

ODL

Limakalvosuojälääkitys rutiini vai kriteerit?



Olli-Pekka Koivurova
Sisätautien ja gastroenterologian
erikoislääkäri
ODL KONSERNI

27.1.2011

ODL

Lääkkeiden kulutus 2009

- Tulehdus ja reumalääkkeet 84,3 DDD/1000 as/vrk
- Ibuprofeeni 47,7 DDD/ 1000 as/vrk
- Parasetamoli 23,4 DDD/1000 as/vrk lisäys 12%
- Opioidit 16,6 DDD/1000 as/vrk (Panacod 10,3 DDD/1000 as/vrk kasvoi 4%)
- ASA 101,1 DDD/1000 as/vrk
- Varfariini 13,2 DDD/1000 as/vrk
- Klopidoogreeli 3,7 DDD/1000 as/vrk
- PPI-lääkkeet 43,1 DDD/1000 as/vrk kasvua 10%
- H2-salpaajat 3,6 DDD/1000 as/vrk

1.2.2011 ODL KONSERNI

ODL

NSAID:n tärkeimmät haittavaikutukset

Kardiovaskulaarihaitat (1-4/1000 kv)
-Munuaishaitat(alle1%:ille)
-Gastrointestinaalikanavan haitat

1.2.2011 ODL KONSERNI

ODL

NSAID-lääkkeiden maha-suolikanavaan kohdistuva toksisuus

- NSAID-lääkkeisiin liittyviä maha-suolikanavan haittavaikutuksia ovat mm. oireeton limakalvovaurio, vatsakipu, dyspepsia ja vakavat maha-suolikanavan komplikaatiot, kuten sairaalahoitoa vaativat haavat ja verenvuodot¹.
- Endoskopiassa havaittavat haavat: 24 %:n ilmaantuvuus²
- Haavakomplikaatiot: 1–4 % vuodessa^{3,4}

1. Singh and Ramey, *J Rheumatol Suppl* 1998;25(51):8-16
2. Geis, et al, *J Rheumatol* 1991;18:11-14
3. Silverstein, et al, *Ann Intern Med* 1995;123:241-249
4. Paulus HE. *Arth Rheum* 1988;31:1450-1451

ODL KONSERNI

ODL

TULEHDUSKIPULÄÄKEKULKUS PATOFYSIOLOGIAA

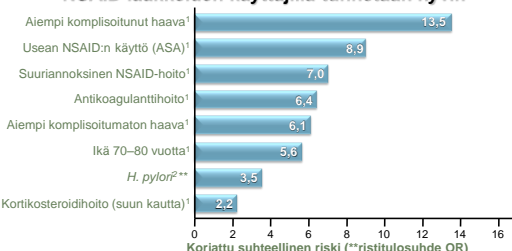
Multifaktoriaalinen, joista keskeisimmät

- Pintaepiteelin fysikokemiallinen vaurio
- 1.NSAID suoraan aiheuttaa epiteelivauriot ja indusoi mikrovasculaariset endoteelivauriot,
- 2.Limakalvon sytoprotektiivisten prostaglandiinien synteesin estyminen (COX-1) ja mucosa barrierin heikentyminen
- 3.Hydrofobisuuden heikkeneminen limakerroksessa (mucosa barrier)
- Trombosyyttien aggregaation estyminen

1.2.2011 ODL KONSERNI

ODL

Maha-suolikanavan yläosan komplikaatioiden riskitekijät* NSAID-lääkkeiden käyttäjillä tunnetaan hyvin



Riskitekijä	Korjattu suhteellinen riski (OR)
Aiempi komplisoitunut haava ¹	13,5
Usean NSAID:n käyttö (ASA) ¹	8,9
Suuriannoksinen NSAID-hoito ¹	7,0
Antikoagulanttahoito ¹	6,4
Aiempi komplisoitumaton haava ¹	6,1
Ikä 70–80 vuotta ¹	5,6
<i>H. pylori</i> **	3,5
Kortikosteroidihoito (suun kautta) ¹	2,2

*Riskitekijöiden samanaikaisen esiintymisen vaikutusta ei tunneta

1. Garcia Rodriguez LA, Jick H. *Lancet* 1994;343:769-772
2. Huang JO et al. *Lancet* 2002;359:14-22

ODL KONSERNI

ODL

NSAID-lääkkeisiin liittyvät maha-suolikanavan komplikaatiot

- NSAID-lääkkeisiin liittyvät maha-suolikanavan yläosan komplikaatiot
 - Tunnetaan hyvin¹
 - Tutkittu laajasti¹
- NSAID-lääkkeisiin liittyvät maha-suolikanavan alaosan komplikaatiot
 - Tunnetaan heikommin¹
 - Tietoa ei ole tarpeeksi¹
 - Ei ole tutkittu riittävästi¹

1. Laine L et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-767

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

Käypähoito 2009

TAULUKKO 5. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön mahdollisesti liittyviä suolivaurioita.

