

Dr. Nemesánszky Elemér

Szent János Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály
Budapest

Újabb lehetőségek a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAIDs) gastroenterológiai mellékhatásainak csökkentésére

Hatásosság, hatékonyság, biztonság

A fájdalomcsillapítóknak, gyulladásgátlóknak NSAID- csoportja a világon a leggyakrabban alkalmazott gyógyszereket foglalja magában. Az USA-ban 2007-ben százhuszmillió receptet váltottak ki és a patikán kívüli (OTC) forgalmazás is egyre népszerűbb. A lakosság több mint 8 milliárd dollárt költött NSAID-gyógyszerekre. Magyarországon évente 11 millió doboz fogy a több mint 100 különböző kisserelést tartalmazó egyre bővülő arsenálból. Még nem számottevő, de dinamikusan növekszik a hazai OTC forgalom is. A 65 évnél idősebb korosztály 15-20%-a, a 70 év feletti nők körülbelül 30%-a szed rendszeresen valamilyen NSAID-ot (1, 2, 3, 4).

A NSAID-ok hatásosan csökkentik a gyulladást, csillapítják a fájdalmat és a lázat, enyhítik az ízületi merevséget, illetve duzzanatot, csökkentik a mozgáskorlátozottságot, elősegítik az ízületi funkció fenntartását, tehát javítják az életminőséget is. A NSAID-ok gátolják a prosztaglandin-szintézist és ebből adódóan számos mellékhatást váltanak ki.

A gastroduodenalis nyálkahártya-károsodás mértéke a submucosus petechialis vérzésektől a felszínes erózióig, fekélyekig terjedhet, de súlyos, akár életet veszélyeztető szövődmények (vérzés, perforáció) is felléphetnek. Az NSAID-ot szedő betegek körülbelül 30%-ában dyspepsiás panaszok jelentkeznek. Az endoszkópos vizsgálatokkal a krónikus NSAID-szedők 15-30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30-50%-ában pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős része úgynevezett "néma" (silent, szimptómák nélküli) fekély. A krónikus NSAID-szedő betegek között a felső tápcsatornai szövődmények éves gyakorisága 1,0-1,5%. Az összes tápcsatornai vérzés 30%-a hozható összefüggésbe az NSAID szedésével. Az NSAID-ot tartósan szedő fekélybetegekben négy-öttször gyakoribb a vérzés, és jelentősen nő a perforáció kockázata is. A fekélybetegséggel kapcsolatos mortalitás 30%-a az NSAID-szedés következménye. Magyarországon – becsült adatok alapján – 5000-7000 NSAID-asszociált felső tápcsatornai vérzéssel számolhatunk évente, amely kb. 500-600 beteg halálát okozza (1, 2, 3, 4).

Az osteoarthritisben, illetve a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek ellátására fordított összeg egyharmadát az NSAID-ok kiváltotta mellékhatások kezelésére költik. A NSAID-ok nemcsak gastroduodenalis szövődményeket válthatnak ki, hanem a nyelőcsőben, a vékonybélben és a vastagbélben is előidézhetnek fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet.

Mindez azt jelenti, hogy az NSAID-szedés jelentős morbiditással és mortalitással jár, amely erőteljesen megnöveli egy adott egészségügyi ellátórendszer költségeit (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Mivel az NSAID-asszociált gastropathia jelentős részben tünetmentes, igen fontos a fokozott gastrointestinalis kockázatú ("high risk") betegcsoport meghatározása. Az alacsony, illetve átlagos kockázatú betegcsoportba azok a 65 év alatti, acetilszalicilsavat nem szedő betegek tartoznak, akiknek az anamnézisében nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Az NSAID-asszociált szövődmények szempontjából a fokozottan veszélyeztetett "high risk" csoportot és a relatív kockázatot az 1. táblázat tartalmazza. Az anamnézisben szereplő súlyos felső gastrointestinalis fekélyes szövődmény (elsősorban a frissen lezajlott felső tápcsatornaivérzés) esetén igen nagy gastrointestinalis kockázatról beszélünk. A kockázati tényezők feltérképezéséhez nélkülözhetetlen a részletes klinikai és gyógyszeres anamnézis ismerete.

Kockázati tényező	Relatív rizikó
Szövődményes fekély az anamnézisben (perforáció, vérzés)	13,5
Egyidejű többszörös NSAID-szedés	9,0
Nagyobb adagú NSAID	7,0
Antikoaguláns kezelés	6,4
Szövődménymentes fekély az anamnézisben	6,1
Kis dózisú acetilszalicilsav és NSAID együttes szedése	5,6
Idősebb (65 év feletti) életkor	5,6
Antidepresszáns (SSRI) kezelés	3,6
Kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés	2,6
Kortikoszteroidkezelés	2,2

1. táblázat. Az NSAID-asszociált fekélyes szövődmények kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegcsoport kockázati tényezői és relatív kockázata (3).

