

選択的COX-2阻害薬は 胃潰瘍の発生を減らすか

Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs non steroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and rheumatoid arthritis


MAR 10 2014

NERIMA HIKARIGAOKA HSP.

YUKA NISHINA

NOBUHIRO ARIYOSHI

AGENDA

- 症例提示
 - 論文の紹介
 - 批判的吟味
 - 結果の評価
 - まとめ
- 

CASE 74歳 女性

現病歴

1年前に変形性膝関節症と診断され、鎮痛薬を処方されていたが胃潰瘍を心配して内服していない。

市販の湿布薬を使用していたがこの数ヶ月間は疼痛のために外出を控えるようになった。

心配した家族とともに外来を受診し、変形性膝関節症と診断された。

既往歴 高血圧

内服薬 アムロジン 5mg 1錠 1回 朝食後

CLINICAL QUESTION

膝関節症の治療において
COX-2阻害薬を使用することにより
そのほかのNSAIDSを使用する場合に比べ
胃潰瘍の発生が減らせるか

EBMの実践 5STEPS

STEP 1 疑問の定式化 (PICO)

STEP 2 論文の検索

STEP 3 論文の批判的吟味

STEP 4 症例への適用

STEP 5 STEP 1-4の見直し

STEP 1 疑問の定式化

- Population 膝関節症の患者
- Intervention COC-2 阻害薬で治療
- Comparison NSAIDSで治療
- Outcome 胃潰瘍の合併

