

*VÁLASZTÁSI SZEMPONTOK  
MÉRLEGELÉSE NEM-SZTEROID  
GYULLADÁSGÁTLÓ KEZELÉSNÉL*

*DR. HITTNER GYÖRGY*

*ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS  
FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET, BUDAPEST*



# NEM SZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK

- Magyarországon 2014-ben
- 9 852 712 doboz NSAID (M01A) fogyott,
- > 80-féle gyógyszerből (mintegy 30 hatóanyag), vényköteles + OTC
- 153 943 000 kezelési nap (DOT)
- 2014-ben minden egyes lakos 15 napon át szedett NSAID-ot.

*IMS HEALTH* adatbázis



- 2017-ben
- 16 millió doboz
- Naponta 44 000 dobozt váltottak ki
- 7 600 000 doboz vényköteles
- 6 300 000 doboz OTC Ibuprofen
- 152-féle kiszerezés kapható.

# AZ IDEÁLIS NSAID

- gyors és erős fájdalom- és gyulladáscsökkentő hatás
- összetett hatásmechanizmus, több támadáspont
- alacsony GI és CV mellékhatás – kockázat
- nincs egyéb, szervspecifikus mellékhatás (csv, máj, vese, bőr, stb.)

...létezik??

# A NSAID VÁLASZTÁS SZEMPONTJAI

- Kor
- Nem
- Testsúly
- Társbetegségek
- Egyéb szedett gyógyszerek
- **Financiális okok?**

HATÉKONYSÁG



BIZTONSÁGOSSÁG

# A HAGYOMÁNYOS NSAID-EK GYOMOR- BÉLRENDSZERI RIZIKÓJA

- Randomizált vizsgálatok, megfigyeléses- és eset-kontrol tanulmányok, esetismertetések kvantitatív elemzése alapján
- Legalább 2 hónapos ASA ill. NSAID szedés során
  - 1 / 5      betegnél endoscoppal fekély mutatható ki,
  - 1 / 68     betegnél panaszokat okozó fekély alakul ki,
  - 1 / 145    betegnek vérző fekélye lesz,
  - 1 / 1200 beteg meghal a vérző fekély következtében.

Tramèr M.R., Moore R.A., Reynolds J.M., McQuay H.J.: *Pain* 2000. 85:169-182.

# NSAID-EK OKOZTA GASTROINTESTINALIS MELLÉKHATÁSOK

- Subepithelialis petechiák
- Bevérzés, erosio
- Tünetmentes, gastroscoppal kimutatható fekély
- Tüneteket okozó fekély
- Vérzés
- Perforáció
- Dyspepsia  
(étkezéssel összefüggő, a has felső részére lokalizálódó állandó/ visszatérő fájdalom vagy discomfortérzés, korai teltségérzés, puffadás, émelygés, hányinger)
- Gyomorégés, hányinger, hányás, hasi fájdalom
- Vékonybél nyálkahártya léziók, fekélyek, vérzés, perforáció,
- Hasmenés
- Colitis
- Fokozott vérvesztés a széklettel
- Anaemia

# GASTROINTESTINÁLIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

Beteggel összefüggő faktorok	<ul style="list-style-type: none"><li>•Női nem</li><li>•Fekélybetegség az anamnézisben</li><li>•60 év feletti életkor</li></ul>
Gyógyszerrel összefüggő faktorok	<ul style="list-style-type: none"><li>•Relatív toxikus NSAID szedése</li><li>•Nagy dózisú NSAID szedés</li><li>•Két vagy több NSAID egyidejű szedése</li><li>•NSAID + anticoagulans</li><li>•NSAID + corticosteroid</li></ul>
Valószínűsíthető faktorok	<ul style="list-style-type: none"><li>•NSAID szedés időtartama</li><li>•Rheumatológiai alapbetegség</li><li>•Cardiovascularis betegség</li><li>•H. pylori fertőzés (?)</li><li>•Dohányzás</li><li>•Alkoholfogyasztás</li></ul>

