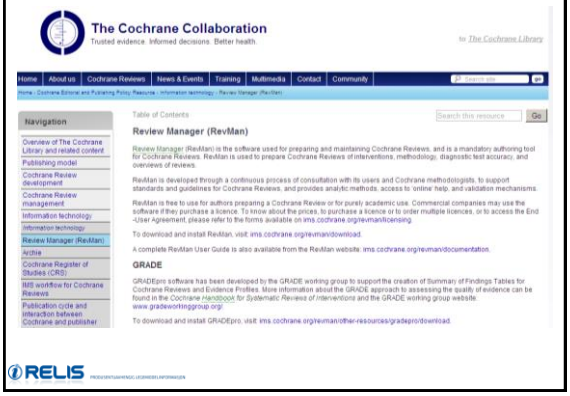
Funn av magesår – alle studier inkludert

Ikke funn av magesår eller ikke beskrevet – andre bivirkninger må være beskrevet i resultatdelen og bivirkningsovervåkning beskrevet i metodedelen.

RELIS



RELIS



RELIS

Beskrivelse av studiene

Table 2 Study-specific characteristics

Summary of study characteristics	Studies total	Studies with bleeding	Studies without bleeding	p Values
Studies included (%)	159	72 (45.3)	87 (54.7)	
Year of publication, median		1998	1999	0.109
Description of adverse effect (%)				
Bleeding		59 (81.9)	0	
Perforation		7 (9.7)	0	
Bleeding and perforation		6 (8.3)	0	
Peptic ulcer only			4	
Level of care (%)				
Hospitalised	103	67 (93.1)	36 (41.4)	<0.001
Ambulant	56	5 (6.9)	51 (58.6)	
Use of concomitant medication (%)				
No concomitant medication described	24	11 (15.3)	13 (14.9)	
Concomitant medication described	135	61 (84.7)	74 (85.1)	
NSAIDs/ASA	19	11 (15.3)	8 (9.2)	0.326
Gastroprotective drugs	14	12	2	0.002
Exclusion criteria (%)				
Recent/ongoing peptic ulcer	36	14 (19.4)	22 (25.3)	0.237
Previous/history of peptic ulcer	17	6 (8.3)	11 (12.6)	
Study size, number of participants				
Median (IQR)	86 (49.0–181.0)	100 (60.3–246.5)	70 (40.0–128.0)	0.104
Duration of treatment, days				
Median (IQR)	8.5 (3.3–28.0)	6.0 (3.0–12.0)	14 (4.0–45.0)	0.061
Duration of follow-up, days				
Median (IQR)	56 (21.0–243.8)	33 (21.0–180.0)	58 (19.5–286.5)	0.057

ASA, acetylsalicylic acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPIs, proton pump inhibitors.

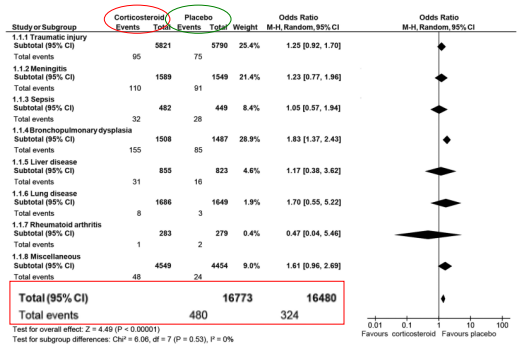
RELIS

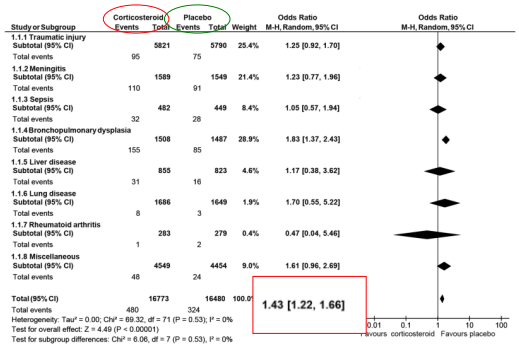
Table 1 Medical conditions in which corticosteroids were tested, with number of studies, number of participants and number of adverse effects