STEP 2 論文の検索

1. **Pubmed** より検索

2. Keywordは以下

Osteoarthritis

**non steroidal anti inflammatory
drug**

gastrointestinal toxicity

Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis

The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial

論文のPICO

Population

変形性膝関節症または関節リウマチの既往患者

Intervention

celecoxib 400mg を1日2回内服


Comparison

Ibuprofen 800mg を1日3回 または
diclofenac 75mg を1日2回内服

Outcome

6ヶ月間の症候性の消化管出血、潰瘍に伴う合併症
その他、有害事象の発生

INCLUSION CRITERIA

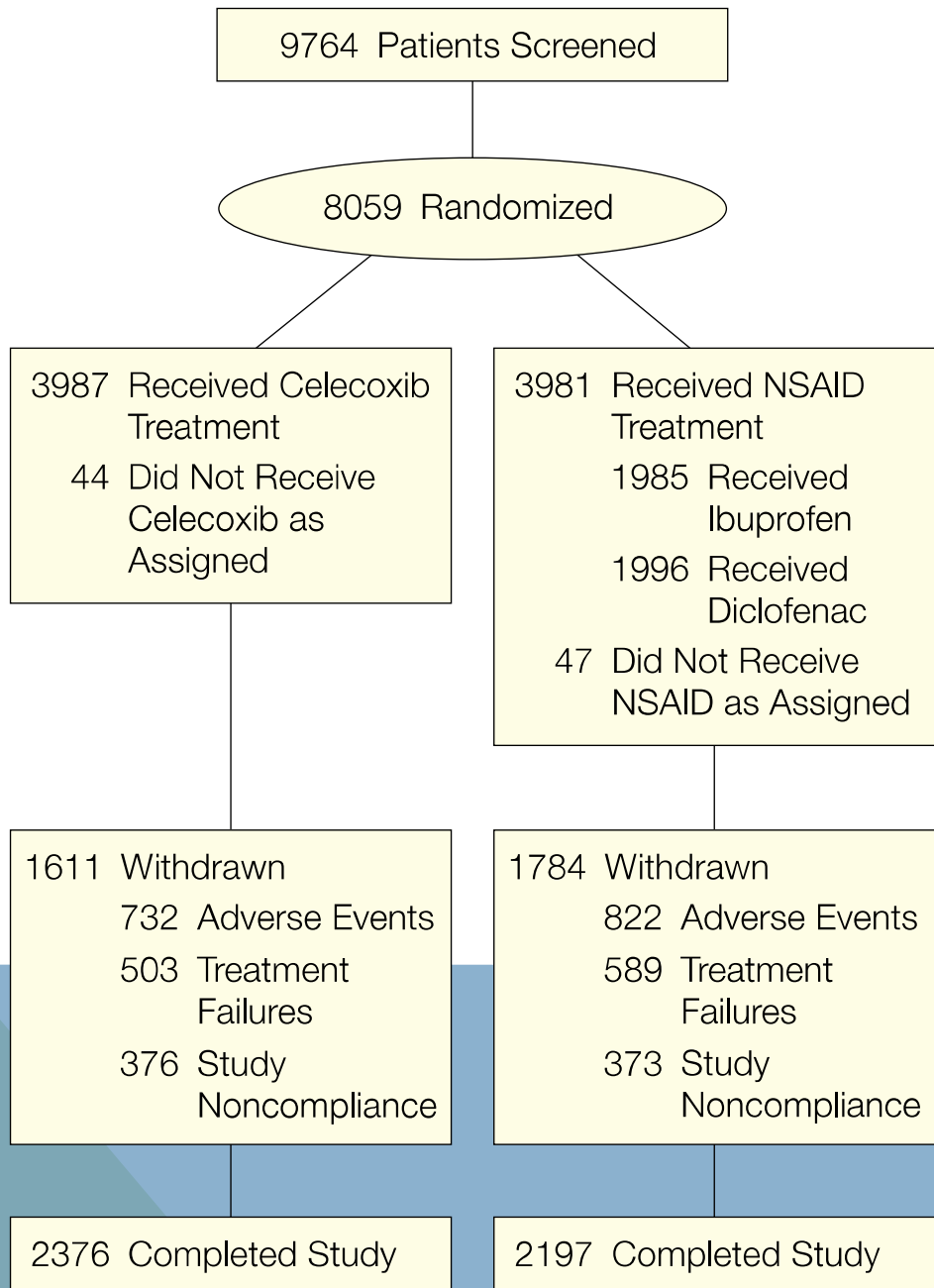
- 18 歳以上
 - 3ヶ月以上前からRAまたはOAの症状がある
 - NSAIDsの継続内服を必要とする患者
- 

EXCLUSION CRITERIA

- 消化管、腎臓、肝臓、凝固系の異常
- 悪性腫瘍があり手術で未摘出
または5年以内の再発
- 過去30日以内に食道潰瘍または胃潰瘍の既往
- COX-2阻害薬、スルホンアミド、
Ibuprofen, Diclofenacに急性の過敏症
- 妊娠中授乳中または妊娠の可能性のある女性

PARTICIPANTS

- 9764人の患者が対象がスクリーニング対象
8059人がランダム化された
- 3987人がCelecoxib群
 - 611人が脱落 – 732人は合併症
 - 503人は治療失敗
 - 376人は研究のコンプライアンスなし
- 3981人がNSAID群 – 1985人がIbuprofen
 - 1996人がDiclofenac
- 1784人が脱落 – 822人は合併症
 - 589人は治療失敗
 - 373人は研究のコンプライアンスなし



BACKGROUND

- NSAIDsにはCOX-1阻害作用があり、消化管出血と関連がある事はよく知られている。
- 選択的COX-2阻害剤が消化管出血を起こしにくいかどうかについては知られていない。

