

A rofecoxib placebo- és aktív kontrollos értékelése rheumatoid arthritisben

P. Geusens, K. Truitt, P. Sfikakis és mtsai. Scand. J. Rheumatol. 2002. 31. 230-8.

A nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) mind a COX-1, mind a COX-2 izoenzimek aktivitását gátolják. Ezzel szemben, a szelektív COX-2 inhibitorok (például rofecoxib) a klinikai dózistartományban alig vagy egyáltalán nem befolyásolják a COX-1 aktivitását.

A nem-szelektív NSAID-ok szokványos alkalmazási területe a rheumatoid arthritis (RA) ízületi fájdalom enyhítése és az ízületek funkcióképességének javítása. Ezeket a szereket gyakran a betegség kórlefolyására ható szerekkel (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) és/vagy szisztémás corticosteroidokkal kombinálják. A NSAID-ok egyéb alkalmazási területeihez képest RA-ben a betegség okozta panaszok és tünetek gyakran csak a szokványosnál nagyobb adagok tartós alkalmazásával csillapíthatók kielégítően – emiatt fokozódhat a NSAID-ok jelentős tápcsatornai mellékhatásainak (legfőképpen a gastroduodenális fekélyképződés) kockázata.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban észak-, közép- és dél-amerikai, európai, afrikai, ázsiai és ausztráliai klinikai központok beteget vettek részt. A szűrővizsgálaton részt vett 1344 beteg közül 1023 teljesítette a részvételi feltételeket. Random válogatással sorolták őket placebo-készítménnyel ($n=289$), 25 mg/nap, illetve 50 mg/nap rofecoxibbal ($n=306$, illetve $n=286$), vagy 2×500 mg/nap naproxennel ($n=142$) kezelt csoportokba. A terápiás csoportok kezelés előtti jellemzői hasonlóak voltak. A kezelés hatékonyságát az ACR alapkritériumok és előre meghatározott elsődleges végpontok (a kórlefolyást betegek és vizsgálok által átfogóan megítélt aktivitása, valamint az érzékeny, illetve a duzzadt ízületek száma) alapján ítélték meg. Figyelemmel kísérték továbbá a laboratóriumi paraméterek és életfontosságú működések rutin ellenőrzésének eredményeit, illetve a vizsgálok által észlelt mellékhatásokat is.

A szűrés eredményei alapján részvételre alkalmas betegek számára 3-16 napos NSAID-kimosási periódus következett. A kimosási időszak végén ismét értékelték a betegek állapotát, és ha észlelhetők voltak a RA aktivitásának, illetve heveny fellángolásának jelei, random válogatással besorolták őket a terápiás csoportok valamelyikébe.

A kezelés hatékonyságának és biztonságosságának mutatói. Négy primer hatékonysági mutatót határoztak meg, ezek: 1. az érzékeny ízületek száma (összesen 68); 2. a duzzadt ízületek száma (összesen 66); 3. a RA betegek által átfogóan megítélt aktivitása (vizuális analóg skála alapján); 4. a RA vizsgálok által átfogóan megítélt aktivitása, 5 fokozatú skála alapján. Abban az esetben állapítottak meg szignifikáns eltérést a placebo-kezeléshez

képest, ha e 4 előre definiált hatékonysági mutató közül legalább 3 esetben szignifikáns, javulást tükröző változás mutatkozott. A kiegészítő fájdalomcsillapító dózis-szükségletét is figyelembe vették.

A kezelés biztonságosságát a vizsgálok által bejelentett mellékhatások, valamint a laboratóriumi és életfontosságú paraméterek rendellenességei alapján ítélték meg.

Eredmények

A vizsgálati populáció 84%-a fejezte be a 12 hetes terápiás periódust. A placebo-csoporthoz képest a 25 vagy 50 mg/nap rofecoxibbal, illetve a naproxennel kezelt betegcsoportokban szignifikánsan kevesebb beteg hagyta abba a kezelést annak hatástalansága miatt.

