

Súlyos emésztőrendszeri vérzés idős korban hagyományos NSAID és coxibok szedése során

Mamdani M, Rochon P, Juurlink D, et al. *Brit.Med.J.* 2002. 325. 624-627.

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkotják a világon a legtöbbet felírt gyógyszeres csoportot, melyet a fejlett országokban az idős lakosság 20-30%-a használ. A szelektív cyclo-oxygenáz -2 gátlók (coxibok) az NSAID új csoportja, melyet egyre szélesebb indikációs körben használnak a mindennapi gyakorlatban. Elterjedésüket annak köszönhetik, hogy alkalmazásuk mellett, az NSAID-ekhez képest kevesebb az emésztőrendszeri szövődmények száma.

A szerzők azt vizsgálták, hogy a coxibok milyen mértékben növelik az emésztőrendszeri szövődmények számát az NSAID-et nem szedőkhöz képest, és milyen a coxibok egymáshoz viszonyított biztonságossága.

Módszer

A népséget retrospektív módon vizsgáló tanulmányban, 1,3 millió 66 évnél idősebb beteg adatait gyűjtötték össze 2000 áprilistól 17-től 2001. március 31-ig.

A kontrollok (100 000 fő) kiválasztásánál szándékosan olyan csoportot választottak, akik a nyilvántartás szerint nem szednek sem NSAID szert, sem coxibot. Ez a populáció valószínűleg jól reprezentálja a nem NSAID-hez kapcsolódó időskori felső emésztőrendszeri vérzések gyakoriságát. Életkorhatárnak önkényesen a 66 évet adták meg. Kizárták a vizsgálatból azokat, akik megfigyelési idő kezdetét megelőző évben – az adatbázis adatai alapján – bármilyen NSAID-et szedtek és azokat is, akik egynél több NSAID szert kaptak. A kontroll csoport sem az életkor, sem a nem alapján nem volt egyeztetve a gyógyszereszedő 4 csoporttal, és a megfigyelési idő alatt semmikor nem kapott NSAID szert vagy coxibot.

A megfigyelési idő az első gyógyszerkiváltás napján kezdődött. Az NSAID csoportban a betegek változtathattak az egyes hagyományos NSAID-ek között. A megfigyelési idő akkor ért véget, ha az egyén vérzés miatti kórházba került, elhalálozott, a vizsgált a másik csoport gyógyszerét is kiváltotta, vagy esemény nélkül meghaladta a megfigyelési idő végét. A kontroll csoportot még 15 napig figyelték, hogy emésztőrendszeri vérzés miatt kórházba kerülnek-e.

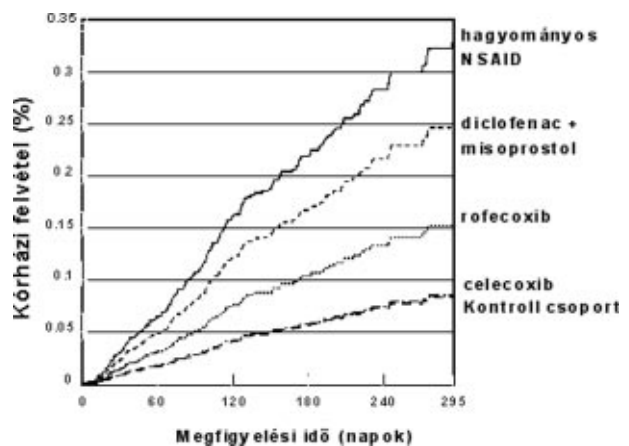
Eredmények

A szóba jövő 1,3 millió 65 évnél idősebb lakosból 364 686 (28%) betegnek írtak fel NSAID szert. E csoportból 5391 kapott hagyományos NSAID szert, 5087 kapott diclofenac + misoprostolt, 14 583 kapott rofecoxibot és 18 908 kapott celecoxibot. A hagyományos

NSAID szedőknél leggyakrabban naproxent (32%), ibuprofent (23%) vagy diclofenacot (20%) írtak fel. A coxibokat szedők csoportjában több nő volt. A kontroll csoport általában kevesebb egészségügyi szolgáltatást vett igénybe, kevesebb endoszkópos vizsgálaton esett át, kevesebb glucocorticoidot, anticoagulánst és ún. „gyomorvédő” szert kapott, mint az NSAID vagy coxib szedők. A rofecoxibot és celecoxibot szedő csoport más paramétereiben nem különbözött egymástól.

A vizsgált 55 000 betegkövetési év alatt 187 kórházi felvétel történt felső emésztőrendszeri vérzés miatt. A hagyományos NSAID szedők gyakrabban kerültek kórházba, mint a coxibot szedők.

A kontroll csoporthoz viszonyítva rövid távon növekedett a felső emésztőrendszeri vérzés kockázata mind a hagyományos NSAID szedők (igazított kockázati arány 4,0 [95%-os konfidencia intervallum 2,3-6,9]), mind a diclofenac + misoprostol szedők [3,0 (1,7-5,6)], mind a rofecoxib szedők [1,9 (1,3-2,8)] között, de nem növekedett a celecoxib szedők csoportjában [1,0 (0,7-1,6)]. A celecoxibhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt a felső emésztőrendszeri vérzés kockázata mind a hagyományos NSAID szedők [4,4 (2,3-8,5)], mind a diclofenac + misoprostol szedők [3,2 (1,6-6,5)], mind a rofecoxib szedők (1,9 (1,2-2,8)) között. A rofecoxibhoz viszonyítva a hagyományos NSAID szedők kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult [1,9 (1,0-3,5)].



