Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Gastrointestinal Sistem (GİS)

Dr.Ömer ŞENTÜRK

1. NSAİİ'lar ağrı ve inflamasyonun kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır
2. NSAİİ'ların etki mekanizmaları
3. NSAİİ'lar peptik ülserasyon ve üst Gİ komplikasyon için risk taşır
4. NSAİİ kullananlarda üst Gİ komplikasyonlar için risk faktörleri
5. COX-2 selektif NSAİİ'lar da klinik problemlere neden olurlar
6. NSAİİ'lar, dispepsi ve üst Gİ semptomlar
7. NSAİİ kullanımına bağlı ortaya çıkan Gİ yan etkilerde gastrik asid esas role sahiptir
8. NSAİİ'lara bağlı Gİ yan etkilerin tedavisi

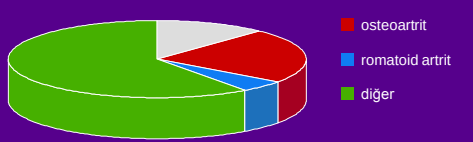
1. NSAİİ'lar ağrı ve inflamasyonun kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır

NSAİİ'lar ağrı ve inflamasyonun kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır

- Dünya üzerinde her gün yaklaşık 30 milyon insan NSAİİ'lardan yararlanır
- Her yıl yaklaşık 500 milyon reçete yazılır
- ≥65 yaş şahısların %10–20 şu anda veya çok kısa bir süre önce NSAİİ reçetesi yazdırmıştır
- NSAİİ kullanımı atmaktadır, neden ?
  - popülasyon giderek yaşlanmaktadır
  - trombotik hastalıkların önlenmesi için daha yaygın olarak aspirin kullanılmaktadır
  - hekimler yazmaksızın ilaçlar alınabilmektedir

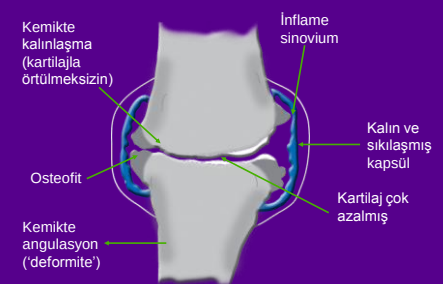
Griffin 1998; Singh et al 1996

NSAİİ kullanımının major endikasyonları



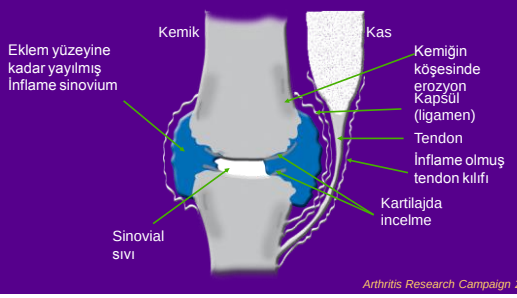
Hawkey et al 2000

Osteoartritte eklemdeki koruyucu kartilaj yıpranmış, aşınmış,zedelenmiştir



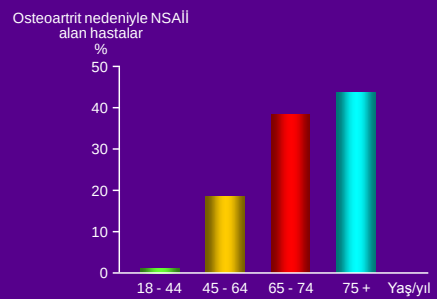
Arthritis Research Campaign 2002a

Romatoid artrit inflamatuvar bir durumdur



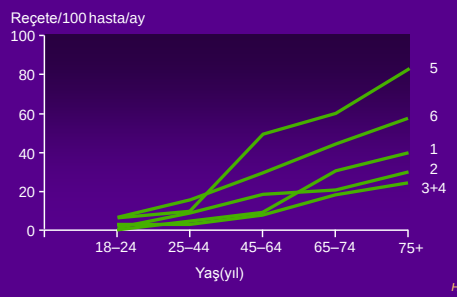
Arthritis Research Campaign 2002b

Birçok yaşlı hasta osteoartrit nedeniyle NSAİİ kullanır



Hawkey et al 2000

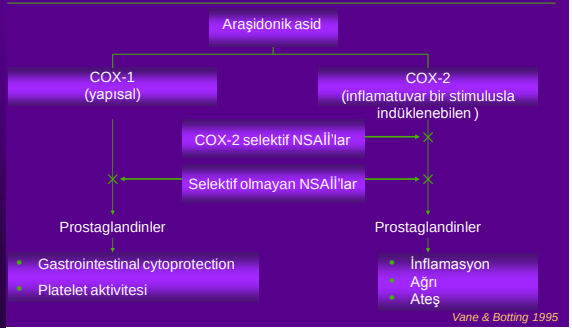
NSAİİ kullanımı yaşla beraber artar



Hawkey et al 2000

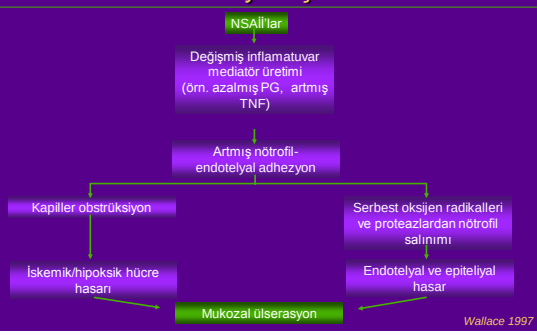
2. NSAİİ'ların etki mekanizmaları

NSAİİ'lar COX enzimini (iki formda olan) inhibe ederler



Vane & Botting 1995

NSAİİ'ların sistemik etkileri gastrik mukozal hasara yol açabilir



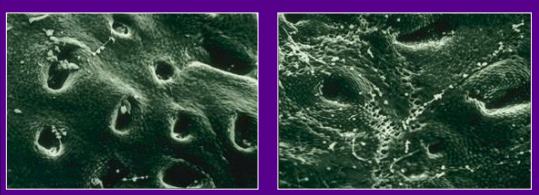
Wallace 1997

3. NSAİİ'lar peptik ülserasyon ve üst Gİ komplikasyon için risk taşır

NSAİİ'lar ciddi üst GİS yan etkilerle birliktedir

- Klasik NSAİİ'lar tümüyle bildirilen ilaç yan etkilerinin yaklaşık % 20–25'den sorumludur
  Hazleman 1989; Wolfe et al 1986
- NSAİİ alan hastaların %15–40'ında üst GİS semptomları ortaya çıkar
  Hirschowitz 1994; Langman et al 1999; Silverstein et al 2000; Singh et al 1996
- Klasik bir NSAİİ her bir dozundan sonra hastaların büyük bir kısmında gastrik erozyonlar, kronik olarak bu ilaçları alanların %10–25'inde ise peptik ülser gelişir
  Brown & Yeomans 1999; Elliott et al 1994; Laine 1996

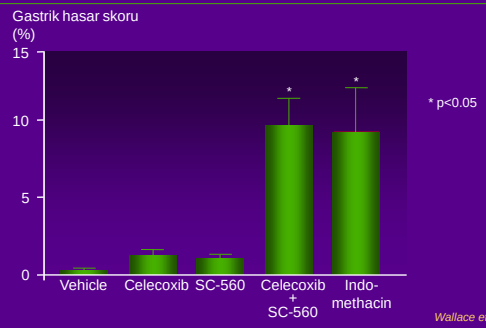
NSAİİ'lar gastroduodenal lezyonlara neden olabilirler



NSAİİ gastrik mukozada hasara neden olabilir.
"Scanning electron micrograph" de normal gastrik mukoza (sol) ve aspirin alımından 16 dk sonra mukozal yüzey (sağ).