CHARACTERISTICS

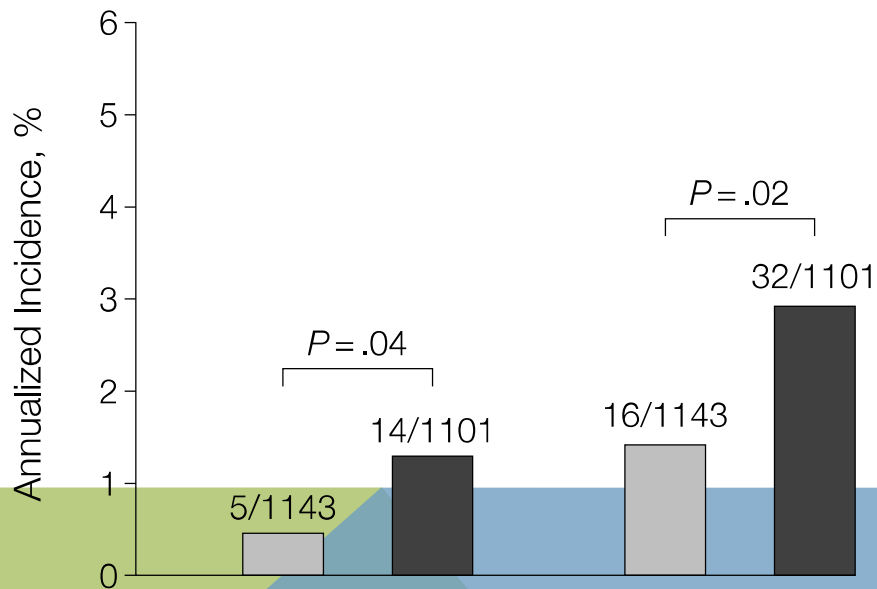
Characteristics	Celecoxib Group (n = 3987)	NSAID Group (n = 3981)
Age, mean (range), y	60.6 (20-89)	59.8 (18-90)
>65 y, %	39.1	37.3
>75 y, %	12.2	11.4
Women, %	68.5	69.1
Race/ethnicity, %		
White	88.5	87.9
Black	7.5	8.2
Hispanic	2.7	2.8
Asian	0.7	0.8
Other	0.6	0.6
Primary rheumatoid arthritis, %	27.3	27.5
Duration of disease, mean (SD), y		
Osteoarthritis	10.3 (9.7)	10.1 (9.9)
Rheumatoid arthritis	11.3 (9.9)	10.7 (9.6)
NSAID therapy at study entry, %	81.4	81.6
Ibuprofen	21.7	20.9
Diclofenac	13.6	14.0
Potential risk factor, %		
History of gastrointestinal bleeding	1.7	1.5
History of gastrointestinal ulcer	8.4	8.1
<i>Helicobacter pylori</i> infection, %	38.5	38.2
Tobacco use, %	15.8	14.9
Alcohol use, %	30.9	30.1
Concurrent medications, %		
Aspirin (\leq 325 mg/d)	20.9	20.4
Corticosteroids	30.6	29.5
Anticoagulants	1.1	1.1