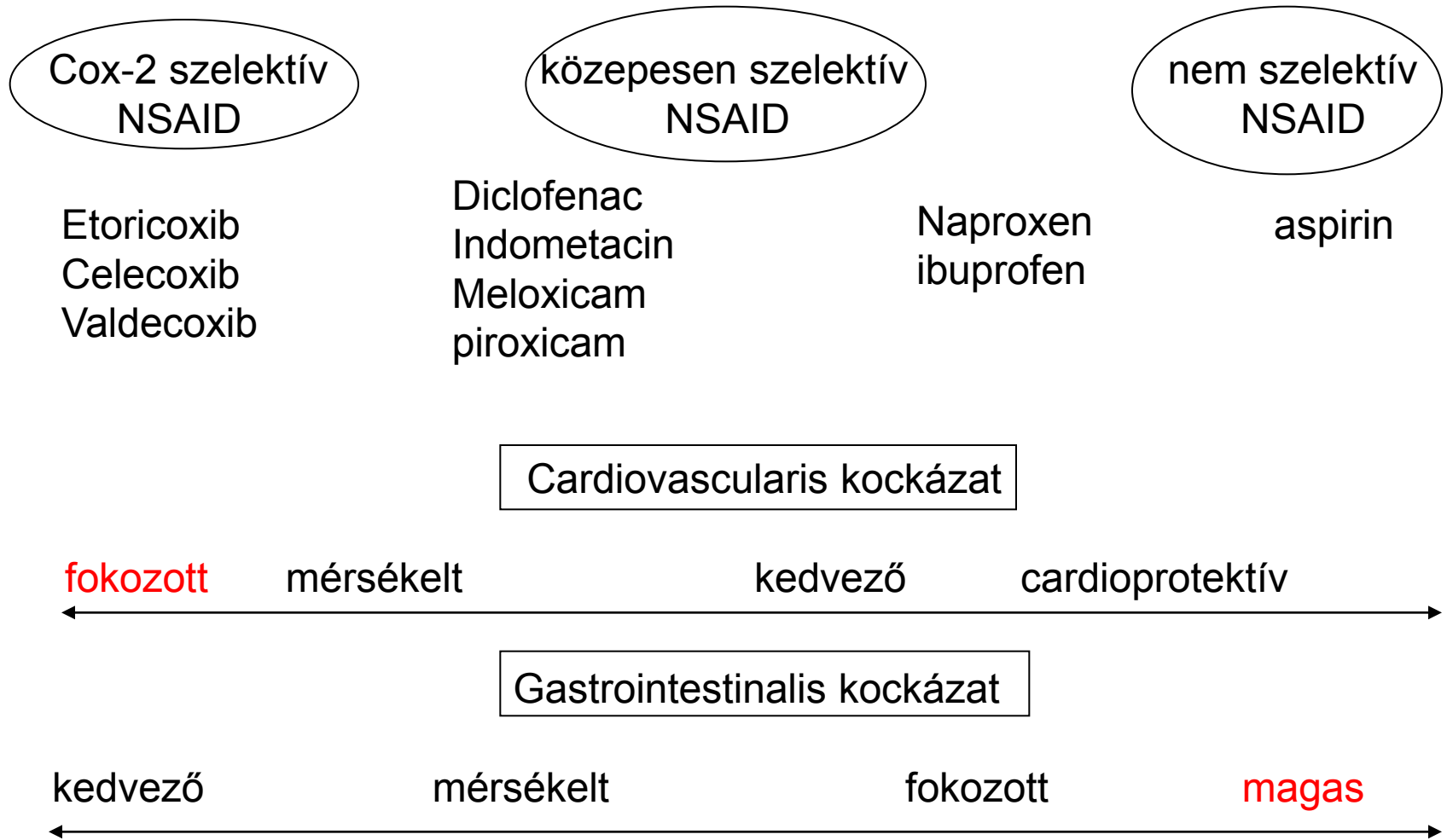


# KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a kardiovaszkuláris mellékhatások tekintetében nem tehető egyértelmű különbség az egyes NSAID-készítmények közt, így amennyiben szükséges, bármelyik alkalmazható, ugyanakkor a kardiovaszkuláris status felmérése, az előzetes rizikóbecslés a tartós NSAID-kezelés megindítása előtt feltétlenül indokolt.

Horváth V. J., Tabák Gy. Á., Szabó G. és mtsai: Orv Hetil 2015, 156,13, 516-520.