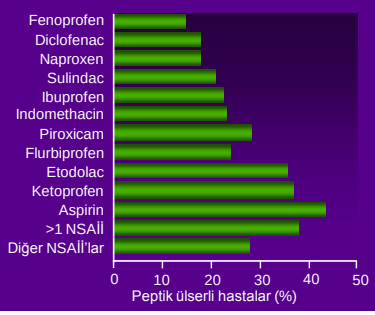
Baskin et al 1976

Gastrik mukozal hasar için hem COX-1 ve hem de COX-2 inhibisyonuna gerek vardır



Wallace et al 2000

NSAİİ'larla tedavi esnasında peptik ülserasyon sıklığı artmıştır

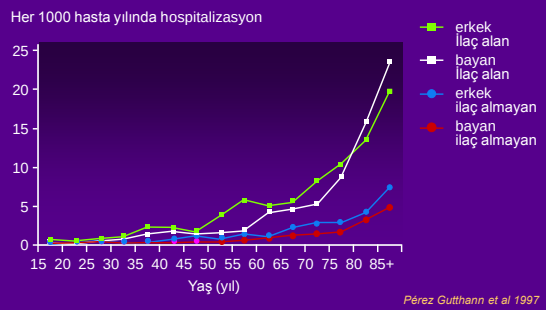


Cheatum et al 1999

NSAİİ'lar ciddi üst GİS komplikasyonları, hospitalizasyon ve mortalite ile beraberdir

- Peptik ülserle ilgili ölümlerin %80'i klasik NSAİİ kullanıcılarında oluşur
  Armstrong & Blower 1987
- NSAİİ ile birlikte olan peptik ülserlerin %50–60'ında klinik öncesinde sessizdir (direkt ilk komplikasyon olarak mg)
  Singh 1998
- Her yıl klasik NSAİİ kullananların %1-4'ünde potansiyel olarak hayatı tehdit eden üst GİS komplikasyonları gelişir
  Singh 1998
- ABD'de NSAİİ'lar yıllık 107 000 hospitalizasyon ve 16 500 ölümden sorumludur
  Singh 1998; Wolfe et al 1999

NSAİİ kullanımına bağlı komplikasyonlar nedeniyle hospitalizasyon özellikle yaşlılarda problem oluşturur



Pérez Gutthann et al 1997

NSAİİ'larla birlikte olan ölümler : "sessiz epidemi"

*1997 verisi

Wolfe et al 1999

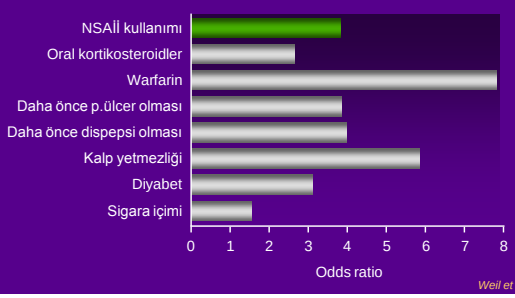
NSAİİ kullanımına bağlı ortaya çıkan üst Gİ yan etkiler tıbbi maliyetlerde ciddi artışlara neden olur

- 65 yaş ve üzeri hastalarda NSAİİ'lara bağlı üst GİS yan etkiler nedeniyle her hastaya yıllık ilave olMedical care of NSAID-associated upper GI side-effects results in an average excess annual cost of US$57 per patient aged 65 years or older.
- NSAİİ'la ilişkili tıbbi harcamalar NSAİİ'ın dozuna paralel olarak artar
- ABD'de NSAİİ'la ilişkili üst GİS komplikasyonlarının tıbbi bakımı için yıllık harcama >2 milyar $

Singh & Triadafilopoulos 1999; Smalley et al 1996

4. NSAİİ kullananlarda üst Gİ komplikasyonlar için risk faktörleri

Peptik ülser kanaması için ciddi risk faktörleri



Weil et al 2000

NSAİİ'larla birlikte görülen üst Gİ komplikasyonlarda risk faktörleri

Hasta ile ilişkili faktörler

- Yaş >60 yıl
- Ülser hastalığı/üst Gİ komplikasyon öyküsü

İlaçla ilgili faktörler

- Rölatif olarak daha toksik NSAİİ kullanımı
- Yüksek doz NSAİİ alımı (veya iki NSAİİ'ın birlikte alınması)
- Birlikte antikoagülan kullanımı
- Birlikte kortikosteroid kullanımı

Muhtemel (kesin olmayan) risk faktörleri

- NSAİİ ile tedavi süresi
- Bayan cinsiyet
- Altta romatizmal hast.olması
- Kardiovasküler hastalık
- *H. pylori* enfeksiyonu
- Sigara
- Alkol
- Dispepsi

Hawkey & Lanas 2001; Seager & Hawkey 2001

Yaş ve sigara

...sigara içenler ve ileri yaş hastalarda gastrik ve duodenal prostoglandin düzeyleri ciddi oranda azalmıştır....

Byron Cryer,Edward Lee,Mark Feldman
Ann Intern Med 1992 ; 116 : 636-40

Peptik ülser öyküsü

NSAİİ alan 8843 RA'li hasta grubu üzerinde misoprostolle yapılan plasebo kontrollu çalışmada:

-Misoprostol kullanımı risk oranını %26.6

-Peptik ülser öyküsü olanlarda %52.4

-Gİ kanama öyküsü olanlarda %50 oranında riski azaltmıştır...

Simon LS,et al. Fam Med 1996;;28:204-10

Birlikte Steroid Kullanımı

- Aynı anda steroid alıyorsa 4.4
- 1-60 gün önce almışsa 2.0
- 60 günden önce kullanmışsa 1.1

(Peptik ülser hast.için relatif risk oranları)

Piper MJ, et al. Ann Intern Med 1991;114:735-40

	Olgu (n=1457)	Kontrol (n=10000)	Düzeltilmiş risk (95%CI)
NSAİİ maruz kalma			
Kullanmıyor	1106	9083	1.0
Kullanıyor	241	365	4.7 (3.8-5.7)
Tek	194	318	4.1 (3.3-5.1)
Birden fazla	47	47	**9.0** (5.7-14.2)
Yeni kesmiş	44	169	1.9 (1.3-2.8)
Eskiden kullanmış	66	383	1.4 (1.0-1.8)
Yaş (yıl)			
25-49	374	5561	1.0
50-59	250	1740	1.6 (1.4-2.0)
60-69	376	1630	3.1 (2.5-3.7)
70-80	457	1069	**5.6** (4.6-6.9)
Cins			
Erkek	958	5005	1.0
Kadin	499	4995	0.5 (0.4-0.5)

