

KITEKINTÉS

A celecoxib hatékonysága, tolerabilitása és gastrointestinalis biztonságossága osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben – randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. BMJ 2002. 325. 619-623.

A celecoxib szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) inhibitor nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kifejlesztésének célja egy olyan, más, klasszikus NSAID készítményekkel egyenértékű molekula létrehozása volt, melynek gastrointestinalis mellékhatásprofilja kedvezőbb. Jelen vizsgálatban 9 randomizált, kontrollált (RCT), legalább 12 héten át tartó vizsgálat eredményeit tekintették át, melyben a celecoxibot placeboval vagy más klasszikus NSAID-val hasonlították össze. Ezen metaanalízis célja a celecoxib hatékonyságának, tolerálhatóságának és felső gastrointestinalis biztonságosságának áttekintő értékelése volt osteoarthritisben (OA) és rheumatoid arthritisben (RA).

Módszerek

Azon RCT vizsgálatokat vonták be az elemzésbe, melyekben legalább 12 héten át alkalmaztak celecoxibot regisztrált dózisban placeboval vagy klasszikus NSAID-val szembeállítva. A kezelt betegek OA-ben vagy aktív RA-ben szenvedtek. A teljesség kedvéért minden celecoxibbal végzett RCT-t figyelembe vettek, köztük a publikáltakat, a nem publikált, de a gyártó cég adatbázisában levő RCT-kat, és emellett áttekintették a Medline-t, a Cochrane adatbázist és az Embase-t is. A rendelkezésre álló 17 RCT vizsgálatból 9 felelt meg ezen beválasztási kritériumoknak. A 9 vizsgálat metaanalízise során a hatékonyságot, tolerálhatóságot és a felső gastrointestinalis biztonságosságot elemezték. A vizsgált paraméterek, indikátorok a WOMAC OA fájdalomindex, ízületi merevség és funkcionális képesség, RA esetében pedig az ACR20 index volt. Utóbbi többek között a fájdalmas és duzzadt ízületek számát is magába foglalta. A tolerabilitást a 12 hetes kezelés elteltének időpontjában meghatározott kiesési rátával jellemezték. A gastrointestinalis biztonságosság indikátora a 12 és 24 hetes időpontban elvégzett rutin endoscopia eredménye volt, mely a 24 héten belül bekövetkezett tünetet okozó fekélyek, vérzések és obstrukciók (POB) gyakoriságát jelezte. Minden indikátor esetében külön metaanalízist végeztek, és a hatékonyság esetében külön vizsgálták az OA és RA adatokat is.

A mellékhatások miatti kiesések 12 hetes gyógyszerkezéskor: relatív rizikó (RR) értékek

	Celecoxib vs placebo	Celecoxib vs klasszikus NSAID
Bármely mellékhatás	1,49	0,86
Bármely gastrointestinalis mellékhatás	1,68	0,54
Hasi fájdalom	1,86	0,41
Hasmenés	1,45	0,88
Dyspepsia	1,60	0,59
Hányinger	0,90	0,58
Hányás	1,20	0,57

Eredmények

Az összesen 17 elérhető vizsgálatból 9 felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Ebben a 9 tanulmányban összesen 15187 beteget vizsgáltak. Összességében, hatástalanság vagy mellékhatás miatt, a 12 hetes időpontban a placebo szedők 56%-a, a 200 mg celecoxibot szedők 39%-a, a 400 mg celecoxibot szedők 32%-a, a napi 1000 mg naproxent szedők 39%-a és a 150 mg diclofenacot szedők 26%-a esett ki a vizsgálatokból.

A *hatékonyságot* tekintve RA-ben a celecoxib minden vizsgálati paraméter tekintve hatékonyabb volt a placebonál. Három vizsgálatban, melyben a celecoxibot klasszikus NSAID-val (napi 1000 mg naproxen vagy 150 mg retard diclofenac) vetették össze, a celecoxib ezekkel azonos hatékonyságúnak bizonyult. OA-ben a celecoxib a WOMAC index mindegyik komponensét tekintve hatékonyabb volt a placebonál, és azonos hatékonyságú, mint napi 1000 mg naproxen.

A *tolerabilitás* vonatkozásában, a celecoxibot szedők közül, a placebo-csoporthoz viszonyítva, többen estek ki a vizsgálatokból valamilyen mellékhatás (relatív rizikó: 1,49) vagy valamilyen gastrointestinalis szövődmény (relatív rizikó: 1,68) miatt. Az egyes tüneteket (hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, stb.) külön-külön elemezve

azonban nem volt szignifikáns különbség a celecoxib és placebo csoport között. A klasszikus NSAID-t szedőkhöz viszonyítva, minden mellékhatást figyelembe véve, nem volt eltérés a celecoxibot szedők kiesési rátájában. A csupán gastrointestinalis mellékhatásokat, ezen belül a dyspepsiát és hasi fájdalmat tekintve azonban szignifikánsan kevesebben estek ki a celecoxibot szedők közül, mint a más NSAID-t szedők közül.

A *gastrointestinalis biztonságosságot* tekintve, a celecoxibot szedők esetében több volt az endoscoppal detektálható fekély (relatív rizikó: 1,53), bár a különbség nem volt szignifikáns. Klasszikus NSAID-kal összevetve azonban a celecoxibot szedőknél 71%-kal kevesebb fekély fordult elő, mint a NSAID csoportban. A 24 hetes kezelés viszonyait tükröző, 7968 beteget bevonó CLASS vizsgálatban, a POB előfordulása csaknem fele volt a celecoxibot szedőkben, mint a NSAID csoportban, bár ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

A celecoxib hatásait *kisdózisú aszpirint szedőkben* is vizsgálták. Négy vizsgálatot elemezve a celecoxib gastrointestinalis biztonságossága aszpirint szedőkben is nagyobb volt, mind a klasszikus NSAID-t kapó csoportban. Mindenesetre ezen biztonságosság valamelyest kifejezettebb volt aszpirint a celecoxibbal egyidejűleg nem szedőkben, mint aszpirint szedőkben.

Dr. Szekanez Zoltán kommentárja

A COX izoenzimek felfedezése teoretikus lehetőséget teremtett hatékony, de gastrointestinalis szempontból biztonságos NSAID készítmények kifejlesztésére. A szelektív COX-2 gátló celecoxib alkalmazása a gyakorlatban is alátámasztotta a COX-2-szelektivitás előnyeire utaló előzetes alapkutatói eredményeket. A klinikai farmakológiában objektív, minőségi vizsgálatoknak ma csak a RCT vizsgálatok számítanak. Mivel egy-egy RCT önmagában viszonylag kisebb beteganyagot és emiatt kevésbé meggyőző eredményeket szolgáltat, manapság leginkább metaanalízisek végzésére kell törekednünk. A celecoxib esetében publikációkban, gyógyszerügyi adatbázisban, a medline-ban, Embase-ben és a Cochrane adatbázisban összesen 17, az „evidence based medicine” elveinek

megfelelő RCT vizsgálat áll rendelkezésre. Jelen tanulmányban a szerzők azon 9 RCT-t elemezték tovább metaanalízis formájában, melyben a celecoxibot, és a komparator klasszikus NSAID-t (naproxent vagy diclofenacot) vagy placebot legalább 12 hétig alkalmazták. Mind OA-ben, mind RA-ben vizsgálták a celecoxib hatékonyságát, tolerabilitását és felső gastrointestinalis biztonságosságát. Mindezek vizsgálatához objektív indikátorokat (WOMAC, ACR20, endoscopia, stb.) alkalmaztak. Ez a metaanalízis lehetővé tette, hogy több mint 15 ezer beteg adatait vessék össze és foglalják bele egyetlen tanulmányba. Végeredményben a metaanalízis mindenben megfelel az „evidence based medicine” követelményeinek, jól tervezett, megfelelő számú tanulmányt és beteget foglal magába, és kiegyensúlyozottan értékeli a celecoxib hatásait és mellékhatásait a komparatorokhoz viszonyítva.

Ez a metaanalízis meggyőzően igazolta, hogy a celecoxib mind OA-ben, mind RA-ben hatékonyabb a placebonál és azonos hatékonyságú, mint más, potens, klasszikus NSAID készítmények. Bár az összes mellékhatás, illetve a kumulatív gastrointestinalis mellékhatások tekintetében a placebohoz képest a celecoxibot szedőknél több ilyen esemény következett be, a klasszikus NSAID-khez viszonyítva a celecoxibot gastrointestinalis szempontból a betegek egyértelműen jobban tolerálták. Az endoscopy vizsgálatok is igazolták, hogy a celecoxib jelentősen kevesebb ulcust okoz, mint más NSAID-k és a POB-k száma is kevesebb. Végül, a celecoxib kisdózisú aszpirinnel együtt adva is biztonságosabb, mint a klasszikus NSAID-k, ami nagyon jelentős eredmény, hiszen a COX-1 szelektív aszpirin teoretikusan antagonizálhatná a celecoxib kedvező mellékhatásprofilját, amit azonban a gyakorlat nem támasztott alá. A celecoxibot szedők között jóval kevesebben kényszerülnek hatástalanság vagy mellékhatások miatt idő előtt félbeszakítani a gyógyszereszedést, mint a placebo kapó betegek között. Összességében, a 9 metaanalízisből nyert adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a celecoxib hatékony, és a klasszikus NSAID-hoz képest jobban tolerálható és biztonságosabb készítmény.

Szekanez Zoltán dr.