

H2RA は消化性潰瘍の予防に役立つか(チエノピリジン系はアスピリンより潰瘍が少ない?)(170929)

一般に、H2 ブロッカーは PPI と比較して、潰瘍の予防やの再発にやや劣ることは以前も勉強した。最近発表された論文を読んでみた。

文献 1 は低用量アスピリンを服用していて、潰瘍からの出血の既往のあるようなハイリスクの患者に対する効果を比較した論文。

●PECO

P: 270 users of low-dose aspirin (≤ 325 mg/day) with a history of endoscopically confirmed ulcer bleeding at 8 sites in Hong Kong and Japan. (aspirin users at high risk)

E: once-daily PPI (rabeprazole, 20 mg; n = 138)

C: H2RA (famotidine, 40 mg; n = 132) for up to 12 months

O: The adequacy of upper GI protection was assessed by end points of recurrent upper GI bleeding and a composite of recurrent upper GI bleeding or recurrent endoscopic ulcers at month 12.

低用量アスピリンを服用しており、過去に潰瘍からの出血の既往のある患者に対して、1 日 1 回の PPI (rabeprazole, 20 mg) 服用させると 1 日 1 回の H2RA (famotidine, 40 mg) を服用させる場合と比較して、再発性の潰瘍からの出血、またはそれに加えて再発性の潰瘍からの出血 + 再発性の内視鏡的潰瘍が減少するかどうかを検討した研究であることがわかる。

●妥当か

抄録中に、assigned randomly の記載があり、本文の Statistical Analysis の部分には以下のような記載がある。妥当性については大きな問題はなさそう

The intention-to-treat population, which included all patients who had received at least 1 dose of the study drug, was used to assess recurrent bleeding.

●何か

再発性の潰瘍からの出血、またはそれに加えて再発性の潰瘍からの出血＋再発性の内視鏡的潰瘍について、PPIとH2RAに差を認めなかった。(PPIで少ない傾向であった。)

During the 12-month study period, upper GI bleeding recurred in 1 patient receiving rabeprazole (0.7%; 95% confidence interval [CI], 0.1%–5.1%) and in 4 patients receiving famotidine (3.1%; 95% CI, 1.2%–8.1%) (P = .16). The composite end point of recurrent bleeding or endoscopic ulcers at month 12 was reached by 9 patients receiving rabeprazole (7.9%; 95% CI, 4.2%–14.7%) and 13 patients receiving famotidine (12.4%; 95% CI, 7.4%–20.4%) (P = .26).

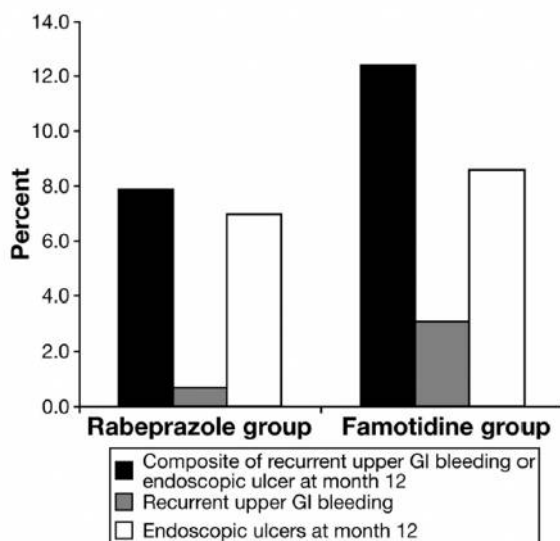
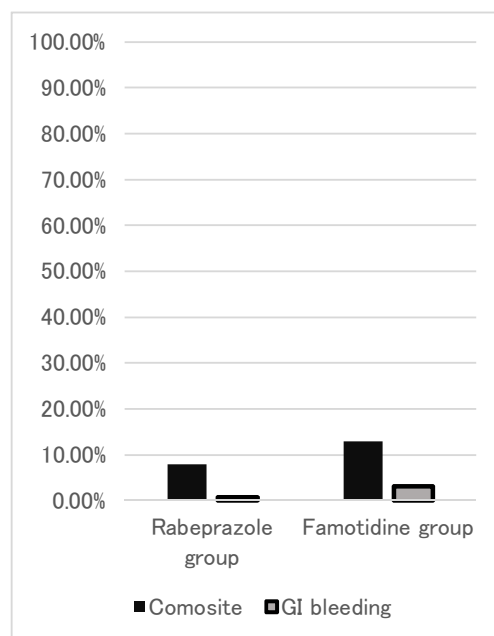


Figure 2. Bar chart showing composite of recurrent upper GI bleeding and endoscopic ulcer at month 12.