# AZ NSAID-OK KARDIOVASZKULÁRIS ÉS GASZTROINTESTINÁLIS KOCKÁZAT SZERINTI OSZTÁLYOZÁSA



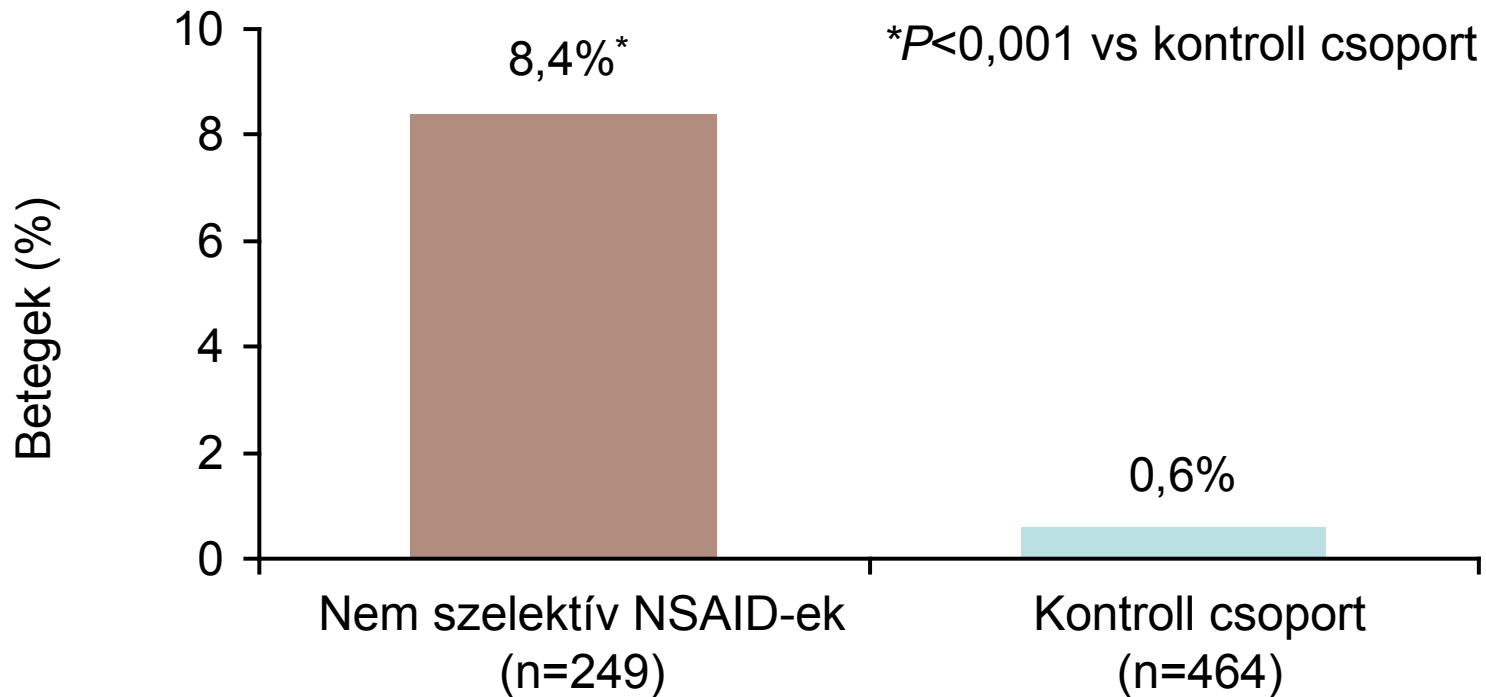
# NSAID ALKALMAZÁS ESETÉN

- A CV események kockázatának fokozódása latencia periódus nélkül jelentkezhet
- Lényegesen ritkább, mint a GI kockázat
- Időskorban gyakoribb alkalmazás – náluk a CV kockázat már eleve nagy
- ASA szedéssel együtt a GI rizikó is nő, és az ASA hatása csökken → atherothrombotikus események kockázata nő

# AJÁNLÁS

	nincs v. alacsony GI kockázat	magas GI kockázat
nincs CV kockázat	Hagyományos NSAID	COX-2 vagy h. NSAID+PPI
van CV kockázat (ASA szedő)	Naproxen+PPI	PPI+Naproxen vagy PPI+COX-2