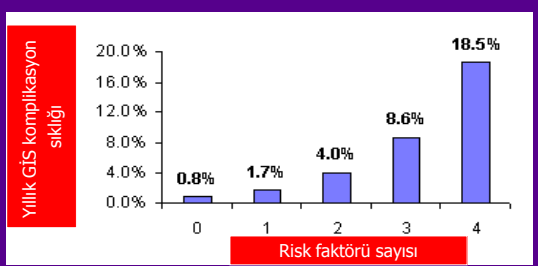
	Olgu (n=1457)	Kontrol (n=10000)	Düzeltilmiş risk (95%CI)
Ülser hikayesi			
Yok	862	9017	1.0
Dispepsi	147	445	2.9 (2.4-3.6)
Komplikasyonsuz ülser	278	433	**6.1** (5.1-7.3)
Komplike ülser	170	105	**13.5** (10.3-17.7)
Diğer ilaç kullanımı			
Oral kortikosteroidler	38	64	**2.2** (1.4-3.5)
Antikoagülanlar	19	13	**6.4** (2.8-14.6)

Tablo. Çeşitli risk faktörleri ile birlikte üst GİS kanamasının rölatif riskleri

Rodrguez LAG,et al. Lancet 1994;343:769-72

NSAİİ'lar ile birlikte olan risk faktörleri

1.>75 yaş
3.Gİ kanama öyküsü
2.Peptik ülser öyküsü
4.Kalp hast.öyküsü



NSAİİ ve kullanılan dozun etkisi

...aspirin gastric PG inhibisyonu için gerekli eşik değer dozun altındaki dozlarda dahi (örn 10 mg/gün) (herhangi bir gastrik mukozal hasara yol açmadan) kısa süreli kullanımlarda (1 hafta) serum TXB2 düzeylerini anlamlı derecede azaltabilir...

Lee M, Cryer B, Feldman M

Ann Intern Med 1994;120:184-89

NSAİİ ve doz…

...uzun süreli kullanımda çok düşük dozlardaki aspirin (10 mg/ gün) dahi serum TXA2 düzeylerinde submaximal supresyon yaparken ciddi gastrointestinal hasarlar oluşturur...

"...we were unable to find a daily dose of orally adminimistered aspirin that significantly supressed serum TXB2 levels without significantly decreasing gastric PG levels or causing gastric mucosal injury..."

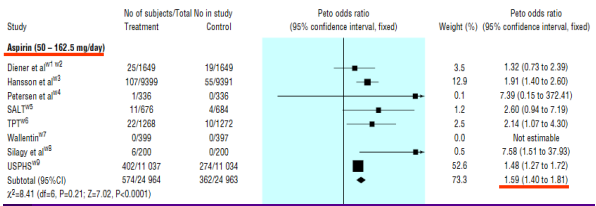
Cryer B,Feldman M. Gastroenterology 1999;117:17-25

- C-V olayların önlenmesi amacıyla düşük doz aspirin kullanan hastalarda da gastrointestinal hasar ve komplikasyonların sıklığı artmıştır :
  - 75mg aspirin alanlarda üst gi olay OR 2.3
  - 150mg " " " 3.2
  - 300mg " " " 3.9

  Weil J.Br Med J 1995
- Randomize kontrollü 24 çalışmanın metaanalizinde <163mg/gün aspirin alan hastalarda gastrointestinal kanama için odds ratio 1.59

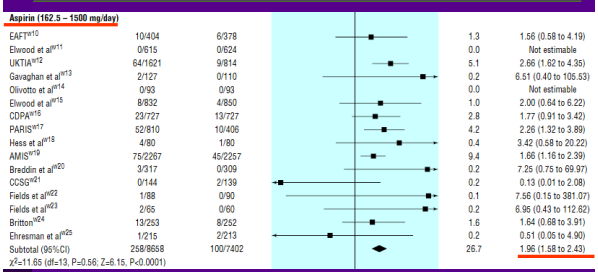
  Derry S.Br Med J 2000
- 75-325 mg/gün arasında düşük doz aspirin alan hastalarda ülser prevalansı (>3mm lezyonun derinliği) %11 (H.pilori enfeksiyonu ve yaş ülser için predictive)

  Yeomans N.Gastroenterology 2002



Derry S.Br Med J 2000

>162.5mg/gün aspirin alanlarda ise gastrointestinal kanama için OR 1.96



Derry S.Br Med J 2000

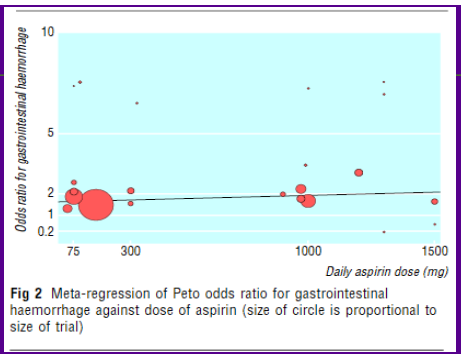


Fig 2 Meta-regression of Peto odds ratio for gastrointestinal haemorrhage against dose of aspirin (size of circle is proportional to size of trial)

Derry S.Br Med J 2000

- Düşük doz aspirin ile birlikte NSAİİ alımı gastro-intestinal kanama riskini arttırır (%2.6 & %5.6)

Low-Dose Aspirin

Sex and Age (yr) of Cohort Members	Total, Any Current Use				Aspirin Only			Aspirin and Other NSAIDs			Aspirin and Other Drugs		
	Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	SIR	95% CI	Obs	SIR	95% CI	Obs	SIR	95% CI
Both sexes	308	99.8	3.1	2.8–3.4	207	2.6	2.2–2.9	80	5.6	4.4–7.0	21	4.7	2.9–7.2
Women (yr)	143	45.1	3.2	2.7–3.7	82	2.3	1.8–2.9	52	6.9	5.2–9.1	9	4.6	2.1–8.7
16–59	1	0.8	1.3	0.0–7.0	1	1.5	0.0–8.5	0			0		
60–69	17	3.4	5.0	2.9–8.1	7	2.5	1.0–5.2	8	17.9	7.7–35.2	2	15.0	1.7–53.1
70+	125	41.0	3.1	2.5–3.6	74	2.3	1.8–2.9	44	6.3	4.6–8.5	7	3.9	1.5–8.0
Men (yr)	165	54.7	3.0	2.6–3.5	125	2.8	2.3–3.3	28	4.1	2.7–6.0	12	4.9	2.5–8.5
16–59	8	2.6	3.1	1.3–6.0	7	3.1	1.3–6.4	1	3.5	0.0–19.6	0		
60–69	28	7.8	3.6	2.4–5.2	24	3.6	2.3–5.3	2	2.6	0.3–9.5	2	7.0	0.8–25.1
70+	129	44.3	2.9	2.4–3.5	94	2.6	2.1–3.2	25	4.4	2.8–6.4	10	4.8	2.3–8.8

Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

- Enterik kaplı düşük doz aspirin ile kaplı olmayanın gastrointestinal kanama riski AYNI (%2.6 & %2.6)
  Enterik kaplama riski azaltmıyor !