Ohutsuoli	Paksusuoli
Tulehduskipulääke-enteropatia	Epäspesifinen koliitti
Verenvuoto	Eosinofiilinen koliitti
Valkuaisvuoto	Pseudomembranoottinen koliitti
Puhkeama	Kollageenikoliitti
Kalvomaiset striktuurat	Epäspesifiset ulseraatiot, puhkeama, verenvuoto
	Aikaisemman koolonsairauden komplikaatio
	Divertikkelin puhkeama, -fisteli ja vuoto
	Kroonisten tulehdusellisten suolistosairauksien aktivoituminen

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

Suurentaako pieniannoksisen ASAn lisääminen hoitoon maha-suolikanavan verenvuotoriskiä?

- Suurentaa maha-suolikanavan yläosan verenvuotoriskiä NSAID-lääkkeiden käyttäjillä^{1,2}
- Heikentää COX-2:n estäjien maha-suolikanavaan kohdistuvaa hyötyä^{1,2}
- On yhteydessä peptisiin haavoihin ja maha-suolikanavan yläosan komplikaatioihin jo 75 mg:n annoksina³.
- Yksinään ilman NSAID käyttöä lisää haavariskiä
- Ei ole todettu tutkimuksissa eroa eri valmistemuotojen välillä (esim. enterotabletti)
- Yhden aivoverenkiertohäiriön estämiseksi tarvitaan 106 potilaan vuoden mittainen ASA-hoito, 248 :aa hoidettua kohti ilmaantuu yksi ruuansulatuskanavan verenvuoto
- AMI:n prim estossa (1% riski/v) NNT 554 eli vuotoja tulee 2:ksi tuossa määrässä

1. Silverstein et al. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
2. Singh et al. *Am J Med* 2006;119:255-266
3. Weil et al. *BMJ* 1995;310:827-830

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

Bifosfonaatit

- Reumapotilailla, jotka käyttivät NSAID-lääkkeitä oli ikä yli 60 v(OR2,58), tupakointi(OR 2,71) ja bifosfonaatit (OR 2,29)itsenäisiä riskitekijöitä peptiseen haavaan
- H2-salpaajan tai PPI-lääkitys vähensivät haavojen määrää (OR 0,29)
- 31%:lla bifosfonaatti+NSAID potilaista ulkus, ilman NSAID, mutta bifosfonaatti17%:lla
- PPI-lääkityksellä haavoja oli 5%:lla
- H2-salpaajilla haavoja oli 14%:lla
- Ilman suojalääkitystä 27%:lla

Miyake 2009
n:196

1.2.2011

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

SSRI-lääkitys

- SSRI-lääkitys lisää ruuansulatuskanavan vuotoriskiä OR 2,36
- NSAID ruuansulatuskanavan vuotoriski OR 3,16
- SSRI+NSAID yhdessä ruuansulatuskanavan vuotoriski OR 6,33
- NNH(number needed to harm) SSRI yksin 411/v
- NNH SSRI+NSAID yhdessä 106/v
- SSRI:llä trombosyyttien serotoniinimetabolian kautta tapahtuva funktion heikkeneminen
- Erot SSRI lääkkeiden välillä ?

Meta-analyysi
Loke 2008

1.2.2011

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

Glukokortikoidit+NSAID yhteiskäyttö

- Ulkusriski 4,4-kertainen ¹.
- Ulkusuutoriski 9,8-10,6-kertainen ^{1,ja 2}.
- Ulkus+ulkusuutoriski 12,7-kertainen ³.
- Kuolemanvaara 21,8-kertainen¹.
- Glukokortikoidien käyttö yksinään ilman NSAID-lääkitystä ei katsota aiheuttavan GI-vuotoriskiä

1.Piper 1991
2.Nielsen 2001
3.Hernandez-Diaz 2001

1.2.2011

ODL KONSERNI
www.odl.fi

ODL

Muut lääkkeet

- Spironolaktoni voi lisätä suolistovuodon ja peptisen haavan riskiä 2,7 kertaiseksi ¹.
- Kalsiumsalpaajista epäilyjä ristiriitaisia tutkimustuloksia
- Statiinit jopa voivat suojata ulkuksilta (OR 0,68)².