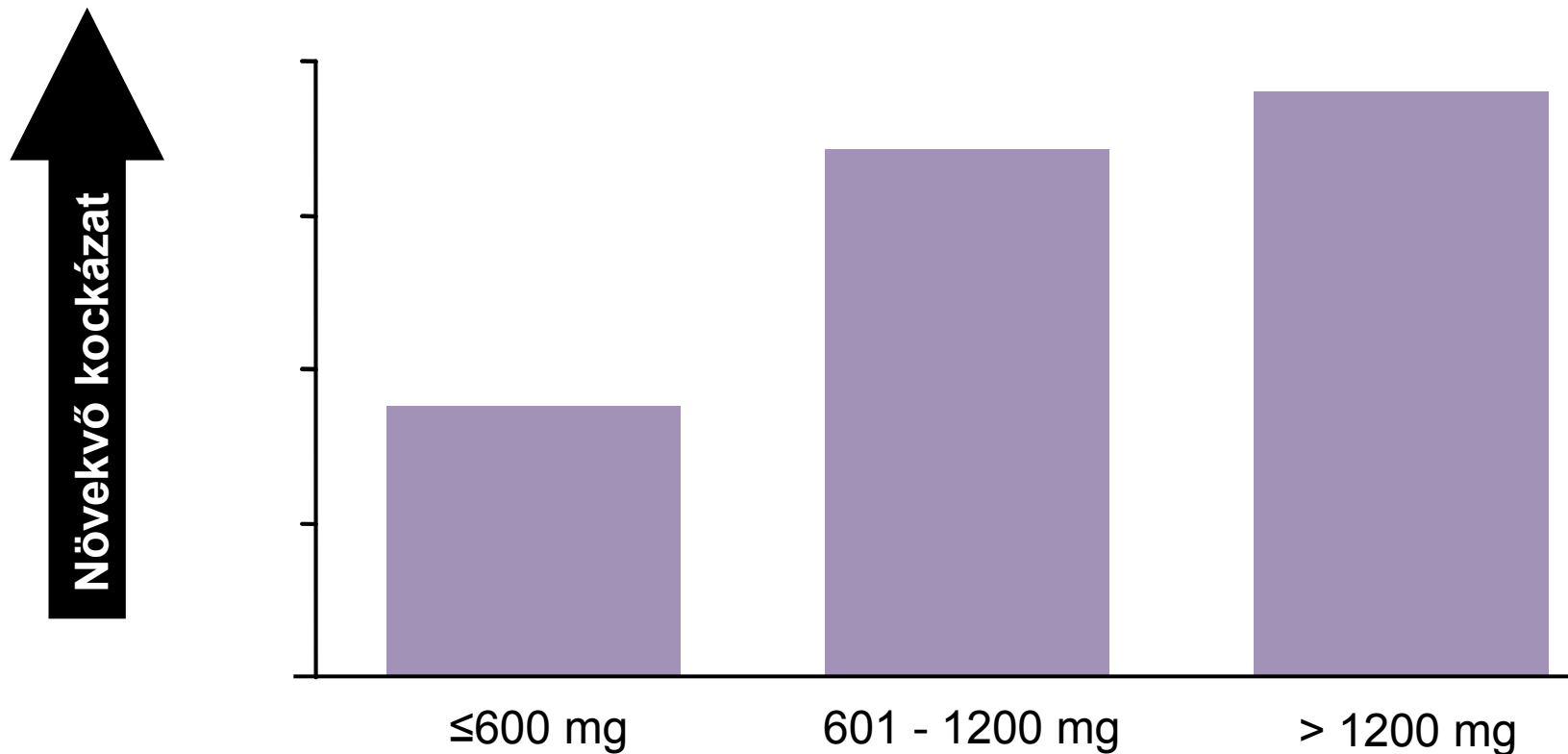
# A NEM-SZELEKTÍV NSAID-EK SZIGNIFIKÁNSAN NÖVELIK AZ ALSÓ GI TRAKTUS KÁROSODÁSÁT



Posztmortem vizsgálat: 743 beteg, 249 NSAID-et szedett

Allison M.C. et al.: *N Engl J Med* 1992;327:749-754.