Type of Tablet	Obs	Exp	SIR	95% CI
Coated aspirin				
Both sexes	38	14.9	2.6	1.8–3.5
Women	15	6.5	2.3	1.3–3.8
Men	23	8.4	2.8	1.7–4.1
Noncoated aspirin				
Both sexes	169	66.2	2.6	2.2–3.0
Women	67	29.1	2.3	1.8–2.9
Men	102	37.0	2.8	2.2–3.3

Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

Aspirin üst Gİ risk taşır (düşük doz, enterik kaplı veya buffered formülasyon şeklinde dahi olsa)

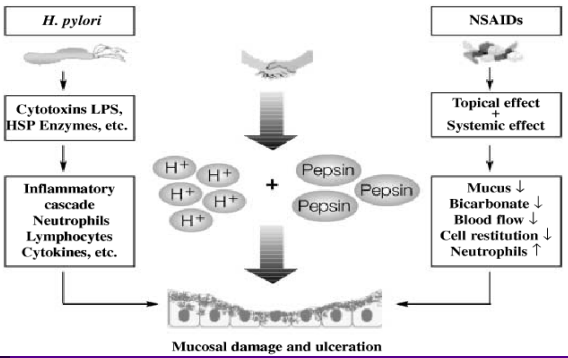
Garcia Rodriguez et al 2001

NSAİİ & H.pilori enfeksiyonu

H. pylori eradikasyonu – NSAİİ ile birlikte olan yan etkileri azaltıyor mu?

H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar peptik ülser hastalığının yaklaşık %90'ından sorumlu
- NSAİİ'lar hem topikal ve hem de sistemik etkileri (prostanoid inhibisyonu ve NO üzerinden sağlanan nötrofillerin mikrovasküler alanda toplanması bunun sonucu iskeminin oluşması) sonucu mukozal hasar yaparlar
- H.pilori enfeksiyonu sitokinler, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ile mukozada inflamatuvar cevap oluşturur
- Böylece H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar arasında mukozal hasar oluşumunda aditif (sinerjistik) bir etkileşim sözkonusudur



H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ayrıca aspirine olan mukozal adaptasyonu bozar, H.pilori eradikasyonu ile bu durum düzeltilir
- Esasen H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'ların ülser ve ülser komplikasyonu oluşturmadaki etkileri (birbirleri üzerinden) kısmen de olsa tartışmalıdır
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar artmıştır

    Heresbach D.Gut 1992 *Santucci L.Dig Dis Sci 1995*
    Hui E.J Am Geriatr Soc 1996 *Chan FKL. Lancet 1997*
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar değişmemiş, hatta azalmıştır

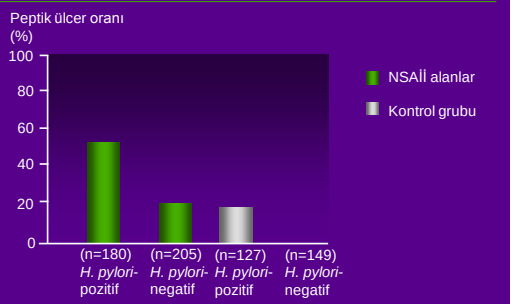
    Graham DY.Gastroenterology 1991 *Lanza FL. Am J Gast 1991*
    Loeb DS. Gastroenterology 1992 *Goggin PM. Gut 1993*

H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

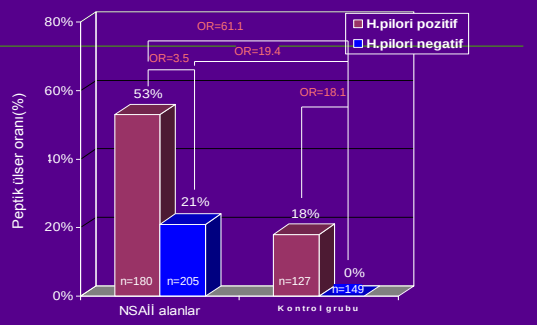
- NSAİİ kullanan 1625 hasta (16 çalışmanın metaanalizi) Hp pozitifliği ve peptik ülser açısından değerlendirildiğinde;
  - Hp pozitiflerde saptanan peptik ülser oranı %41.7
  - Hp negatiflerde saptanan peptik ülser oranı %25.9
- 5 kontrollü çalışmada Hp durumundan bağımsız olarak NSAİİ alanlarda p.ülser %35.8, kontrol grubunda %8.3
- Hp ile enfekte ve NSAİİ alanların Hp ile enfekte olmayan ve NSAİİ kullanmayanlarla karşılaştırılmasında bu grupta p.ülser riski 61.1 kat artmıştır (Bkz.grafik)

Huang JQ. Lancet 2002

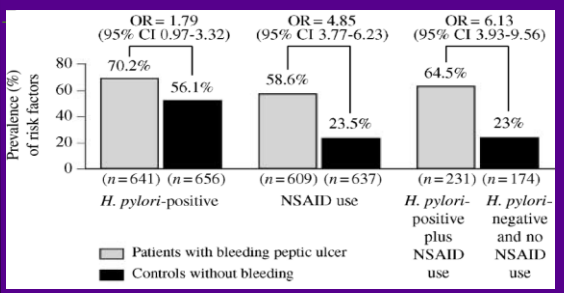
H. pylori infeksiyonu ve NSAİİ kullanımı p.ülser hastalığı ve ülser kanama riskini sinerjistik olarak artırır



Huang et al 2002



Huang JQ. Lancet 2002



Huang JQ. Lancet 2002

H.pilori enfeksiyonu ve düşük doz aspirin

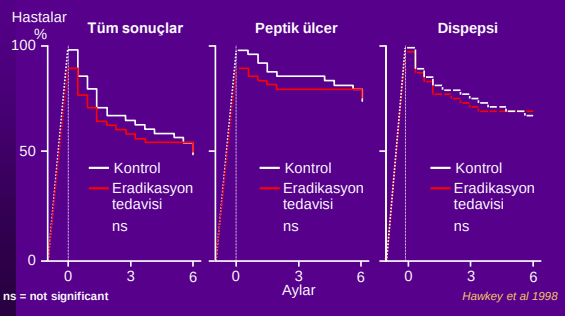
Lanas A.Aliment Pharmacol Ther 2002

- H.pilori enfeksiyonu düşük doz aspirin alanlarda gastrointestinal kanama için bağımsız risk faktörüdür (OR 4.7 , 95% CI:2.0-10.9)
- Antisekretuvar tedavi etkili bir koruyuculuk sağlar (OR 0.10 , 95% CI:0.02-0.31)

Table 3. Adjusted odds ratios (OR) of bleeding peptic ulcers among low-dose aspirin users with potential risk factors

Risk factor	Adjusted OR (95% CI)
H. pylori infection	4.69 (2.02–10.91)
Ulcer history	15.2 (3.8–60.1)
Alcohol use	4.26 (1.71–10.40)
Antisecretory therapy	0.10 (0.02–0.31)
Nitrovasodilator therapy	0.26 (0.11–0.56)
Calcium channel blocker therapy	2.54 (1.25–5.14)

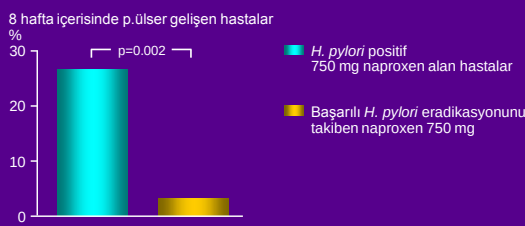
Yüksek riskli NSAİİ kullanıcılarında *H. pylori* eradikasyonu tedavi sonuçlarını değiştirmez...