1. Verhamme 2006
2. Atar 2006

1.2.2011 **ODL KONSERNI**

ODL

Limakalvosuoja strategiat kipulääkityspotilailla

1. Käytetään muita kuin NSAID tai COX-2 lääkityksiä jos mahdollista
2. Käytetään NSAID mahdollisimman vähän haittaavaa NSAID vaihtoehtoa, pientä annosta, lyhytvaikutteista ja mahdollisimman lyhyen aikaan
3. Käytetään COX-2 lääkitystä, jos ei merkittävää kardiovaskulaaririskiä
4. Helikobakteerin häätöhoito
5. Käytetään NSAID tai COX-2 lääkityksen kanssa suojalääkitystä

1.2.2011 **ODL KONSERNI**

ODL

Maha-suolikanavan yläosan verenvuodon suhteellinen riski (RR) ja 95 %:n luottamusväli (CI) eräiden NSAID-lääkkeiden kohdalla

NSAID	Korjattu ehdollinen RR (CI 95 %)
<i>Ei lääkettä</i>	<i>Vertailukohta</i>
Celecoxib	1,0 (0,4–2,1)
Diklofenaakki	3,1 (2,3–4,2)
Ibuprofeeni	4,1 (3,1–5,3)
Naprokseeni	7,3 (4,7–11,4)
Lomoksikaami	7,7 (2,4–24,4)
Ketoprofeeni	8,6 (2,5–29,2)
Indometaasiini	9,0 (3,9–20,7)
Meloksikaami	9,8 (4,0–23,8)
Piroksikaami	12,6 (7,8–20,3)
Ketorolaakki	14,4 (5,2–39,9)

Pieni
Suuri

1. Lanas A et al. Gur 2006;55:1731–1738 **ODL KONSERNI**

ODL

NSAID ja Helikobakteeri

- Ovat itsenäisiä toisistaan riippumattomia riskitekijöitä
- NSAID-hoidon aikana annetussa HP:n häätöhoitossa meta-analyseissa ulkuksen sai häätöhoiton saaneista 7,4% ja lumehoidon saaneista 13,3% ¹.
- Hyöty oli niillä, jotka saivat NSAID-hoitoa ensimmäistä kertaa ¹.
- Jatkuvaa haponestolääkitystä saaneet potilaat eivät saaneet ulkuksia ¹.
- Helikobakteeriposiitiivisen NSAID käyttäjän riski saada ulkus on 60-kertainen vrt ilman helikobakteeria ².
- Riski myös saada komplisoitu haava on suurempi ².

1.2.2011 **ODL KONSERNI**
1. Vergara 2005
2. Huang 2002

ODL

NSAID +misoprostoli

- Reumaatikoilla 6kk misoprostoli 200ugx4vrs plasebo -GI-komplikaatioita 40% vähemmän ¹.
- 3kk NSAID+misoprostoli -Vatsahaavariski laski 74%, duodenaaliulkusriski 53%².
- Epäselektiivinen NSAID+ misoprostoli
 - vähemmän oireisia ulkuksia (OR 0,36, CI 0,2-0,7)
 - vähemmän vakavia GI-haittoja (OR 0,57 CI 0,4-0,9)
 - vähemmän endoskooppisesti todettuja ulkuksia (OR 0,33, CI 0,3-0,4)³

Misoprostolin käyttöön liittyy ripulia yli 25%:lla ja lääkettä pitää ottaa x4/vrk

1. Silverstein 1995
2. Rostom 2004
3. Hooper 2004

1.2.2011 **ODL KONSERNI**

ODL

NSAID+H2-salpaajat

- Ulkusten estohoidossa joudutaan käyttämään tupla-annosta
- Teho huonompi kuin PPI:llä sekä misoprostolilla
- Kaksi kertaa pv:ssä annostellaan
- Interaktioriski suurempi
- Kun PPI-lääkkeitä ei voi käyttää (esim. Klopidoogreeli potilailla)