END POINT

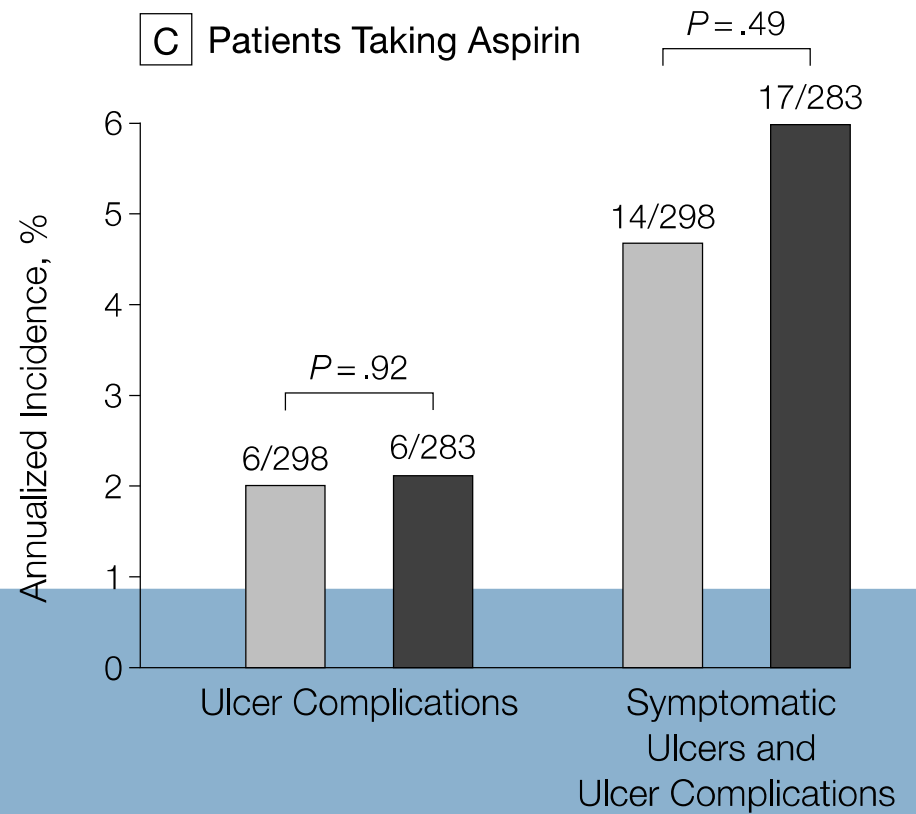
- 胃・十二指腸穿孔
- 消化管閉塞
- 上部消化管出血

RESULT

B Patients Not Taking Aspirin



C Patients Taking Aspirin



RESULT

	Celecoxib Group (n = 3987)	NSAID Group (n = 3981)
Total No. of cases adjudicated	111	149†
No. of adjudicated cases not meeting the definition of a gastroduodenal ulcer or ulcer complication		
Esophageal disease	23	21
Gastroduodenitis	12	21
Colonic or small bowel disease	10	7
Nonulcer bleeding	10	17
Miscellaneous GI symptoms	18	20
Anemia	5	12
Cholelithiasis	1	0
Total	79	98
No. of adjudicated cases meeting the definition of a gastroduodenal ulcer or ulcer complication		
Gastroduodenal ulcers	19	29
Ulcer complications‡	13	22
Upper GI bleeding	10	20
Perforation	0	0
Gastric outlet obstruction	1	0
Total	32	51

ADVERSE EFFECT

- 重大な有害事象はCelecoxib群では、NSAIDs群と比較して少なかった。
- 消化管症状のない患者でも、Hb, Hctの低下はNSAIDs群で高かった。
- 冠動脈、脳血管、心筋梗塞の発生率は両群に差はなかった。

Adverse Effects	All Patients		Patients Not Taking Aspirin	
	Celecoxib Group (n = 3987)	NSAID Group (n = 3981)	Celecoxib Group (n = 3154)	NSAID Group (n = 3169)
Gastrointestinal				
Dyspepsia	575 (14.4)	640 (16.1)†	427 (13.5)	496 (15.7)†
Abdominal pain	387 (9.7)	522 (13.1)†	286 (9.1)	395 (12.5)†
Diarrhea	373 (9.4)	392 (9.8)	288 (9.1)	293 (9.2)
Nausea	277 (6.9)	370 (9.3)†	213 (6.8)	277 (8.7)†
Constipation	68 (1.7)	234 (5.9)†	48 (1.5)	172 (5.4)†
Total	1250 (31.4)	1465 (36.8)†	942 (29.9)	1127 (35.6)†
Withdrawals	345 (8.7)	427 (10.7)†	252 (8.0)	321 (10.1)†
Hepatic				
Elevated serum ALT	23 (0.6)	88 (2.2)†	18 (0.6)	68 (2.1)†
Elevated serum AST	18 (0.5)	73 (1.8)†	13 (0.4)	60 (1.9)†
Total	24 (0.6)	93 (2.3)†	18 (0.6)	72 (2.3)†
Withdrawals	2 (<0.1)	46 (1.2)†	2 (<0.1)	36 (1.1)†
Bleeding-related				
Anemia	81 (2.0)	175 (4.4)†	59 (1.9)	123 (3.9)†
Ecchymosis	28 (0.7)	32 (0.8)	22 (0.7)	26 (0.8)
Hematochezia	17 (0.4)	40 (1.0)†	11 (0.3)	29 (0.9)†
Total	123 (3.1)	238 (6.0)†	90 (2.9)	171 (5.4)†
Withdrawals	16 (0.4)	26 (0.7)	13 (0.4)	19 (0.6)
Renal				
Peripheral edema	113 (2.8)	138 (3.5)	90 (2.9)	108 (3.4)
Hypertension	66 (1.7)	90 (2.3)†	50 (1.6)	65 (2.1)
Increased creatinine level	28 (0.7)	48 (1.2)†	20 (0.6)	33 (1.0)
Total	200 (5.0)	263 (6.6)†	155 (4.9)	198 (6.2)†
Withdrawals	44 (1.1)	41 (1.0)	37 (1.2)	32 (1.0)
Cardiovascular				
Cerebrovascular accident	5 (0.1)	10 (0.3)	3 (<0.1)	5 (0.2)
Myocardial infarction	10 (0.3)	11 (0.3)	3 (<0.1)	4 (0.1)
Angina	24 (0.6)	22 (0.6)	10 (0.3)	7 (0.2)
Total	37 (0.9)	39 (1.0)	16 (0.5)	14 (0.4)
Withdrawals	12 (0.3)	13 (0.3)	9 (0.3)	5 (0.2)
Cutaneous				
Rash	218 (5.5)	103 (2.6)†	180 (5.7)	91 (2.9)†
Pruritus	91 (2.3)	59 (1.5)†	72 (2.3)	44 (1.4)†
Urticaria	22 (0.6)	14 (0.4)	18 (0.6)	13 (0.4)
Total	298 (7.5)	163 (4.1)†	241 (7.6)	136 (4.3)†
Withdrawals	109 (2.7)	49 (1.2)†	92 (2.9)	43 (1.4)†