A placebo-csoporttal összevetve a 25, illetve 50 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib hatására 12 hét alatt szignifikánsan nagyobb mértékben változtak a kezelés hatékonyságának elsődleges mutatói. Ez a kétféle dózisszintre külön-külön, illetve a két rofecoxib-csoport összevont értékelésére egyaránt érvényes. A naproxen hatásai hasonlóak voltak a rofecoxibbal kezelt betegcsoportokban megfigyeltekhez. A kezelés kedvező hatása már az első, 2 heti kezelés után sorra került ellenőrző viziten mutatkozott. A placebo-csoporthoz képest mutatkozó különbségek mind az aktív szerek nagyobb terápiás hatékonyságát tükrözték és statisztikailag szignifikánsak ($p<0,05$) voltak.

A legfontosabb másodlagos hatékonysági mutatók tekintetében a 12 hetes kezelés során mind a három aktív szer a placebo-kezeléshez képest 8%-os ($p<0,05$) javulást eredményezett. Az aktív szerrel kezelt csoportok között nem volt klinikai szempontból vagy statisztikailag szignifikáns különbség.

A kezelés biztonságossága. A betegek mindegyik vizsgálati készítményt jól tolerálták, a rofecoxib 25 mg-os napi dózisa bizonyult a legjobban tolerálhatónak – ebben a betegcsoportban volt a legkisebb a gyógyszerfüggő mellékhatások gyakorisága, a kezelést ezek jelentkezése miatt abbahagyók részaránya, illetve a jelentős mellékhatások előfordulása. A mellékhatások általában nem jártak súlyos következményekkel.

A kezelés mellékhatás miatti abbahagyására ritkán került sor. A tápcsatornai tolerálhatóságot jellemző mellékhatás miatt 5 (1,7%), 4 (1,3%), 9 (3,1%), és 4 (2,7%) placebo-készítménnyel, 25 mg/nap, illetve 50 mg/nap rofecoxibbal vagy naproxennel kezelt beteg hagyta abba a kezelést. A kezelést tápcsatornai mellékhatás (többek között perforatio, fekélyképződés, vérzés) miatt abbahagyók részaránya a naproxen-csoportban volt a legnagyobb. A laboratóriumi és életfontosságú paraméterek rendellenességét csak ritkán észlelték.

Megbeszélés és következtetések

A rheumatoid arthritis kezelése érdekében 12 héten keresztül 1×25 mg/nap vagy 1×50 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib hatékonysága felért a szokványos adagban (2×500 mg) alkalmazott naproxenével. Mindegyik aktív vizsgálati készítmény teljesítette a hatékonyság előre meghatározott követelményét, nevezetesen: a 4 elsődleges hatékonysági mutató közül legalább 3 esetben statisztikailag szignifikáns mértékű javulást eredményezett. A terápiás hatás már az első ellenőrző viziten mutatkozott, és a vizsgálat ideje alatt mindvégig érvényesült. A legfontosabb és kiegészítő másodlagos hatékonysági mutatók változása alapján mindegyik aktív vizsgálati készítmény hatékonyabbnak bizonyult a placebónál.

Mindegyik vizsgálati készítményt megfelelően tolerálták a résztvevők. A rofecoxibbal kezelt csoportokban sem észleltek új vagy váratlan reakciót, illetve mellékhatást. A rofecoxib tolerálhatósága jól egyezett az osteoarthritis betegek elvégzett klinikai vizsgálatok tapasztalataival. Elsősorban a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyók részaránya alapján ítélve, a 25 mg-os napi adag tolerálhatósága jobb volt az 50 mg-osénál vagy a naproxenénél.

A szelektív COX-2 gátlókat elsősorban azért fejlesztették ki, hogy ezáltal mérsékeljék a nem-szelektív NSAID-ok alkalmazása során fellépő tápcsatornai mellékhatások kockázatát. A szerzők mindössze néhány esetben észlelték a tápcsatorna nyálkahártyájának bizonyított károsodását. A naproxennel kezelt csoportban szignifikánsan több, a kezelés abbahagyásához vezető tápcsatornai mellékhatás jelentkezett, mint a placebo-csoportban, míg ezek gyakorisága a különböző dózisú rofecoxibbal kezelt csoportok egyikében sem különbözött a placebo-csoportban észlelttől.