A kis dózisú acetilszalicilsav szedése esetén a fő kockázati tényezők az alábbiak: 65 év feletti életkor, fekély az anamnézisben, korábbi tápcsatornai vérzés, a férfi nem, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - fertőzés, valamint az egyidejű egyéb NSAID-szedés (4).

A NSAID-kezelés mérlegelésekor a gastrointestinalis kockázat mellett a gyógyszerek alkalmazási előíratában fesorolt cardiovascularis kockázatot is figyelembe kell venni.

Elsősorban a cardiovascularis kockázata miatt a rofecoxibot (2004), májkárosító mellékhatása miatt a lumiracoxibot (2007) kivonták a forgalomból. Hasonló sorsra jutott a Vademecoxib is 2007-ben. A szelektív COX-2 enzimgátlók (aceclofenac, meloxicam, nimesulid illetve celecoxib) piacra kerülését követően azonban számos vizsgálat igazolta klinikai hatékonyságukat, előnyösebb gastrointestinalis mellékhatás profiljukat.

A mellékhatások megelőzésének lehetőségei:

1. az anamnézis részleteinek ismerete, lehetőleg alacsony dózis és rövid alkalmazási periódus
2. újabb, **biztonságosabb gyógyszerek.**
3. megfelelő gyomornyálkahártya-védelem (elsősorban protonpumpagátlók használata); az igen nagy gastrointestinalis kockázatú betegek esetében (lezajlott vérzés) coxib és protonpumpagátló együttes adása;
4. az anamnézisben szereplő fekély esetében a *H. pylori*-fertőzés eradikációja.

Új gyógyszer került forgalomba:

Az **etoricoxib (Arcoxia)** regisztrálása Magyarországon 2007-ben történt meg és novemberben 70%-os OEP-támogatással történő felírásra vonatkozó EÜ.-pont (8/a) alatt került forgalomba.

Előnyös tulajdonságai:

1. Hatékonyság: a 60 mg ill. 90 mg egyszeri dózis 24 óráig tartó hatást biztosít
2. A kedvező mellékhatás-profil az alábbiakban ismertetett MEDAL-program (8, 9) igazolta:

A program (Multinacional Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term) összesen 3, igen körültekintően, a való világ körülményeit ("real-life") maximálisan figyelembe vevő prospektív, randomizált, multicentrikus, igen nagy beteg bevonásával készült tanulmányt foglal magába. A szinte gigantikus volumenű study 46 ország 1380 vizsgálóhelyéről gyűjtött 24913 osteoarthritis (OA) illetve 9787 rheumatoid arthritis (RA) beteg (összesen: 34 701) átlagosan 18 hónapi kezelése során nyert adatokat. A betegek bevonásának nem voltak szigorú kizáró tényezői, azok kerülhettek a programba akik betegségük miatt tartós gyógyszeres kezelésre szorultak. A komparátor gyógyszer a NSAIDs csoport "legnépszerűbb" képviselője, a Diclofenac volt.

A MEDAL vizsgálati program eredményei:

1. A thromboticus cardiovascularis események gyakorisága az etoricoxib és a diclofenac esetében megegyezik. Ez erősíti azt a véleményt, hogy nem beszélhetünk egységes, a coxibcsoportra jellemző cardiovascularis mellékhatásról. A metaanalízisek arra is felhívják a figyelmet, hogy a hagyományos nem szteroid gyulladáscsökkentőknek is lehet cardiovascularis mellékhatása, Pl. a piroxicam alkalmazási előiratának ilyen vonatkozású "szigorítására" 2007-ben került sor.

2. Az etoricoxib (Arcoxia) adásának nem jelenti kontraindikációját az anticoagulans terápia illetve az acetylszalicilsav (aszpirin) szedés.

3. Az etoricoxib (Arcoxia) az egyetlen NSAID, amelyről igazolódott, hogy a napi 60 ill. 90 mg dózisban kevesebb felső gastrointestinalis fekélyt okoz mint a hagyományos NSAID-ek, jelen esetben a 150 mg /die diclofenac (8).

- Súlyosabb GI kockázatú betegeknél etoricoxib szedés esetén **1,5x nagyobb**

PUV (perforáció, ulcus, vérzés) -kockázatcsökkenés a diclofenachoz képest:

- GI kockázat: **38%** (95% CI 17-55%)

- GI kockázat: **26%** (95% CI 5-42%)

- Jelentősen csökkenti a dyspepsia miatti gyógyszereszedés abbahagyások gyakoriságát

- PPI-szedőknél is: **33%** (95% CI 14-47%)

- Aszpirin-szedőknél is: **24%** (95% CI 2-41%)

- Az alsó GI szövődmények kockázata is kisebb (vs. diclofenac)

• A hepatológiai vonatkozású szövődmények az OA-betegcsoportban 15%-al volt kisebb a 60mg/die etoricoxibot szedőkben versus a 150 mg/die dózisban diclofenac terápiában részesültek.