ns = not significant

Hawkey et al 1998

NSAİİ tedavisine başlamadan önce *H. pylori* eradikasyonu NSAİİ'la ilişkili p.ülser oluşumunu azaltır



Chan et al 1997

NSAİİ tedavisine başlamadan önce *H. pylori* eradikasyonu NSAİİ'la ilişkili p.ülser oluşumunu azaltır

Chan et al 2002

5. COX-2 selektif NSAİİ'lar da klinik problemlere neden olurlar

COX-2 selektif NSAİİ'lar da klinik problemlere neden olurlar

- COX-2 selektif NSAİİ'lar klasik NSAİİ'larla karşılaştırıldığında gastrik ve duodenal ülser insidansını azaltırlar, fakat risk faktörü taşıyan hastalarda oran benzerdir

  Hawkey & Skelly 2002
- COX-2 selektif NSAİİ alan hastalarda üst Gİ semptomlar klasik NSAİİ'a benzer oranda görülür

  Langman et al 1999
- COX-2 seletif NSAİİ kardiovasküler olaylara ait riski artırır

  Bombardier et al 2000
- COX-2 selektif NSAİİ (celecoxib) + low-dose aspirin üst Gİ komplikasyonlar oluşturma bakımından klasik NSAİİ'a benzer risk taşır

  Silverstein et al 2000

Celecoxib üst Gİ ülser komplikasyon riskini azaltır - fakat bu fayda birlikte aspirin alımı ile ortadan kalkar-

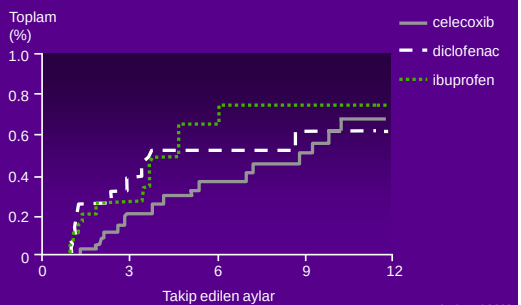
	Yıllık insidans (%)	
	Üst GI ülser komplikasyonu	Üst GI ülser komplikasyonu + semptomatik p.ülser
Celecoxib+aspirin	2.01	4.7
NSAİİ+aspirin	2.12	6.0
	ns	ns
Sadece celecoxib	0.44	1.40
Sadece NSAİİ	1.27	2.91
	p=0.04	p=0.02

Silverstein et al 2000

Diğer risk faktörleri taşıyan hastalarda celecoxibin ülser komplikasyon riski hala yüksektir

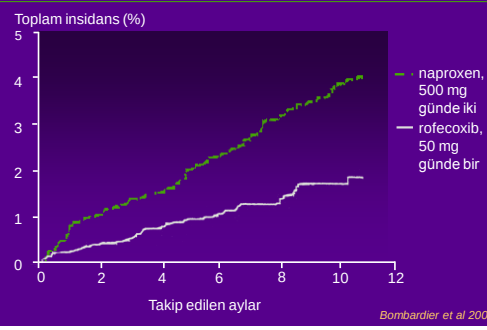
Hawkey & Skelly 2002

Ülser komplikasyonları üzerine celecoxib'in klasik NSAİİ'a göre uzun süreli bir avantajı söz konusu değildir



Jüni et al 2002

Rofecoxib klasik NSAİİ'a göre tüm üst Gİ olaylar bakımından daha düşük riske sahiptir



Bombardier et al 2000

Diğer risk faktörü de taşıyan hastalarda rofecoxib daha yüksek Gİ yan etkilere sahiptir

Hawkey & Skelly 2002

COX-2 selektif NSAİİ'lar kardiyovasküler olaylarla ilgili riski artırır

- COX-2 selektif NSAİİ'lar platelet agregasyon inhibitörü ve vazodilatatör etkiye sahip olan prostosiklinin üretimini azaltmak suretiyle kardiyovasküler olayların ortaya çıkma riskini artırır

  Mukherjee et al 2001

- VIGOR çalışmasında, naproxene göre rofecoxib alan hastalarda miyokardial infarktüs istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu

  Bombardier et al 2000

- CLASS çalışmasında, çelecoxib'le birlikte profilaktik aspirin kullanımı yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasını önledi

  Mukherjee et al 2001

6. NSAİİ'lar, dispepsi ve üst Gİ semptomlar

NSAİİ kullanımı üst Gİ semptomlar için bir risk faktörüdür

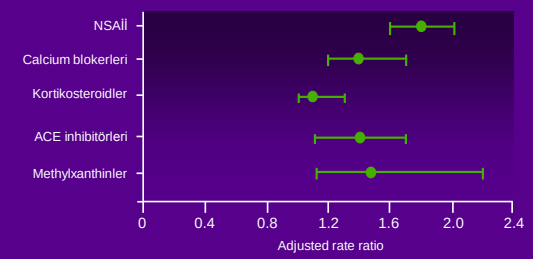
- Aspirin veya klasik NSAİİ kullanımı dispepsi riskini yaklaşık iki kat artırır

Hallas & Bytzer 1998; Nandurkar et al 1998; Talley et al 1994

- NSAİİ alan hastalarda orta veya şiddetli dispepsi gastroduodenal lezyon riskini 2-8 kat artırır

Hawkey et al 1997

NSAİİ alımı dispepsi için risk faktörü olan birkaç ilaçtan biridir



Hallas & Bytzer 1998

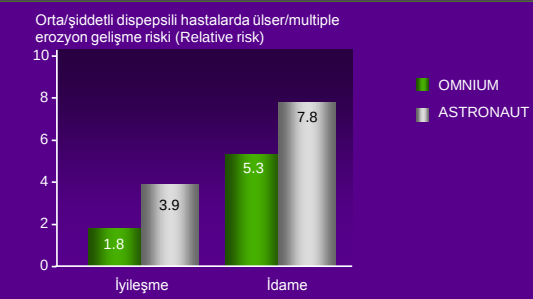
NSAİİ'la ilgili dispepsi bu ilaçlara bağlı ülser komplikasyonları açısından bir risk faktörüdür

Risk faktörü	Adjusted odds ratio	95% CI
Yaş		
≤60	1.0	Referans grup
61–75	5.7	(2.6–12.6)
>75	12.7	(5.5–29.4)
Erkek	1.0	Referans grup
Bayan	0.5	(0.3–1.0)
Dispepsi	**2.0**	**(1.0–4.2)**
NSAİİ-ilişkili dispepsi	**8.7**	**(4.0–18.9)**
Ülser öyküsü	2.0	(0.9–4.6)
Tedavi süresi		
<3 ay	1.0	Referans grup
3–12 ay	0.3	(0.1–0.9)
>1 yıl	0.2	(0.1–0.4)
Sigara	1.9	(1.0–3.6)

CI, confidence interval.