Disease	Hospitalised: Number of studies	Hospitalised: Number of participants Ster	Hospitalised: Number of participants Plac	Hospitalised: Number of adverse effects Ster	Hospitalised: Number of adverse effects Plac	Ambulant: Number of studies	Ambulant: Number of participants Ster	Ambulant: Number of participants Plac	Ambulant: Number of adverse effects Ster	Ambulant: Number of adverse effects Plac	Total: Number of participants Sum
Traumatic injury (brain, spinal cord, multiple)	9	5821	5790	95	75	0	–	–	–	–	11 611
Meningitis	18	1589	1549	110	91	0	–	–	–	–	3138
Sepsis/septic shock	7	482	449	32	28	0	–	–	–	–	931
Bronchopulmonary dysplasia	21	1508	1487	155	85	0	–	–	–	–	2995
Liver diseases*	4	150	114	26	15	3	705	709	5	1	1678
Lung diseases %	20	1149	1105	8	3	7	537	544	0	0	3335
Rheumatoid arthritis	0	–	–	–	–	5	283	279	1	2	562
Miscellaneous†	24	1243	1696	48	24	41	2806	2788	2	0	9063
Sum	103	12 442	12 180	472	321	56	4331	4320	8	3	33 253

Grouping by treatment level was based on statements in the reports and, if there was no indication of treatment level, on clinical judgement. Patients with traumatic injury, meningitis, sepsis/septic shock and bronchopulmonary dysplasia were defined as hospitalised.
*Hepatitis, liver cirrhosis, acute hepatic failure. % Asthma, ARDS, bronchiolitis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, tuberculosis, ventilator weaning.
†Miscellaneous diseases as stated in the original reports (number of studies in brackets): acute otitis media, adhesive capsulitis, allergic rhinitis, Alzheimer's disease, Behçet's syndrome, Bell's palsy (2), carpal tunnel syndrome, cerebral infarction, chronic fatigue syndrome, coronary artery bypass grafting (2), cysticercus granuloma with seizures, depression, Duchenne's muscular dystrophy, emesis (9), erysipelas, facial nerve paralysis (2), glaucoma, Grave's orbitopathy, Guillain-Barré syndrome (2), healthy postmenopausal women, Henoch Schönlein purpura (2), herpes zoster (3), IgA nephropathy, intracerebral haemorrhage (2), lipotropy, lumbar disc surgery, migraine headaches, multiple sclerosis (3), myocardial infarction (2), postinfectious irritable bowel syndrome, preeclampsia, (pre)terminal cancer (2), aphthous stomatitis, sinonasal polyposis, sinusitis, Sjogren's syndrome, Sydenham's Chorea in children, tetanus, tonsillectomy (2), tuberculous pericarditis in HIV, typhoid fever, urticaria, vestibular neuritis, withdrawal headache.
ARDS: acute respiratory distress syndrome; Plac: placebo; Ster: corticosteroids.

Antall diagnoser: 59





Subgruppeanalyser

Table 3 Summary of subgroup analyses

	Number of studies	Number of patients	OR (95% CI)	Events steroids/ placebo	Events per 1000 patients steroids/ placebo
Hospitalised	103	24 602	1.42 (1.22 to 1.66)	472/321	37.9/26.4
Ambulant	56	8651	1.63 (0.42 to 6.34)	8 / 3	1.8/0.7
NSAID use not documented	140	30 874	1.44 (1.20 to 1.71)	372/248	23.9/16.2
NSAID use documented	19	2379	1.30 (0.81 to 2.07)	108/76	90.2/64.4
Peptic ulcer as an exclusion criterion not documented	106	25 760	1.47 (1.21 to 1.78)	421/284	32.5/22.1
Peptic ulcer as an exclusion criterion documented	53	7493	1.26 (0.81 to 1.96)	59/40	15.4/10.9
Gastroprotective drugs not documented	145	31 759	1.42 (1.21 to 1.67)	442/299	27.6/19.0
Gastroprotective drugs documented	14	1494	1.29 (0.62 to 2.69)	38/25	50.6/33.6
Bronchopulmonary dysplasia excluded	138	30 258	1.29 (1.07 to 1.55)	325/239	21.3/15.9

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Har vi to forskjellige pasientpopulasjoner?

- Traumatic injury (brain, spinal cord, multiple)
- Meningitis (adults, children)
- Sepsis / septic shock
- Bronchopulmonary dysplasia

- Liver diseases (hepatitis, liver chirrosis, acute hepatic failure)
- Lung diseases (asthma, ARDS, bronchiolitis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, tuberculosis, ventilator weaning)

- Rheumatoid arthritis
- Miscellaneous

- Intensiv-pasienter
- Stressulcus som forklaring?

Studier med funn av blødning/perforasjon

Behandlings-nivå	Studier med blødning	Antall deltagere	Deltagere med bivirkning	Studier uten blødning
Hospitalisert	67 (93,1%)	21 326	793	36 (41,4%)
Poliklinisk	5 (6,9%)	906	11	51 (58,6%)

Disponerer steroider for magesår, mageblødning eller perforasjon?