1.2.2011 **ODL KONSERNI**

ODL

NSAID+PPI

- Teho hyvin dokumentoitu ylä-gi-kanavassa
- Teho ala-gi-kanavassa??
- Ulkusten lyhyt ja pitkäaikaisessa estohoidossa NNT 3¹.
- Kerran päivässä annostelu
- Tehokkain estovaikutus parempi kun misoprostoli tai H2-salpaaja
- Tehokkaampi kuin helikobakteerin häätöhoito
- NNT 14 yksi oireinen ulkus kun epäselektiivinen NSAID².
- Usein myös oireettomia

1. Pilotto 2004
2. Hooper 2004

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi

ODL

Pitkäaikaisen PPI-hoidon haittavaikutukset

- Suolistoinfektioitten lisääntyminen (mm. Clostridium)?
- Community acquired pneumonia?
- B-12 vitamiinin imeytyminen heikentynyt lyhyessä hoidossa, pitkäaikaishoito ei näytä?
- Yli 1v ajan PPI:tä käyttävillä iäkkäillä potilailla enemmän lonkkamurtumia, sattuma? Mekanismi?
- PPI voi vähentää kalsiumin imeytymistä,osteoklastien inhibointi?
- CYP450 metabolia CYP2C19 kautta, vaikutus?
- Pääosin epäilyjen asteella, turvallisiksi todettu Pilotto 2010

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi

ODL

Limakalvosuoja: Rutiini

- PPI :n epäiltyjen haittavaikutusten realisoituminen
- Polyfarmasia
- Interaktiot polyfarmasiassa
- Kustannukset lisäänty
- Tehokas tapa suojata limakalvoa etenkin vanhoilla ihmisillä
- Näyttö limakalvon suojasta menetelmällä hyvä

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi

ODL

Limakalvosuoja: harkinta tarvittaessa

- Kohdistettu suoja suuren riskin potilaille
- Suurin hyöty saavutetaan, mutta kuinka paljon potentiaalisista hyötyvistä jää hoitamatta
- Sivuvaikutukset populaatiotasolla vähemmän
- Vähemmän polyfarmasiaa
- Vähemmän potentiaalisia interaktiota
- Vähemmän kustannuksia
- Kustannushyöty?

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi

ODL

Miten sitten?

- Rutiini kohtalaisen GI-riskin omaaville
 - Aiempi komplisoitunut haava
 - NSAID:n lisäksi muu riskiä lisäävä lääkytys (ASA, SSRI, glukokortikoidi, muu verenhiyytymisen estäjä
 - yli 2 riskitekijää
- Muilla harkinta

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi

ODL

Käypähoito 2009

TAULUKKO 7. Tulehduskipulääkkeen valinta potilaan riskitekijöiden mukaan.

	Ulkusvuotoriski		
	Pieni	Kohtalainen ¹	Suuri ²
Pieni verenkierto- oimistuksen sairauksen riski	Epäselektiivinen tu- lehduskipulääke	Epäselektiivinen tulehdus- kipulääke + PPI (tai misoprostoli)	Anaageetti valitaan muista lääkeryhmistä
Verenkierto- oimistuksen sairaus tai niiden riski- tekijöitä ³	Naprokseeni ⁴	Jos tulehduskipulääke on välttämätön, naprok- seeni + PPI	Anaageetti valitaan muista lääkeryhmistä ASAn käytön yhteydessä myös PPI
	COX-2-selektiiviset ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla sairaus Käyttö on rajoitettu potilailla, joilla riskitekijöitä		

¹Potilailla on jokin seuraavista riskitekijöistä, mutta ei ulkusvuotoa: ikä yli 65 vuotta, aikaisemmin sairastettu ulkus, glukokortikoidihoito, antikoagulaatiohoito, SSRI-lääkytys, useamman kuin yhden tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö (huom. ASA), suuri päivittäinen tulehduskipulääkeannos.

²Potilailla on ollut tulehduskipulääkitykseen liittynyt ruoansulatuskanavan verenvuoto tai potilaalla on useita ulkusvuodon riskitekijöitä.

³COX-2-painotteiset ovat meloksiskaami ja etodolaakki ja COX-2-selektiivisiä selekoksiibi ja etorikoksiibi.

⁴Kohennut verenvainne, suuri kolesteroliarvo, diabetes, tupakointi.

⁵Suojaksi PPI (protonipumpun estäjä), jos potilas käyttää myös ASAA.

1.2.2011 **ODL**KONSERNI www.odl.fi