1. ábra. Felső emésztőrendszeri vérzés miatti kórházi felvétel gyakorisága idős betegekben

Megbeszélés

A korábbi vizsgálatok elsősorban a hagyományos NSAID szerek és a coxibok összehasonlítására koncentráltak. Egyrészt bizonyítani kellett, hogy a coxibok hatékonyak a gyulladásos és kopásos ízületi betegségek kezelésében, a fájdalomcsillapításban, másrészt, hogy alkalmazásuk során kevesebb az emésztőrendszeri szövődmény, a fekély, az erosio és a vérzés. Ehhez olyan randomizált, kettős vak, összehasonlító vizsgálatokra volt szükség, melyben egy hagyományos NSAID szert és egy coxibot vetettek össze. A vizsgálatokban ún. olyan végpontokat követeltek meg, melyek jól körülírtak, pl. fekély, erosio, de ehhez endoszkópos vizsgálatra is szükség volt.

Az emésztőrendszeri szövődmények felmérésekor további probléma, hogy míg az endoszkópos vizsgálat kimutatható eltérés (fekély, erosio) a hagyományos NSAID alkalmazásakor 5-40%-os gyakorisággal észlelhető, addig a klinikailag szignifikáns vérzések gyakorisága 1%. A coxibok ennél egy nagyságrenddel kevesebb endoszkóposan észlelhető fekélyt okoznak (<5%), és a klinikai vizsgálatok alapján a klinikailag szignifikáns vérzések/perforációk száma mintegy 0,5%. Ezért, ha pl. két coxibot szeretnénk összehasonítani, akkor igen nagy számú, (>100 000) beteg bevonására és még ennél is több endoszkópos vizsgálatra lenne szükség (ez igen nagy megterhelést és sok felesleges vizsgálatot jelentene). Valószínűleg ez az oka, hogy ilyen – két coxibot direkt összehasonlító – vizsgálat nem történt. A problémát a szerzők indirekt módon közelítik meg, nem az egyének tüneteit vizsgálják, hanem az NSAID és coxib fogyasztó populáció kórházba kerülésének gyakoriságát.

Egy ilyen tanulmány megvalósításához szükséges egy jól működő, a populációt jól lefedő egészségügyi ellátói adminisztrációs rendszer, homogén betegcsoportok, egységes és ellenőrzött adatközlés, valamint a megfelelő kontroll csoport. Kanadában, Ontario államban úgy tűnik, működik az egyén gyógyszerfogyasztását és adott betegség (jelen esetben a felső emésztőrendszeri vérzés miatti) kórházba kerülését is regisztráló egységes, ellenőrizhető rendszer. E rendszert felhasználva Mamdani és mtsai. vizsgálták 40 000 NSAID vagy coxib szedő és 100 000 NSAID gyógyszer nem szedő kórházba kerülési gyakoriságát.

Az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy az idős populációban a coxibok kevesebb kórházi felvételt igénylő felső emésztőrendszeri vérzést okoznak, mi több, a celecoxibot szedő csoportban a kockázat nem volt nagyobb, mint a gyógyszert nem szedő idős populációé. Ebben a vizsgálatban a celecoxib kevesebb vérzést okozott, mint a rofecoxib. Két coxibot direkt módon összehasonlító vizsgálat korábban nem történt. A vizsgálatban észlelt kockázati arányok abszolút és relatív értékben is megegyeznek a korábbi vizsgálatokban talált arányokkal.

Összefoglalás

A szerzők 1,3 millió 66 évnél idősebb beteg adatait gyűjtötték össze. Felső emésztőrendszeri vérzés miatt kórházi felvételre kerülők arányát tanulmányozták azok között, akik újonnan kezdtek szedni hagyományos NSAID-t (n=5391), diclofenac + misoprostolt (n=5087), rofecoxibot (n=14 583) vagy celecoxibot (n=18 908), valamint NSAID-et nem szedő kontroll csoportban (n=100 000).

A kontroll csoporthoz viszonyítva, rövidtávon növekedett a felső emésztőrendszeri vérzés kockázata mind a hagyományos NSAID szedők (igazított kockázati arány 4,0 [95%-os konfidencia intervallum 2,3-6,9]), mind a diclofenac + misoprostol szedők [3,0 (1,7-5,6)], mind a rofecoxib szedők [1,9 (1,3-2,8)] között, de nem növekedett a celecoxib szedők csoportjában [1,0 (0,7-1,6)]. A celecoxibhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt a felső emésztőrendszeri vérzés kockázata mind a hagyományos NSAID szedők [4,4 (2,3-8,5)], mind a diclofenac + misoprostol szedők [3,2 (1,6-6,5)], mind a rofecoxib szedők [1,9 (1,2-2,8)] között. A rofecoxibhoz viszonyítva a hagyományos NSAID szedők kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult [1,9 (1,0-3,5)].

A vizsgálat alátámasztja a korábbi randomizált vizsgálatok megfigyeléseit, melyek szerint a coxibok kevesebb felső emésztőrendszeri vérzést okoznak, mint a hagyományos NSAID szerek. Két coxib közvetlen összehasonlítása során ebben a vizsgálatban a celecoxib szedése – habár ez abszolút számokban igen kicsi – szignifikánsan kevesebb felső emésztőrendszeri vérzéssel járt, mint a rofecoxibé. A különbség pontosabb eldöntéséhez a két coxibot közvetlenül összehasonlító randomizált vizsgálatra van szükség.

Prónai László dr.