RESULT

- 消化管潰瘍および潰瘍に伴う合併症の出現率は、NSAIDS群と比較してCelecoxib群で少ない
- 非アスピリン服用患者の消化管潰瘍の出現率はCelecoxib群でより少ないが、アスピリン内服者では両者に差はみられなかった
- 重大な有害事象の出現率は、Celecoxib群ではより少なかった
- 心筋梗塞、脳梗塞の出現率に差はなかった

CONCLUSION

- OA,RA患者において6ヶ月間のCelecoxibの定期的な内服では、NSAIDs内服群と比較して症状を有する消化管潰瘍、潰瘍に伴う合併症、出血を示唆するような所見は少なかった
- その他重大な合併症の出現率も同様の結果
- 少量アスピリン内服をしていない患者ではさらに合併症の出現率は低かった

STEP3 批判的吟味 1

New knowledgeか **YES**

➡COX-2選択的阻害薬であるCelecoxibが他のNSAIDsと比較して胃潰瘍などの出現率に差があるかどうかわかっていない

患者はランダム化されているか **YES**

➡コンピューターによって割り付け

批判的吟味 2

患者背景は同等か **YES**

➡ Celecoxib群、その他のNSAID群とも同等

盲検化されていたか **YES**

➡ double blind

解析時にランダム化が守られているか **YES**

➡ 治療落脱者も解析に含まれている

➡ intention to treat 解析

批判的吟味 3

Follow up はされていたか **YES**

➡ 投薬開始から4,13,26週目、以降13週間ごとに外来で経過観察されている。

Follow up 期間は十分か **…**

➡ 投薬期間は最短でも6ヶ月以上

追跡率はどれくらいか **100%**

“no patient was lost to follow up”

STEP 3-2 結果は何か

$$RR = 32/3987 / 51/3981 = 0.6265$$

⇒ 62.7%

$$RRR = 1 - RR = 0.3734 \Rightarrow 37.3\%$$

$$ARR = 32/3987 - 51/3981 = 0.0047$$

⇒ 0.48%

➤ **NNP** = $1/ARR = 208.9 \Rightarrow 209$ 人

Number Needed prevention

コストの評価

➤ 薬価

Celecoxib 400mg 268.8円/日 ➡ 48384円/0.5年

Ibuprophen 800mg 40円/日 ➡ 7200円/0.5年

Dicrofenac 75mg 16.8円/日 ➡ 3024円/0.5年

コストの評価

Cost of Preventing an Event (COPE)