# DÓZISFÜGGŐ GI VÉRZÉS RIZIKÓJA OTC IBUPROFEN ESETÉN

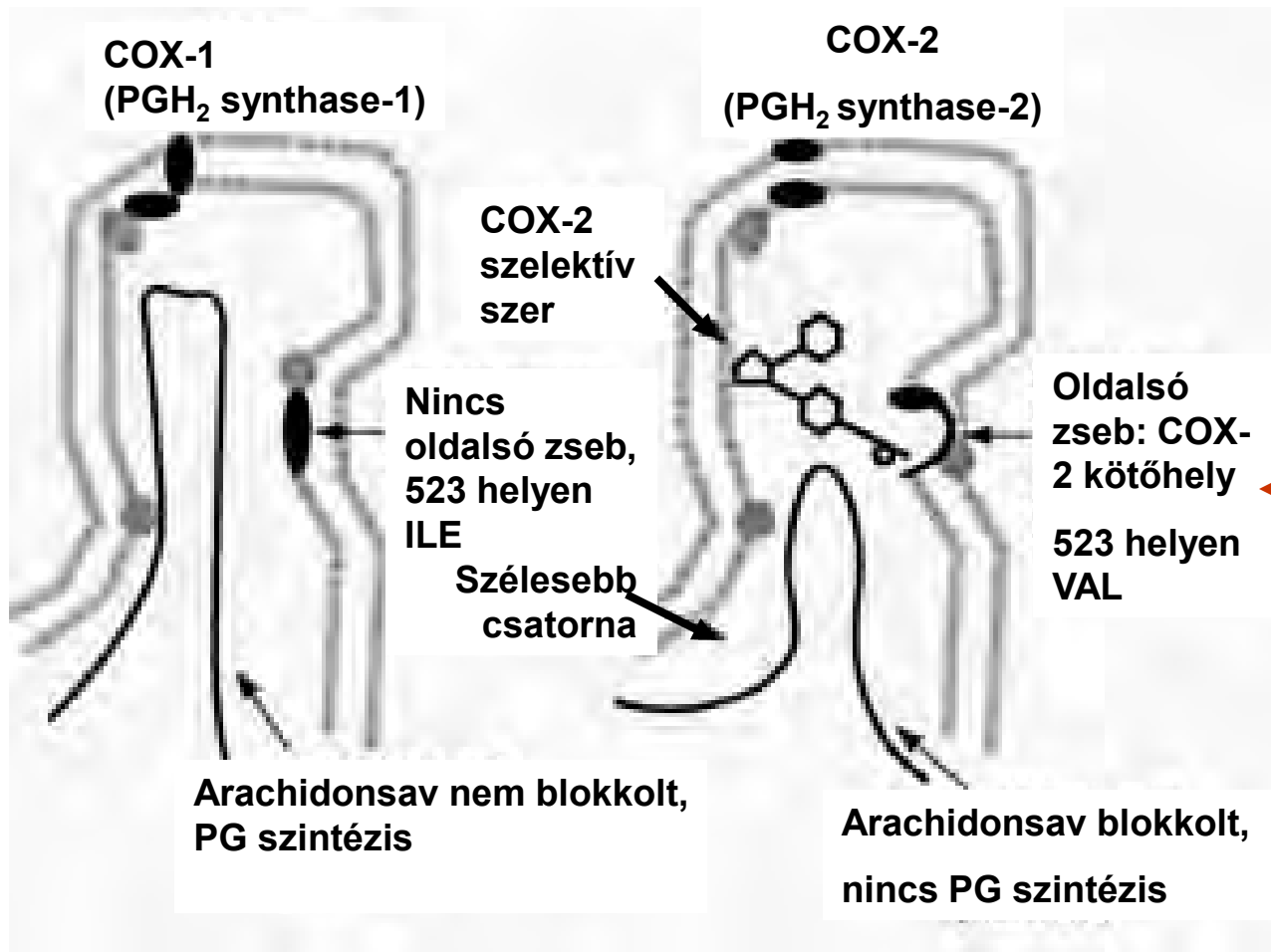


Eset-kontroll vizsgálat 627 beteg: **ASA III. OTC NSAID** esetén a rizikó **2-3x-ára** nőtt

OTC = over the counter; CI = konfidencia intervallum

Blot W.J., McLaughlin J.K.: *J Epidemiol Biostat* 2000;5:137-142.

# COX ENZIM IZOFORMOK



Coxibok

Kódoló gének, mRNS, mRNS-t kódoló gének különbözőek.