A nem-szelektív NSAID-ok és a szelektív COX-2 gátlók renális hatásokat is kifejtenek – minden bizonnyal a prostaglandin szintézis lokális gátlása révén. A jól ismert renális mellékhatásokat (a vérnyomás kismértékű emelkedése, folyadékretenció, a glomeruláris filtrációs ráta változásai) e szerek hatásmechanizmusából adódó sajátosságokként fogadják el. A vizenyőképződés a vizsgálat 25 vagy 50 mg/nap rofecoxibbal kezelt csoportjaiban észlelt gyakorisága a nem-szelektív NSAID-okra jellemző tartományba esik. Pangásos szívelégtelenség nem fordult elő. Korábbi vizsgálatok tapasztalatai szerint a NSAID-ok körülbelül 5 Hgmm-rel növelik az artériás középnyomást. Mind a rofecoxibbal, mind a naproxennel kezelt betegcsoportokban csekély és az irodalmi adatokkal egyező mértékű volt a vérnyomás átlagos változása. Heveny veseelégtelenség nem alakult ki, és egyetlen beteg kezelését sem kellett a szérum creatinin szint emelke-

dése miatt abbahagyni. A vizsgálat résztvevői közül egy sem szenvedett el myocardialis infarktust vagy stroke-ot.

A vizsgálat eredményei megerősítik, hogy a rofecoxib hatékonyan alkalmazható RA hosszú távú kezelésére. A rofecoxibot 25 mg-os napi adagban a legelőnyösebb alkalmazni. Mindhárom értékelt aktív kezelés – 1×25 mg/nap, illetve 1×50 mg/nap rofecoxib, vagy 2×500 mg/nap naproxen – terápiás hatása hasonló mértékűnek bizonyult. A hatékonysági mutatók abszolút értékeiben a kezelés korai szakaszában mutatkozó csekély különbségek nem váltak statisztikailag szignifikánsakká, sőt idővel csökkentek. A kezelés hatékonyságát a tolerálhatóság ellenében mérlegelve, a rofecoxib 25 mg-os napi dózisával kezelt csoportban volt a legalacsonyabb a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyók részaránya. Ily módon, rheumatoid arthritis kezelésére 25 mg-os napi adagban javasolt alkalmazni a rofecoxibot.

Összefoglalás

A szerzők a 25 mg, illetve 50 mg napi dózisban adagolt rofecoxib, valamint 2×500 mg/nap naproxen hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlító, placebo-kontrollos értékelését végezték el rheumatoid arthritisben. A részvételi feltételeket teljesítő betegeket random válogatással sorolták a 12 héten keresztül, kettősvak feltételek között placebo-készítménnyel ($n=289$), 25 mg/nap, illetve 50 mg/nap rofecoxibbal ($n=306$, illetve $n=286$), vagy 2×500 mg/nap naproxennel ($n=142$) kezelt csoportokba. A kezelés hatékonyságát az ACR alakritériumok és előre meghatározott elsődleges végpontok (a kórfolyamat betegek és vizsgálok által átfogóan megítélt aktivitása, valamint az érzékeny, illetve a duzzadt ízületek száma) alapján ítélték meg. Figyelemmel kísérték a laboratóriumi paraméterek és életfontosságú működések rutin ellenőrzésének eredményeit, illetve a vizsgálok által észlelt mellékhatásokat is.

A rofecoxib 25, illetve 50 mg-os napi adagja és a 2×500 mg/nap dózisban adagolt naproxen hatékonysága hasonló volt, szignifikáns mértékben túlta felül a placebo-kezelését, és az összes elsődleges végpont tekintetében javulást eredményezett. A kezelés kedvező hatása már a legelső (a 2. heti) ellenőrző viziten mutatkozott, és a 12 hetes kezelés ideje alatt mindvégig érvényesült. A vizsgálat résztvevői jól tolerálták az alkalmazott kezeléseket.

A rofecoxib 1×25 mg-os napi dózisának hatékonysága 2×500 mg/nap (szokványos dózisban) adagolt naproxenéhez volt hasonló. A rofecoxib napi dózisának megkésztetéséből (50 mg/nap-ra) nem származott további terápiás előny.

Forgács Sándor dr.