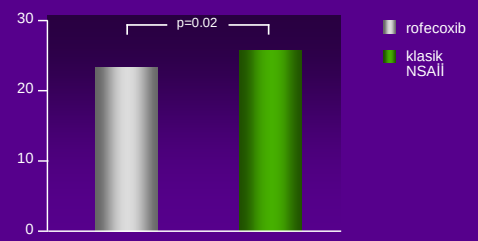
Hansen et al 1996

NSAİİ'la ilişkili dispepsi peptik ülser hastalığını predikte edebilir



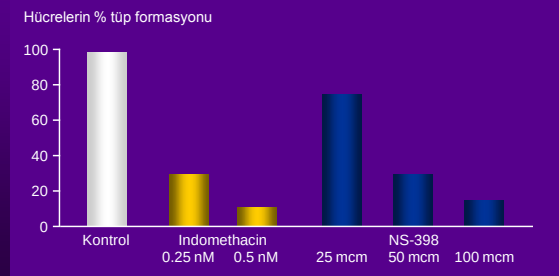
Hawkey et al 1997

COX-2 selektif NSAİİ'lar dispeptik semptom riski taşırlar



Langman et al 1999 (meta-analiz)

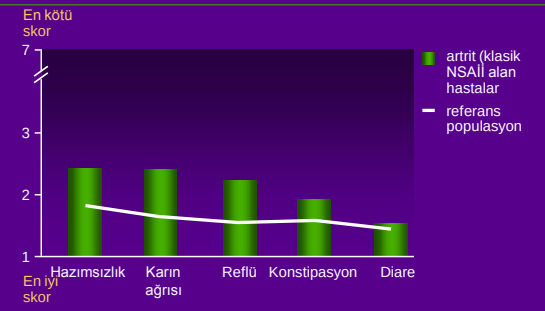
COX-2-selektif NSAİİ'lar aynen diğer NSAİİ'lar gibi, angiogenesisi inhibe eder ve p.ülser iyileşmesini geciktirir



NS-398 COX-2-selektif inhibitör

Jones et al 1999

NSAİİ alan artritli hastalar genel populasyona göre daha ciddi üst Gİ semptomlara sahiptirler



Wiklund 1999

NSAİİ'ların kullanımı özofageal komplikasyon riskini artırır

- Klasik NSAİİ'lar reflü özofajit, özofageal ülserasyon striktür oluşumu ile birliktedir

Mason 1999

- Prospektif olarak 1128 endoskopinin yapıldığı bir hasta grubunda %22 oranında GÖRH saptanmış olup, NSAİİ'lar burada ciddi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (odds ratio 2.0).

Voutilainen et al 2000

- Osteoartrit nedeniyle klasik NSAİİ veya aspirin alan hastalarda eroziv özofajit sıklığı %21

Avidan et al 2001

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri

-özet-

NSAİİ kullanımı ile birlikte olan Gİ olaylar 3 grupta kategorize edilebilir:

1. Sıkıntı verici semptomlar:

   dispepsi (göğüste yanma, bulantı,kusma,karın ağrısı...)

2. Mukozal lezyonlar (endoskopi veya filimde görülebilen)
3. Ciddi Gİ komplikasyonlar:

   perfore ülserler, kanamalar...

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri

-özet-

...NSAİİ kullanımına bağlı en sık görülen yan etki dispepsidir. Ancak bunun endoskopik lezyonlar ve ciddi komplikasyonlarla korelasyonu iyi değildir…

...ülser veya hayatı tehdit eden komplikasyon gelişenlerin %50-60'ında öncesine ait herhangi bir semptom veya belirti yoktur...

Singh G. Am J Med 1998;105:31-38

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri

-özet-

Esas olarak üst Gİ olaylar ve gastrik ülser oluşursa da, alt Gİ problemler de oluşabilir:

(1) ince barsak ve kolonda inflamasyon ve permiabilite değişiklikleri

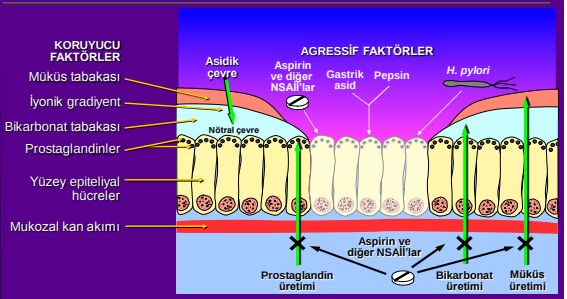
(2) ileum,duodenum ve kolonda hemoraji

(3) perforasyon

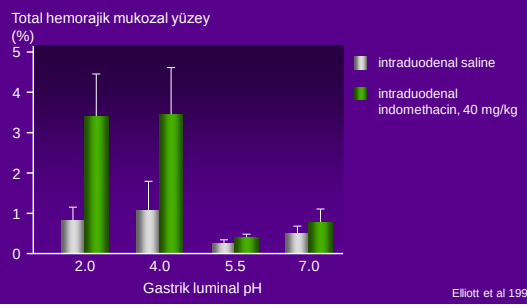
(4) striktür formasyonu

7. NSAİİ kullanımına bağlı ortaya çıkan Gİ yan etkilerde gastrik asid esas role sahiptir

Gastrik asid NSAİİ'lara bağlı gastroduodenal hasarda temel role sahiptir



NSAİİ'lara bağlı gastroduodenal hasar pH-bağımlıdır



Elliott et al 1996

8. NSAİİ'lara bağlı Gİ yan etkilerin tedavisi

NSAİİ ile ilişkili hasarın tedavi ve önlenmesinde tedavi seçenekleri

NSAİİ ile ilişkili hasar aşağıdakileri kullanarak tedavi edilebilir:

- prostaglandin analoğu, eksik olan PG'i yerine koymaya yarar
- H_2-reseptör antagonisti, asid sekresyonunda kısmi inhibisyona yol açar
- PPİ'ü etkili bir asid sekresyon inhibisyonu sağlar

"Sardinia Expert Statement"e göre, PPİ NSAİİ ile ilişkili hasarın önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkilidir

Hawkey & Lanas 2001

"Sardinia Expert Statement" NSAİİ'a bağlı ülserlerin iyileştirilmesi için PPİ tedavisi önermektedir

"On the basis of effectiveness and tolerance, a PPI is the treatment of choice for healing NSAID-associated ulcers, particularly gastric ulcers."

Proposition 2.1, supported strongly

Hawkey & Lanas 2001

"Sardinia Expert Statement" riskli NSAİİ kullanıcılarında profilaktik tedavi önermektedir

"Risk değerlendirmesi temelinde profilaksi uygulanmalıdır"

Proposition 3.1, supported strongly

"Daha önce p.ülser olduğu kanıtlanan tüm hastalar NSAİİ alırken birlikte profilaktik tedavi almalıdırlar"

Proposition 3.2, supported strongly

"İki risk faktörü olan tüm hastalar –öyküde olanlar dışında- non-selektif NSAİİ alırken profilaktik co-tedavi de almalıdırlar"

Proposition 3.3, supported strongly

Hawkey & Lanas 2001

Sardinia Expert Statement recommends PPI therapy as an appropriate choice for prophylaxis of NSAID-associated ulcers

"Where treatment to reduce the risk of NSAID ulcer development is indicated, a PPI* or misoprostol† are appropriate choices."