Kortikosteroider er assosiert med 40 % økt risiko for GI-blødning og perforasjon, **men** denne økte risikoen ble bare sett hos hospitaliserte pasienter, ikke hos polikliniske/ambulante pasienter

Fallgruver ved metaanalyser

- Søkestrategi
- Kjenne fagfeltet/ litteraturen

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to June Week 4 2011>
Search Strategy:

1	exp Glucocorticoids/ (146604)
2	exp Betamethasone/ (5732)
3	exp Dexamethasone/ (40372)
4	exp Methylprednisolone/ (14855)
5	exp Prednisolone/ (40385)
6	exp Prednisone/ (31682)
7	exp Triamcinolone/ (7212)
8	exp Cortisone/ (14257)
9	exp Hydrocortisone/ (58105)
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (179048)
11	limit 10 to randomized controlled trial (9881)
12	limit 11 to yr="1983 -Current" (9010)
13	limit 12 to humans (8801)
14	double-blind.mp. (131585)
15	double blind.mp. (131585)
16	14 or 15 (131585)
17	13 and 16 (3380)
18	placebo.mp. (129874)
19	17 and 18 (2158)

Refleksjoner

- Hensikten med de fleste studiene var å undersøke effekt
- Bivirkningene er dårlig definert, undersøkt og beskrevet
- Noen fokuserer bare på spesifikke bivirkninger, for eksempel glukosenivå.
- Annen legemiddelbruk ofte ikke beskrevet. Eks. nyfødte, intensivpasienter. Hvordan korrigere?

Bivirkningsdefinisjonen i studiene

Varierende

Kriteriet for GI blødning = fra okkult blod i avføring til transfusjonskrevende GI blødning

Hvor godt var bivirkninger kartlagt i underliggende studier?

Forskjellige metoder for monitorering av bivirkninger. Generell undersøkelse, intervjuer, sjekklister.

Noen studier testet for okkult blod. Endoskopi lite brukt.

Mulig systematisk forskjell mellom pasientgrupper. Intensivpasienter monitoreres tettere.

Kvalitet av bivirkningsopplysninger i metaanalyser

Hvordan håndtere studier med 0 funn i behandlings- og placebogruppe?

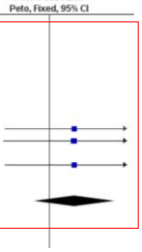
Nulles i Cochrane-reviews i beregning av relativ risiko

Eksempel

Figure 5. Forest plot of comparison: 1 All-cause mortality, outcome: 1.1 Overall results.

Study or Subgroup	Formoterol Events	Total	Control Events	Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
1.1.1 Formoterol versus placebo						
Bensch 2001	0	271	0	136		Not estimable
Bensch 2002	0	342	0	176		Not estimable
Busse 2004	0	80	0	80		Not estimable
Corren 2007	0	123	0	131		Not estimable
FitzGerald 1999	0	89	0	91		Not estimable
LaForce 2005	0	86	0	91		Not estimable
Molimard 2001	0	130	0	129		Not estimable
Noonan 2006	0	123	0	125		Not estimable
Pleskow 2003	1	275	0	141	33.5%	4.54 [0.07, 285.25]
SD-037-0344	1	429	0	210	33.0%	4.43 [0.07, 287.77]
van Schayck 2002	0	46	0	41		Not estimable
Von Berg 2003	1	164	0	84	33.5%	4.54 [0.07, 285.29]
Wolfe 2006	0	1054	0	514		Not estimable
Zimmerman 2004	0	201	0	101		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**3413**		**2050**	**100.0%**	**4.50 [0.41, 49.49]**
Total events	3		0			

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 2 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)



Erfaring med RevMan

- Dårlig kapasitet til å håndtere mye data
- OUS trengte søknad for nedlastning på PC
- Vanskelig å utveksle filer pga størrelse
- Kun offisielle Cochrane-reviewere får arbeide mot Cochranes server og lagre der.
- Egenlæring for bruk ikke optimalt, tross håndbok
- Få valgmuligheter i grafisk fremstilling av Forest plot (→ klipp og lim)

Konklusjon

Økt risiko for GI-blødning og perfusjon hos hospitaliserte pasienter.

Men uavklart:

- Er insidens av ulcer og blødning korrekt?
- Er hospitaliserte pasienter monitorert bedre enn andre?
- Er det større sjanse for uregistrerte komplikasjoner hos ambulante pasienter?
- Har flere pasienter brukt NSAIDs eller syrenøytraliserende?
- Hva slags samtidig behandling ble gitt?