Aminosavösszetétel 60%-ban azonos

1976 3D1994

1990 Needleman

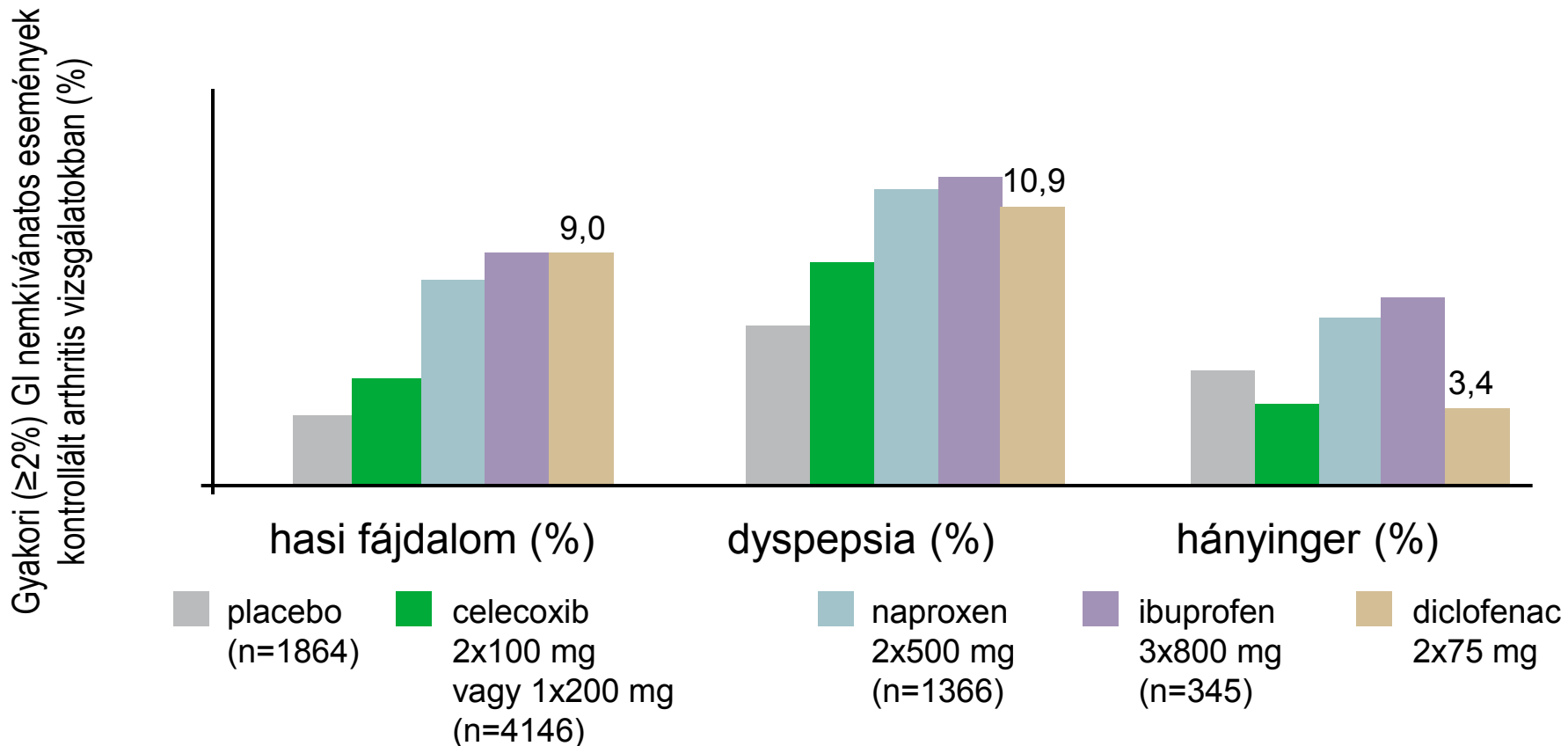
Cronstein B.N.: *Cleve Clin J Med* 2002;69:SI13-19.

# COX ENZIM IZOFORMOK

- COX-1 („the good guy”):
  - konstitutív
  - **elsődleges feladata a sejt normál működését biztosító PG-k szintézise** „house-keeping function”
  - Gyomornyálkahártya, vese, homeosztázis
- COX-2 („the bad guy”):
  - Indukálható (növekedési faktorok, endotoxin, citokinek)
  - Indukcióját a kortikoszteroidok gátolják
  - Az általa szintetizált PG-k részt vesznek a fájdalom és gyulladás patomechanizmusában
- COX-3 („the dark horse”):
  - **Később mutatták ki kutya agykéregben**
  - A COX-1 splice (hasítási) variánsa (az intron 1 retenciójával a mRNS-ben)
  - Acetaminophen, phenacetin és antipyrin gátolja – amelyek enyhe COX-1 és COX-2 gátlók – ezek fájdalom- és lázcsillapító hatását magyarázhatja



# CELECOXIB VS IBUPROFEN, DICLOFENAC ÉS NAPROXEN: HASI FÁJDALOM, DYSPEPSIA ÉS HÁNYINGER OA / RA-BEN



12 randomizált kontrollált klinikai vizsgálat: **8500 beteg: OA, RA és post op. Fájdalom**

3900 beteg min. 6 hónapig, 2300 1 évig

CELEBREX [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc.