- További előny, a kedvező ár: **az etoricoxibot a gasztroenterológusok és a reumatológusok**

70%-os OEP támogatással írhatják az alábbi rendelet alapján:

8/d. Rheumatoid arthritis (BNO: M05.9, M06.9),

Spondylitis ankylopoietica (BNO: M45),

Súlyos nagyízületi arthrosis (BNO: M16.9, M17.9, M19.9!) fennállása esetén, ha a beteg vagy **65 évnél idősebb**,

vagy gyomor-bélnyálkahártya sérülés nagy kockázata áll fenn (**előzetes ulcus dokumentált eseteiben, NSAID okozta gastrointestinális vérzés dokumentált eseteiben**),

vagy tartósan **szteroidot szed**,

vagy **vérzékenységekben szenved**,

vagy **antikoaguláns kezelésben részesül (ide értve a szalicilát profilaxist is).**

Az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatok és kardiovaszkuláris kockázati tényezők figyelembevételével, de a kockázatok tartós fennállása esetén ismételten **a reumatológus vagy gasztroenterológus szakorvos vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított hat hónapig – a háziorvos rendelheti.**

A MEDAL program további részletei Cannon P. et al (7) és Laine L. et al (8) közleményiben található.

A szelektív COX-gátlókkal kapcsolatos legújabb illetve fontosabb ismereteket Eggenhofer J. valamint Elek S. magyar nyelvű publikációból ismerhetjük meg (5,6).

A mucosalis laesio megelőzésének lehetőségei

A legújabb Cochrane-elemzés eredményei szerint az NSAID-asszociált fekélyek gyógyszeres profilaxisa leghatékonyabban a protonpumpagátló gyógyszerek (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) alkalmazásával érhető el. A H₂-receptor-antagonisták (H₂RA) (cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) a protonpumpagátlókhoz képest kevésbé hatékonyak: a H₂RA-k standard dózisban csökkentik ugyan az NSAID-asszociált duodenalis fekélyek incidenciáját, de a gyomorfekélyek, valamint a szövődmények arányát nem befolyásolják szignifikánsan. A prosztaglandin-analóg misoprostolnak dózisfüggő védőhatása van a gyomor- és nyombélfekélyek kialakulásával szemben, de alkalmazásának határt szabnak a mellékhatások, mint például a hasmenés, hányás, hasi görcsök.

Az igen nagy kockázatú betegcsoportban (az aktuálisan lezajlott vérzés esetén) sem a coxib, sem pedig a protonpumpagátló-védelemben alkalmazott hagyományos NSAID adása mellett sem szűnik meg az újrávérzés kockázata, ezért ebben a betegcsoportban a coxib és a protonpumpagátló együttes adása indokolt (9).

A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés független rizikóte-
nyezőknek tekinthetők, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. A Maastricht-III.
konszenzus-konferencia irányelve értelmében az NSAID-kezelés előtt (az úgynevezett “NSAID-naiv”
betegekben) elvégzett *H. pylori*-eradikáció csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát.
Fekélyes anamnézis mellett vagy az egyébként is nagy kockázatú csoportban (különösen tartós
NSAID-szedés alkalmazása előtt) indokolt a *H.p.* eradikáció elvégzése.

Status presens: a gastropathia kivédése érdekében etoricoxib (Arcoxia) adása javasolható
reumatológus és gasztroenterológus által 70%-os OEP-támogatással. Ezáltal a GI-alsó traktusán jelent-
kező szövődmények rizikója is csökken! Amennyiben a protonpumpa-gátló (PPI) gyógyszer-csoportból
indokolt választani (“high-risk” csoport), akkor a PPI szedést gasztroenterológus szakorvos javasol-
hatja. A kedvezményes felírás joga 6 hónapra adható át a háziorvosnak. Éljük jogainkkal – betegeink
érdekében!

Irodalom:

1. Nemesánszky E.: Az aszpirintől a coxibig. LAM 2006;15(Suppl): S4-S8.
2. Rácz I.: A kis dózisú acetilsalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei. LAM 2006;15(Suppl):S21-S26.
3. Hersényi L.: A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia. A megelőzés újabb szempontjai. LAM 2007;17:275-80.
4. Nielsen O.H. et al.: Coxibs, NSAIDs in high risk GI patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007, 23, 27-33.
5. Eggenhofer J.: Szelektív COX-2 gátlók. Gyógyszereink 2008, 58, 10-13.
6. Elek S.: Szelektív COX-2 gátlók: előny-kockázati viszony újraértékelése. Gyógyszereink 2008, 58, 14-19.
7. Cannon Ch., et al.: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme. Lancet, 2006, 368, 1771-1781.
8. Laine L. et al.: Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme. Lancet 2007, 369, 465-473.
9. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al.: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combination. Gut 2006;55: 1731-8.