(参考文献 1 より引用)



(参考文献 1 より再構成)

どちらかと言えば PPI の方で予防効果が優れているようだが、どちらも優れた薬剤であるとも言えるのでは無いか。

もう一本読んでみる。今度はチエノピリジン系(クロピドグレル、チクロピジン)を服用している患者に対する研究。

●PECO

P: long-termed thienopyridine users with a peptic ulcer history who did not have peptic ulcers at initial endoscopy

E: famotidine (40 mg, before bedtime)

C: placebo (before bedtime) for 6 months.

O: The primary end point was the occurrence of gastric and/or duodenal ulcers, as determined by endoscopy, during the 6-month study period.

チエノピリジン系の内服をしており、消化性潰瘍の既往のある患者に対して、famotidine を 40 mg 投与すると、placebo を投与する場合と比較して、内視鏡で確認された消化性潰瘍が減るかどうかを検討した研究であることがわかる。

● 妥当か

抄録中に、randomly assigned や Follow-up endoscopy was performed at the end of the 6th month and whenever dyspepsia, hematemesis, or melena occurred. の記載がある。本文の Statistical analysis には、Analysis was by intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP)と記載されている。妥当性については大きな問題はなさそうだ。

● 結果

6 か月後の再発性消化性潰瘍は、famotidine 群で 7.0%、placebo 群で 11.4%であり、famotidine 群で少ない傾向であった。

有意差はないのかもしれないけれど、差が無いというには無理がある(もちろん、厳密には、帰無仮説が棄却されていないだけなので、差が無いとも差があるとも言えない)。

The cumulative incidence of recurrent peptic ulcer during the 6-month period was 7.0% in famotidine group (n=114) and 11.4% in the placebo group (n=114). The two patient groups had comparable cumulative incidence of peptic ulcer (difference, 4.4%; 95% confidence interval (CI), -11.7 to 2.9%; P=0.239). Additionally, there was no difference in the cumulative incidence of ulcer bleeding (2.6% vs. 1.8%; difference, 0.8%; 95% CI, -0.6 to 2.4%, P=1.000) between famotidine and placebo groups. However, the former had a lower incidence of gastroduodenal erosion than the latter (21.1% vs. 36.8%; difference, 15.7%; 95% CI, -27.3 to -4.1%; P=0.013).

Table 2. Gastrointestinal outcomes in famotidine group and placebo group

Variable	Famotidine group (n=114)	Placebo group (n=114)	P value
<i>Follow-up endoscopy</i>			
Total—no. (%)	94 (82.5)	99 (86.8)	0.358
<i>Indication of endoscopy</i>			
Dyspepsia—no.	12	15	
Gastrointestinal bleeding—no.	3	2	
End-of-study endoscopy—no.	79	82	
<i>Peptic ulcer</i>			
Total—no. (%)	8 (7.0)	13 (11.4)	0.252
Gastric ulcer—no. (%)	8 (7.0)	9 (7.9)	0.801
Duodenal ulcer—no. (%)	1 (0.9)	5 (4.4)	0.213
<i>Gastroduodenal erosion</i>			
Total—no. (%)	24 (21.1)	42 (36.8)	0.013
Gastric erosion—no. (%)	20 (17.5)	35 (30.7)	0.020
Duodenal erosion—no. (%)	8 (7.0)	12 (10.5)	0.349
<i>Peptic ulcer bleeding</i>			
Total—no. (%)	3 (2.6)	2 (1.8)	1.000
Gastric ulcer bleeding—no. (%)	2 (1.8)	1 (0.9)	0.623
Duodenal ulcer bleeding—no. (%)	1 (0.9)	1 (0.9)	1.000

(文献 2 より引用)