# GASTROINTESTINALIS BIZTONSÁG ÉS CARDIOVASCULARIS RIZIKÓ

retrospektív populációs kohorsz vizsgálat

- 500 000  $\geq$ 65 éves beteg (rofecoxib, celecoxib, hagyományos NSAID-ek és acetaminophen)
- A celecoxib volt a legkevésbé toxikus AMI/GI eseményt tekintve aszpirinnel vagy anélkül
- Az AMI rizikója acetaminophen és celecoxib tekintetében hasonló volt, kivéve az OA betegeket ( $\uparrow$ )
- Aszpirint szedőknél naproxen: legkisebb AMI rizikó, de a legnagyobb GI kockázat, AMI/GI rizikó ~ celecoxib

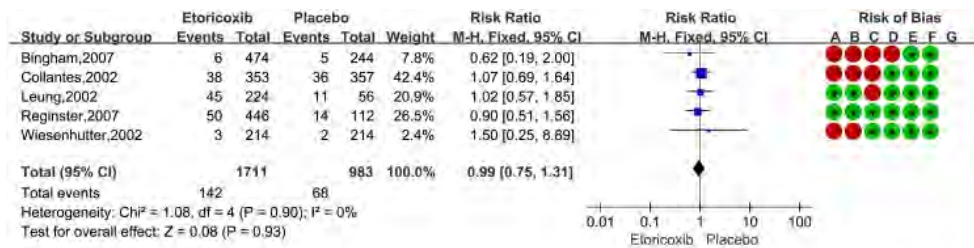
# ETORICOXIB



5-chloro-2-(6-methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)pyridine

# Gastrointestinalis biztonságosság

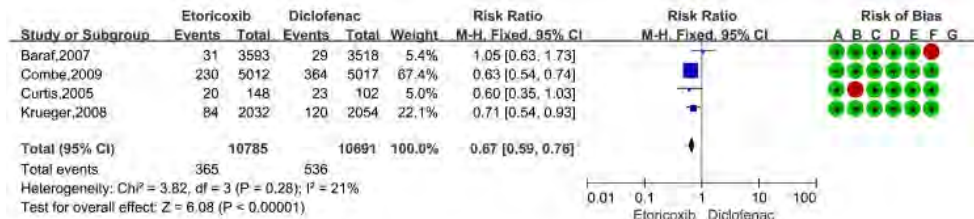
Etoricoxib vs. placebo:  $p=0.93$



## Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

## 2a. Estimates of rate ratios for etoricoxib compared with placebo



## Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

## 2b. Estimates of rate ratios for etoricoxib compared with diclofenac



## Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

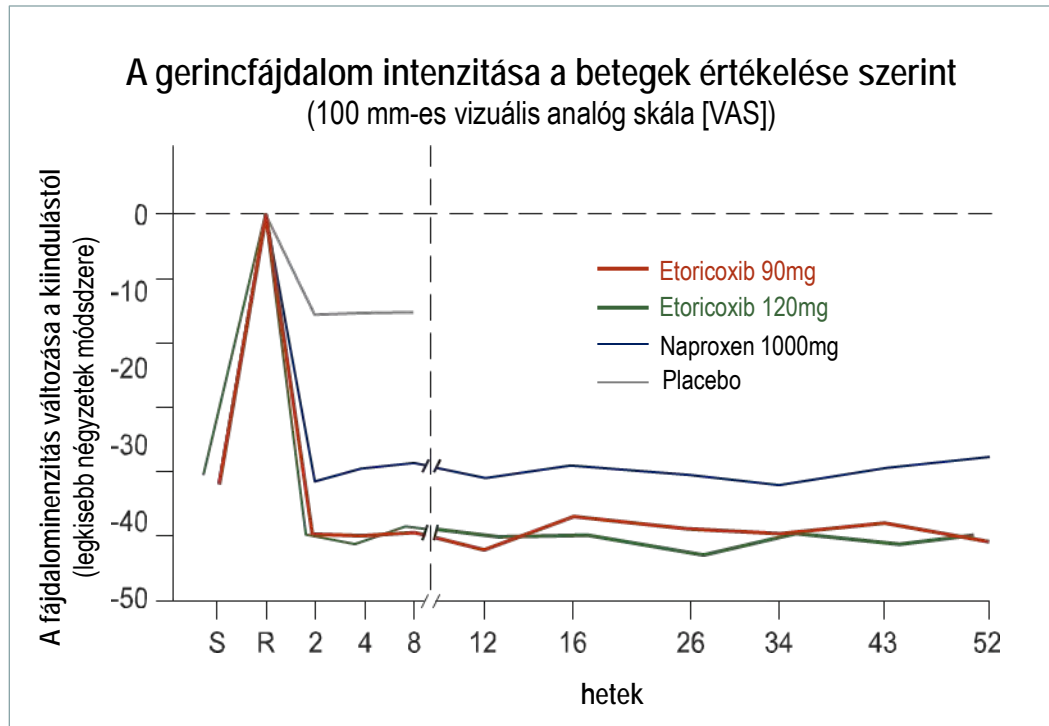
## 2c. Estimates of rate ratios for etoricoxib compared with naproxen