COPE

= NNT (NNP) x 必要年数 x 薬剤費差額/日 x 365

➡ $209 \times 0.5 \times 252 \times 365 = 961$ 万円

- 209人をNSAIDSではなくCelecoxibで治療し、1つのイベントを避けるには
961万/年の医療費がかかる

STEP 4 症例への適用

- 1年前より膝関節痛のある74歳、日本人女性
 - Inclusion criteriaを満たす
 - Exclusion criteriaには該当しない
- 6ヶ月未満のCelecoxib内服であれば、
消化管出血や有害事象の発生率は低いかもしれない
一方、必要とするコストはその他のNSAIDsに比して
かなり高額になる
- ➡ 短期間の内服では副作用が軽減される可能性を提示し、内服をすすめることとした。

STEP 5 1-4の見直し

- OA, RA患者において、CelecoxibはほかのNSAIDsと比較し、消化管出血や有害事象の出現率が低い
- NNPが大きくコストパフォーマンスはよくない

SUMMARY

この症例では6ヶ月以内のCelecoxib内服であれば、胃潰瘍の発生を減らせる可能性がある。

ただし、コストは非常に高く、実際にはPPI併用時発生率や、長期服用となる可能性が高く、6ヶ月以降の有害事象の発生を考慮する必要がある。

【結論】

現在の疼痛を短期的にコントロールする目的であれば、使用してもよい。

The background features a white central area with two large triangles meeting at a point. One triangle is light blue and points towards the bottom-left corner. The other is light green and points towards the top-right corner. The text is centered in the white area.

**MORE
INFORMATION...**

論文が発表されたのち、
The Washington Postの掲載で

治験は1年間行われていた

ことが明らかとなった。

問題点

- 治験で得られた情報の一部のみが論文として発表された
- その後、発表された内容と異なる情報については正式に開示されなかった
- 不正確な情報により臨床に大きな影響を及ぼした可能性がある

EBMを実現するために

Cochrane Collaboration (1992)

- Systematic reviewを行うことで、より正確な情報を世の中に還元する
- 個々のRCTや臨床試験のdataをまとめbiasを除いたmeta-analysisを行う

ただし、公表する段階でbiasのリスク

REPORTING BIAS

➤ Publication bias

そもそもstudy自体が公表されない

➤ Selective outcome reporting bias

編集者が公表する結果を選択する

➤ Time lag bias

positive studyはより早く公表される

⇔ negative studyは公開が遅れる

➤ Dissemination bias

minor雑誌、non-Englishなどでこっそり公開

EBM実現のための制度

➤ 1997年 試験登録制度

➤ 2004年 未登録試験に関する論文の掲載拒否声明

(医学雑誌編集者国際委員会、Lancet, NEJM, Ann Intern Med etc.)

➤ 2005年 臨床試験登録制度

(ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform設立)

事前登録のない試験に関する論文の掲載拒否

(医学雑誌編集者国際委員会)

➤ 2007年 事前登録義務づけ

(FDA改正法 (FDAAA) 設立)

➤ 2008年 ヘルシンキ宣言改訂

SUMMARY

- Studyの公表までには様々なbiasが絡む可能性があり、臨床に多大な影響を及ぼす危険性を孕んでいる
- EBMを実践するために、試験の登録制度によって監視を行っている

REFERENCE

- Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis
JAMA, September 13, 2000– Vol. 284, No. 10
- Reporting Bias, JAMA users guide
- The Washington post August, 5, 2000
- Overview of selective COX-2 inhibitors, Uptodate
- COX-2 inhibitors and gastroduodenal toxicity — major clinical trials, Uptodate
- Article in Law and Contemporary Problems: Access to Pharmaceutical Data at the FDA
Law & Contemporary Problems, 2006 Summer 69(3): 85–97
- Egger. M. et al. BMJ 1997;315:629–634

THE END

Thank you 😊