そもそも、CAPRIE によると、アスピリンと比較すると、クロピドグレルで出血イベントは少ない。

Adverse experience	Patients ever reporting		Severe		Study drug permanently discontinued	
	Clopidogrel	Aspirin	Clopidogrel	Aspirin	Clopidogrel	Aspirin
Rash	578 (6.02%)	442 (4.61%)*	25 (0.26%)	10 (0.10%)*	86 (0.90%)	39 (0.41%)*
Diarrhoea	428 (4.46%)	322 (3.36%)*	22 (0.23%)	11 (0.11%)	40 (0.42%)	26 (0.27%)*
Indigestion/nausea/vomiting	1441 (15.01%)	1686 (17.59%)*	93 (0.97%)	118 (1.23%)	182 (1.90%)	231 (2.41%)*
Any bleeding disorder	890 (9.27%)	890 (9.28%)	132 (1.38%)	149 (1.55%)	115 (1.20%)	131 (1.37%)
Intracranial haemorrhage	34 (0.35%)	47 (0.49%)	30 (0.31%)	41 (0.43%)	20 (0.21%)	32 (0.33%)
Gastrointestinal haemorrhage	191 (1.99%)	255 (2.66%)*	47 (0.49%)	68 (0.71%)*	50 (0.52%)	89 (0.93%)*
Abnormal liver function	285 (2.97%)	302 (3.15%)*	11 (0.11%)	9 (0.09%)	22 (0.23%)	28 (0.29%)

*Statistically significant, p<0.05.

Table 9: Adverse experiences (number and percentage of patients)

(文献 3 より引用)

チクロピジンもアスピリンより潰瘍イベントが少ないようだ。

Table 6. Selected Adverse Experiences.

EXPERIENCE	TICLOPIDINE GROUP	ASPIRIN GROUP
Patients exposed to study medication* →	1518	1527
	<i>no. (%)</i>	
Patients with any adverse experience →	945 (62.3)	813 (53.2)
Diarrhea	310 (20.4)	150 (9.8)†
Dyspepsia	191 (12.6)	210 (13.8)
Nausea	169 (11.1)	156 (10.2)
Gastrointestinal pain	110 (7.2)	153 (10.0)†
Gastritis	13 (0.9)	26 (1.7)†
Gastrointestinal hemorrhage	7 (0.5)	21 (1.4)†
Peptic ulcer	12 (0.8)	45 (2.9)†
Rash	180 (11.9)	80 (5.2)†
Urticaria	30 (2.0)	5 (0.3)†
All hemorrhagic	137 (9.0)	152 (10.0)
Severe neutropenia	13 (0.9)	0 (0.0)†

*Eleven patients assigned to ticlopidine and 13 assigned to aspirin took no study medication before premature termination.

†Values are significantly different from those for the ticlopidine group ($P < 0.05$).

(参考文献 4 より引用)

つまり、そもそもチエノピリジン系は潰瘍や出血の副作用が少ないので、アスピリンを服用している患者群と比べると、イベントの数に差がつきにくいのかもかもしれない。

プラセボと比較すると、H2RA が全く無効というわけではなさそうだ。PPI との相性が悪いと感じるのなら、次善の選択にしてもいいように思う。

そもそも、これくらいの小さな差にこだわるなら、患者がきちんと継続して服薬してくれるようなコミュニケーションや、日常生活に潜むリスクについてもしっかりとした指導もしないとバランスはとれないのかもかもしれない。ちょっとした髪型にはこだわるけれど、チャック全開なんてことが無いようにしたい。

参考文献

1. Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, Higuchi K, Fujimoto K, Cheong PK, Lee V, Kinoshita Y, Naito Y, Watanabe T, Ching JY, Lam K, Lo A, Chan H, Lui R, Tang RS, Sakata Y, Tse YK, Takeuchi T, Handa O, Nebiki H, Wu JC, Abe T, Mishiro T, Ng SC, Arakawa T. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):105-110.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.006. Epub 2016 Sep 15. PubMed PMID:

27641510.

2. Hsu PI, Wu DC, Tsay FW, Cheng JS, Liu CP, Lai KH, Chen WC, Wang HM, Tsai TJ, Tsai KW, Kao SS. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):282-289. doi:10.1038/ajg.2016.526. Epub 2016 Dec 6. PubMed PMID: 27922030.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. PubMed PMID: 8918275.
4. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989 Aug 24;321(8):501-7. PubMed PMID: 2761587.