Etoricoxib vs. diclofenac:  $p < 0.00001$

Etoricoxib vs. naproxen:  $p < 0.00001$

Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H: Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. PLoS One. 2018 Jan 10;13(1):e0190798

# SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA



a betegek általános értékelése a betegségaktivitásról

D Van der Heijde, H.S.B. Baraf, C Ramos-Remus, et al: Evaluation of the Efficacy of Etoricoxib in Ankylosing Spondylitis Results of a Fifty-Two-Week, Randomized, Controlled Study. *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 52(4):1205–15.

# ARTHRITIS URICA

Az etoricoxib napi  $1 \times 120$  mg dózisban:

Akut köszvényben éppoly hatásosnak bizonyult, mint a diclofenac és az indometacin<sup>1,2</sup>

Jobban tolerálhatónak bizonyult a NSAID-oknál (pl. az indometacinnál és a diclofenacnál)<sup>2</sup>

Az etoricoxib kezelés hatására 8 nap után szignifikánsan nagyobb mértékben szűnik meg a bőrpír, mint indometacin alkalmazáskor.<sup>3</sup>

1. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al.: Arthritis & Rheumatism, 2004; 50(2): 598–606.

2. Zhang A, Zhang Y, Liu P, et al.: Clin Rheumatol 2016; 35(1): 151-8.

3. Brooks P, Kubler P.: Therapeutics and Clinical Risk Management 2006; 2(1): 45–57.

# ETORICOXIB VS DICLOFENAC

Rheumatology 2009;48:425–432  
Advance Access publication 17 February 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep005

## **Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study)**

**Bernard Combe<sup>1</sup>, Gary Swergold<sup>2</sup>, James McLay<sup>3</sup>, Timothy McCarthy<sup>4</sup>, Cristiano Zerbini<sup>5</sup>, Paul Emery<sup>6</sup>, Laurine Connors<sup>2</sup>, Amarjot Kaur<sup>2</sup>, Sean Curtis<sup>2</sup>, Loren Laine<sup>7</sup> and Christopher P. Cannon<sup>8</sup>**

---

**Konklúzió:** az etoricoxib ugyanolyan thrombotikus és cardiovascularis rizikóval rendelkezett, mint a 150 mg diclofenac, de jobb gastrointestinalis tolerálhatóság mellett.

# ETORICOXIB VS IBUPROFEN

[Am J Gastroenterol. 2003 Aug;98\(8\):1725-33.](#)

**The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events.**

[Hunt RH<sup>1</sup>, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B.](#)

Konklúzió: a 120 mg etoricoxib szedése mellett az endoszkópos fekélyek száma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint 2400 mg ibuprofen mellett. Etoricoxib szedése esetén az észlelt felső GI mellékhatások száma csak feleannyi volt, mint a nem szelektív NSAIDok szedése mellett.



Az etoricoxibot **NAPONTA EGYSZER** kell bevenni

Terápiás javallat	Ajánlott napi adag (maximális napi adag)
Arthrosis	30 mg (60 mg)
Rheumatoid arthritis	60 mg (90 mg)
Spondylitis ankylopoetica	
Posztoperatív fájdalom fogászati beavatkozás után*	90 mg
Akut arthritis urica**	120 mg

\* Legfeljebb 3 napig

\*\* Legfeljebb 8 napig

# ÜZENET



- Egyénre szabott gyógyszerválasztás
  - Kor, társbetegségek, gyógyszerinterakciók, compliance
- CV és GI, ill. egyéb rizikó mérlegelése
- Farmakokinetika átgondolása
  - Gyors ill. elhúzódó hatás, adagolás, gyógyszerforma
- Összmellékhatások figyelembe vétele
- NSAID kombinációk kerülése
- A lehető legkisebb dózisban, a lehető legrövidebb ideig adjuk

# ÜZENET

- Első generikum a COX-2 gátlók között
- Előnyei
  - Azonos hatékonyság
  - Tartós hatás
  - Kedvező mellékhatásprofil (össz-, GI, CV)
  - Betegségfüggő dozírozás
  - Laktózmentes
  - Napi egyszeri adagolás
  - 30x kiszerelés