Proposition 4.1, supported completely

*Based on data available at the time of the Sardinia meeting, omeprazole, 20 mg, or lansoprazole, 30 mg, was recommended.

†600–800 µg daily.

Hawkey & Lanas 2001

"Sardinia Expert Statement" SONUÇ

"… it is the level of acid suppression achieved rather than a class-specific action that underlies the effectiveness of PPIs."

Hawkey & Lanas 2001

8. NSAİİ'lara bağlı Gİ yan etkilerin tedavisi

- NSAİİ ve Dispepsi
- NSAİİ ve Peptik Ülser
  - Primer profilaksi
    - Ülser Önleyici
    - Ülser komp. önleyici
  - NSAİİ ve Ülser Tedavisi
  - Sekonder Profilaksi
- NSAİİ ve H. Pilori İlişkisi

NSAİİ-dispepsi: Yaklaşım

- NSAİİ dozunu azalt
- NSAİİ kes veya non-NSAİİ analjezik kullan
- Farklı sınıftan bir NSAİİ'a geç
- NSAİİ, yemek arasında almasını öner
- Antisekretuvar tedavi ver (H_2RA, PPI)
- Şiddetli ağrı, tedaviye yanıtsız, alarm sempt. var; endoskopi yap

NSAİİ'la ilişkili dispepsi için PPİ'leri ile etkili bir asid kontrolü önerilmektedir

"NSAİİ'la ilişkili dispepsi asid supresyon tedavisine cevap verir"

"Ülser komplikasyonları açısından yüksek riskli bir hastada NSAİİ'la ilişkili dispepsi PPİ'leri ile tedavi edilmelidir, bu tedavi hem semptomlarda rahatlama ve hem de ülserden korunma sağlar"

Hawkey & Lanas 2001

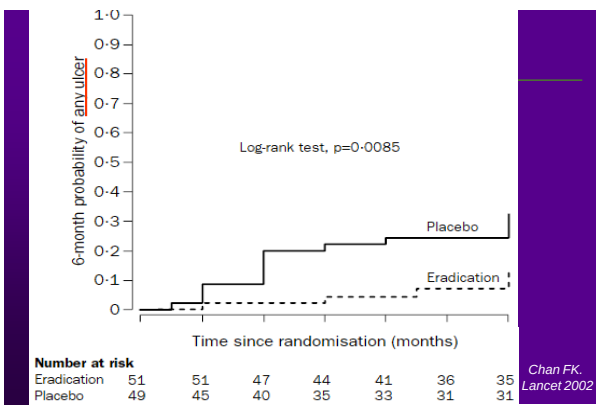
NSAİİ ve Ülser
Primer Profilaksi

- NSAİİ gereksiz kullanılmamalıdır
- COX-2 selektif ajanlar tercih edilebilir
- Birlikte tedavi (H-2 RA, misoprostol ve PPI)
  - Tüm ajanlar DÜ profilaksisinde etkili
  - Gastrik ülserde PPI, misoprostol, H-2RA (yüksek doz ?)
- H. pylori eradikasyonu

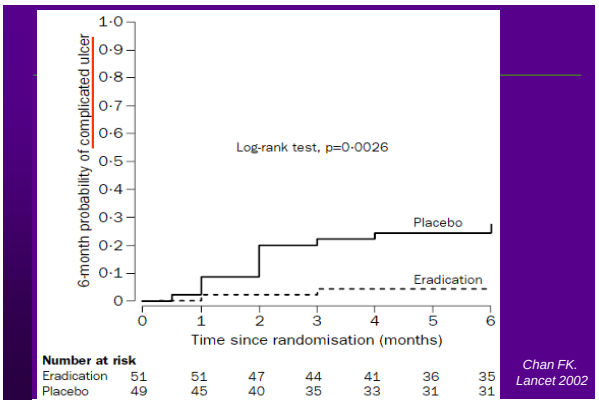
a.
NSAİİ kullanan naïve hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori enfeksiyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini arttırır
- H.pilori enfeksiyonunun eradikasyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini ortadan tamamen kaldırmaz (azaltır)
- Uzun süreli NSAİİ kullananlarda yalnız başına eradikasyon gastrointestinal kanama riskini önlemez

Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002

- NSAİİ başlanan ve H.pilori pozitif olan hastalarda peptik ülser görülme oranı;
  - OAC-O grubunda %1.2
  - OAC-P grubunda %1.2
  - O-O grubunda %0
  - P-P grubunda %5.8 (p<0.05, her üç grupla plasebo karşılaştırması)

(O:omeprazol, A:amoksisilin, C:claritromisin, P:plasebo)

Her üç tedavi yaklaşımı da p.ülser gelişimini azaltır

Labenz J. Gut 2002

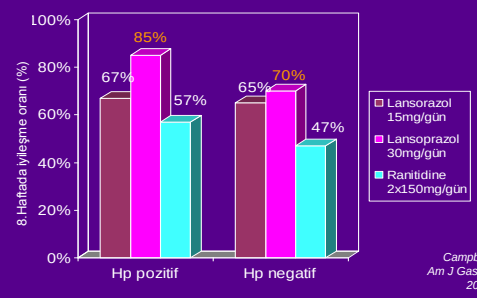
NSAİİ kullanan naïve hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	Test ve tedavi	Test ve tedavi	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin

b.
Peptik ülseri (PÜ) bulunan veya PÜ hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- NSAİİ almakta olan hastalarda PPİ ile ülser iyileştirilebilir
- H.pilori pozitif olanlarda PPİ ile tedavide daha yüksek oranda iyileşme sağlanır
  (H.pilori enfeksiyonu varlığında daha yüksek anti-sekretuvar cevap…)



Campbell DR. Am J Gastroenterol 2002

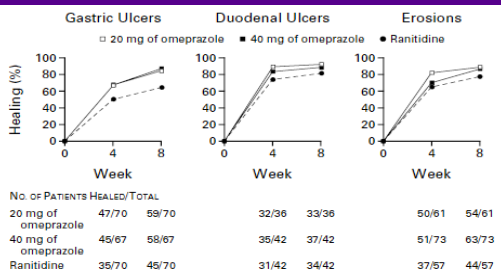
- PPİ'leri sekonder önlemede de benzer etkilere sahip
- H.pilori enfeksiyonu eradikasyonunun kronik NSAİİ kullanıcılarında PÜ ve komplikasyonlarını azalttığı (her ne kadar bilinen bir risk faktörünün kaldırılması mantıklı gibi duruyorsa da) gösterilememiştir
- Böylece bu hastalarda (kronik NSAİİ kullananlarda) PÜ veya komplikasyonları için risk taşımadıkça (veya düşük riski bulunanlarda da) "test ve tedavi" önerilmemektedir

A COMPARISON OF OMEPRAZOLE WITH RANITIDINE FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

NEVILLE D. YEOMANS, M.D., ZSOLT TULASSAY, PH.D., LASZLO JUHASZ, PH.D., ISTVAN RACZ, PH.D., JOHN M. HOWARD, M.D., CHRISTOFFEL J. VAN RENSBURG, M.MED.(INT.), ANTHONY J. SWANNELL, M.B., AND CHRISTOPHER J. HAWKEY, D.M., FOR THE ACID SUPPRESSION TRIAL: RANITIDINE VERSUS OMEPRAZOLE FOR NSAID-ASSOCIATED ULCER TREATMENT (ASTRONAUT) STUDY GROUP*

- Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 541 hastaya ;
  - Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
  - Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
  - Ranitidine 2x150mg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)

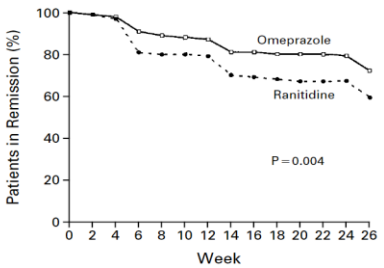
  İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya ranitidine 2x150mg/gün 6 ay idame yapılıyor
- 8.haftada sırasıyla %80, %79 ve %63 iyileşme (p<0.001),
- 6.ayın sonunda ise omeprazol grubunda %72, ranitidine grubunda ise %59 remisyonda kalma sağlanıyor
- Sonuç olarak omeprazol düzenli olarak NSAİİ alanlarda hem ülserin iyileşmesinde ve hem de önlenmesinde ranitidinden daha etkili



No. of Patients Healed/Total						
20 mg of omeprazole	47/70	59/70	32/36	33/36	50/61	54/61
40 mg of omeprazole	45/67	58/67	35/42	37/42	51/73	63/73
Ranitidine	35/70	45/70	31/42	34/42	37/57	44/57

Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 150 mg of Ranitidine Twice Daily.

N Engl J Med 1998



No. at Risk of Relapse				
Omeprazole	210	205	177	145
Ranitidine	215	205	160	114

Figure 2. Estimated Rates of Remission among Patients Treated with 20 mg of Omeprazole Daily or 150 mg of Ranitidine Twice Daily for up to 26 Weeks.
P = 0.004 by the log-rank test for the difference between groups.

N Engl J Med 1998

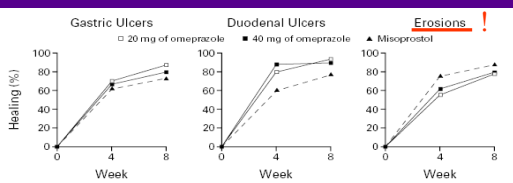
OMEPRAZOLE VS. MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

OMEPRAZOLE COMPARED WITH MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Christopher J. Hawkey, D.M., Jeffrey A. Karrasch, M.B., B.S., Leszek Szczepański, Ph.D., Donald G. Walker, M.B., B.S., Alan Barkun, M.D., C.M., Anthony J. Swannell, M.B., and Neville D. Yeomans, M.D., for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*

- Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 935 hastaya ;
  - Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
  - Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
  - Misoprostol 4x200µg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)

  İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya misoprostol 2x200µg/gün 6 ay idame yapılıyor
- 8.haftada sırasıyla %76, %75 ve %71 iyileşme ,
- 6.ayın sonunda ise omeprazol grubunda %61, misoprostol grubunda ise %48 remisyonda kalma sağlanıyor (p=0.001)
- İyileşme döneminde misoprostol grubunda yan etkiler daha ↑
- Sonuç olarak heriki omeprazol dozu ve misoprostol grubunda ülser iyileşmesi benzer oranlarda sağlanmakla beraber idame tedavide omeprazol belirgin olarak üstündü. Yan etkiler açısından da omeprazol daha iyi tolere edildi

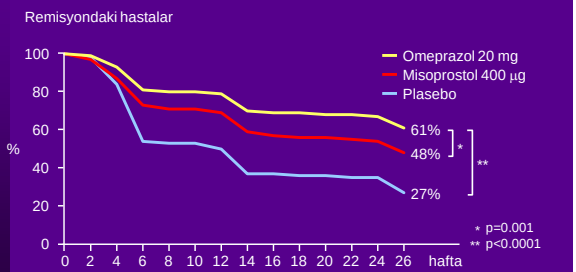


No. of Patients Healed/Total No.						
20 mg of omeprazole	82/117	102/117	47/59	55/59	65/118	91/118
40 mg of omeprazole	88/132	105/132	57/65	58/65	67/109	86/109
Misoprostol	77/125	91/125	36/60	46/60	73/97	84/97

Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 200 µg of Misoprostol Four Times Daily.

N Engl J Med 1998

profilakside PPI > misoprostol > plasebo



Omnium Çalışma Grubu NEJM 1998

c.
Gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori eradikasyonuna ilaveten PPİ ile tedavi uzun süreli NSAİİ/aspirin kullanımına bağlı olarak gelişen ülser komplikasyonunun rekürrensini önler
- Üst Gİ kanama hikayesi olan (250 hasta düşük doz aspirin-80mg/gün-, 150 hasta 500mg/ günde iki kez naproxen) 400 hasta 8 hafta süreyle PPİ ile ülser iyileşmesini takiben 6 ay süreyle omeprazol veya 1 haftalık eradikasyonu takiben plasebo…Takiben düşük doz aspirin veya naproxen…

- Düşük doz aspirin alan haslarda H.pilori eradikasyonu PPİ ile aynı etkiye sahip (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- NSAİİ alan grupta PPİ H.pilori eradikasyonundan daha etkili (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- NSAİİ alan grupta PPİ H.pilori eradikasyonundan daha etkili (rekürren kanamayı önlemede)

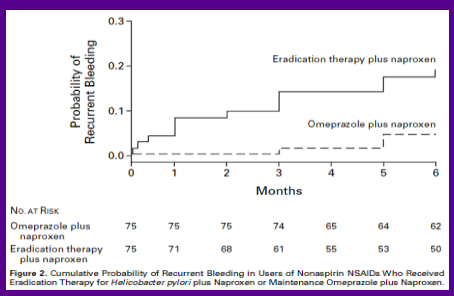


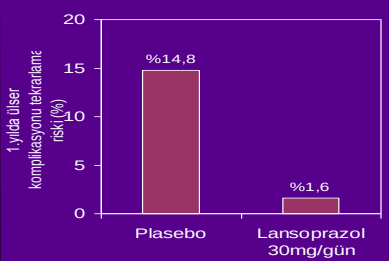
Figure 2. Cumulative Probability of Recurrent Bleeding in Users of Nonaspirin NSAIDs Who Received Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* plus Naproxen or Maintenance Omeprazole plus Naproxen.

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- Antisekretuvar tedaviden önce H.pilori eradikasyonu NSAİİ ile ilgili kanamalı PÜ'in iyileşmesini olumsuz olarak etkilemiyor
  - 195 Hp pozitif, NSAİİ kullanımına bağlı kanamalı PÜ;
    - 102 omeprazol
    - 93 triple tedavi (omeprazollu eradikasyon)
  - 8 hafta sonra 174 hastaya (91 & 83) yapılan kontrol endoskopide ülser iyileşmesi;
    - Omeprazol grubunda 88 hastada (%97)
    - Eradikasyon grubunda 77 hastada (%93)

Chan FKL.Aliment Pharmacol Ther 1998

- Uzun süreli düşük doz aspirin alanlarda Hp eradikasyonunu takiben antisekretuvar tedavi ülser komplikasyonunun rekürrensini anlamlı derecede azaltır



Lai KC.
N Engl J Med 2002

NSAİİ kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	Test ve tedavi	Test ve tedavi	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin