

Az osteoarthritis kezelésére alkalmazott rofecoxib, illetve naproxen hatékonyságának és tápcsatornai tolerálhatóságának összehasonlító értékelése. Randomizált kontrollos klinikai vizsgálat

Lisse, J., Perlman, M., Johansson, G. et al.: Ann Intern Med 2003. 139. 539-546.

A cyclooxygenase enzim mindkét (COX-1 és COX-2) izoformájának aktivitását egyidejűleg gátló NSAID-ok gyakori mellékhatása a tápcsatornai (GI) toxicitás. Feltételezik hogy a GI toxicitás mindenekelőtt a COX-1 gátlására vezethető vissza. A rofecoxib szelektív COX-2 inhibitor, mely nem gátolja a COX-1 működését. Korábban már kimutatták, hogy a rofecoxib a nem-szelektív NSAID-okéval azonos hatékonyságú, ugyanakkor alkalmazása során szignifikánsan kisebb a jelentős GI toxicitás gyakorisága.

A szerzők prospektív vizsgálatban a klinikai gyakorlatban előforduló típusos arthrosisos esetek ismérveit hordozó betegpopuláción hasonlították össze a rofecoxib és a mindkét COX izoforma aktivitását gátló naproxen hatásait. A vizsgálatban idős, többféle kórleletben szenvedő betegek is voltak. A betegek 47%-a hypertoniás volt, 60%-uk kórelőzményében szív-érrendszeri, 47%-ukban tápcsatornai szövődmény szerepelt, illetve 15%-uk hagyta abba korábban az antirheumaticumok szedését GI panaszok jelentkezése miatt.

Módszerek

A vizsgálatban negyvenéves vagy idősebb, térd-, csípő-, kéz- vagy gerinc-osteoarthritis betegek vehettek részt, ha panaszuk legalább 6 hónapja fennállt és ezek enyhítése érdekében rendszeresen NSAID-okat vagy paracetamolt kellett szedniük. A vizsgálati végpontok értékelését potenciálisan akadályozó kórleletben szenvedőket kizárták.

581 amerikai és 19 svédországi központ 5557 betegét vonták be a vizsgálatba. A részvételre alkalmas betegeket randomizáltan, egyenlő arányban sorolták be a 25 mg/nap rofecoxibbal, vagy a 2×500 mg/nap naproxennel kezelt csoportokba. A vizsgálat ideje alatt jelentkező tápcsatornai panaszok enyhítésére GI nyálkahártyavédő szerek szükség szerint alkalmazhatók voltak.

A kezelés biztonságosság tükröző adatak megszerzése érdekében a vizsgálat a kezelés 3. és 9. hetében, telefonon léptek érintkezésbe a betegekkel. A 6. és 12. héten (vagy a kezelés abbahagyásakor) a betegek felkeresték a rendelőt, ahol a vizsgáló kikérdezte őket az esetleg tapasztalt mellékhatásokról, fizikális vizsgálatot követően, majd a betegek kérdőívet töltöttek ki.

Eredmények

5557 beteg részesült gyógyszeres kezelésben (rofecoxib – n=2785, naproxen – n=2772). Mind a két terápiás csoport betegei az előírt gyógyszeradagok több mint 92%-át bevették. A két csoport kezelés előtti demográfiai jellemzői hasonlóak voltak. A résztvevők 90%-ának osteoarthritis az értékelt, primer ízületen kívül más ízületekben is zajlott és a betegek 92%-át egy évnél hosszabb ideje gyötörték ízületi panaszok. A betegek többsége korábban szedett már NSAID-okat. A kórelőzményben szereplő, NSAID-kezelés során jelentkező GI panaszok gyakorisága hasonló – 29%-os – volt a két betegcsoportban. Ezen kívül, a betegek 15%-a hagyta abba korábban az antirheumaticum szedését tápcsatornai NSAID-mellékhatás miatt. A csoportokban hasonló volt a kórelőzményben szereplő szív-ér rendszeri rendellenességek száma is.

A rofecoxibbal kezelt csoportban szignifikánsan ritkábban kellett GI mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyni a kezelést (8,1% vs. 5,9%, 26%-os kockázatszkkenés, $p=0,005$). A két csoport közötti különbség a 3. héttől kezdve mindvégig szignifikáns mértékű volt. A leggyakoribb GI mellékhatások a következők voltak: hasi fájdalom, epigastriális panaszok, hasmenés, gyomorfégés, émelygés, valamint emésztési zavarok. A rofecoxib-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a GI-protéktív gyógyszerek szedésének gyakorisága, mint a naproxen-csoportban: az első 6 héten 6,0% vs. 7,5%; a vizsgálat teljes időtartama alatt 9,1% vs. 11,2%, 21%-os kockázatszkkenés, $p=0,014$.

A kisdózisú aspirin-kezelésben részesülők alcsoportjában rofecoxib alkalmazása esetén következetesen alacsonyabb volt a GI mellékhatás miatt lemorzsolódók és a GI protéktív gyógyszert szedők részaránya, mint naproxen adása esetén.

A két betegcsoportban leggyakrabban bejelentett mellékhatások fejfájás, felső légúti fertőzés, hasi fájdalom, émelygés, hasmenés, és székrekedés voltak. Mind a két betegcsoport tagjainak kb. 30%-a panaszolt legalább egy, a vizsgáló orvos által legalább is potenciálisan gyógyszerfüggő mellékhatásnak minősített klinikai reakciót. A hypertonia, vagy az alsó végtagi vizenyőképződés gyakorisága tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A rofecoxibbal kezelt betegcsoportban nem fordult elő, a naproxennel kezeltben ugyanakkor 6

betegben következett be thromboticus stroke ($p=0,015$). A többi cardiovascularis eseményben nem volt szignifikáns különbség.

A 12 hétre vetített terápiás hatékonyság tekintetében nem volt különbség a rofecoxib- és a naproxen-csoport között. A betegek kb. 16%-a vélte úgy, hogy az osteoarthritis a kéz ízületeit sújtja a leginkább; ezek állapotát az AUSCAN Index meghatározásával követték nyomon. Ez a pontszám is hasonló mértékben javult a két kezelt betegcsoportban. A kezelést hatástalansága miatt abbahagyók részaránya sem különbözött a rofecoxibot, illetve naproxent szedő betegek körében (6,4% vs. 6,3%; $p>0,2$).

Megbeszélés

Ez a vizsgálat sorozat a legnagyobb szabású kísérlet a kezelés abbahagyásához vezető GI mellékhatások összehasonlító értékelésére. Bebizonyosodott, hogy a naproxenhez képest a rofecoxib szedését szignifikánsan kevesebb beteg hagyja abba GI mellékhatás jelentkezése miatt. A kisdózisú aspirin-kezelésben részesülő betegek adatain elvégzett alcsoport-elemzés és a teljes betegkohorsz érté-

kelésének eredményei megegyeztek. Ez azt bizonyítja, hogy a szelektív COX-2 gátlás előnyei a szív-érrendszeri szövődmények megelőzése céljából alkalmazott kisdózisú aspirin-profilaxisban részesülő betegeken is érvényesülnek. A tápcsatornai panaszok jelentkezése miatt korábban az antiarheumaticumokat abbahagyó betegek alcsoportjában úgyszintén azt figyelték meg, hogy a kezelést GI mellékhatás miatt feladó betegek száma alacsonyabb a rofecoxib-csoportban, mint a naproxen-csoportban. (7,6% vs. 14,4%; 47%-os kockázatsökkenés, $p<0,05$)

A rofecoxib alkalmazásával kapcsolatban közel 1200 beteg-életévnyi tapasztalatot szolgáltató vizsgálat további fontos megállapítása a rofecoxib, illetve a naproxen hypertoniás betegeken érvényesülő hatására vonatkozik. Mindkét gyógyszer hasonló mértékben befolyásolta a vérnyomás-beállítás összes mutatóját. A thromboemboliás mellékhatások gyakoriságának tekintetében sem mutatkozott különbség.

Megállapítható volt, hogy a 25 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib egyenértékű a 2×500 mg/nap dózisban adagolt naproxennel. A kezelést hatástalansága miatt feladó betegek részaránya is hasonló volt a két csoportban.

Összefoglalás

A szerzők az osteoarthritis kezelésére adott rofecoxib és a naproxen tolerálhatóságának összehasonlító értékelését végezték el randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat keretében. 600 orvosi centrum, 5557 térd-, csípő-, kéz/ vagy gerinc-osteoarthritisben szenvedő, átlagosan 63 éves beteget vizsgáltak. A betegek 25 mg/nap rofecoxibot, vagy 2×500 mg naproxent kaptak szájon át. Ezen kívül, szokványos gyógyszereiket (például aspirint) is tovább szedhették. A készítmények tolerálhatóságát elsősorban a tápcsatornai mellékhatások jelentkezése miatt abbahagyók, másodsorban az e mellékhatások enyhítése céljából gyógyszert szedők részaránya alapján ítélték meg. A betegek állapotát a kezelés elkezdése előtt, majd 6, illetve 12 hetes kezelés után értékelték.

A naproxenhez képest a rofecoxib szedését szignifikánsan kevesebb beteg hagyta abba tápcsatornai mellékhatás jelentkezése miatt (8,1% vs. 5,9% $p=0,005$). E mellékhatások enyhítése érdekében szignifikánsan kevesebb rofecoxibbal kezelt beteg szedett gyógyszert (9,1% vs. 11,2%; $p=0,014$). A kisdózisú aspirin kezelésben is részesülők (13%), valamint az antiarheumaticumok szedését GI mellékhatás miatt korábban abbahagyó (15%) alcsoportjaiban hasonló volt a GI mellékhatás miatti lemorzsolódás relatív kockázata.

A 12 héten keresztül 25 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib hatékonysága azonos volt 2×500 mg/nap dózisban adagolt naproxenével. Mindazonáltal, tápcsatornai tolerálhatóság tekintetében a rofecoxib szignifikánsan felülmúlta a naproxent.

Forgács Sándor dr.

