

A rheumatoid arthritis etoricoxib kezelésének értékelése randomizált, kontrollos klinikai vizsgálattal

Matsumoto A., Melian A., Mandel D. és mtsai. J. Rheumatol. 2002; 29: 1623-30

A nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) hatékonyan enyhítik a rheumatoid arthritisban (RA) jelentkező ízületi fájdalmat és duzzanatot, azonban gyakran súlyos mellékhatásokat (tápcsatornai vérzés, fekélyképződés és perforáció) idéznek elő. A NSAID-ok a cyclooxygenase (COX) enzim gátlásával fejtik ki hatásukat. A COX enzimnek két izoformája létezik. A COX-1 az élettani működésekben (pl. a gyomornyálkahártya védelmében és a véralvadásban) működik közre. A COX-2 termelését a gyulladással kapcsolatos citokinek fokozzák, ezért ez az izoforma főként a kóros reakciók (pl. gyulladás, láz, és fájdalom) kialakulásában közrejátszó prosztaglandinok szintéziséhez szükséges. A hagyományos NSAID-ok egyrészt gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatást fejtenek ki (a COX-2 gátlásával), ugyanakkor azonban nem kívánt tápcsatornai (a COX-1 gátlása következtében) és renovascularis (a COX-2 gátlásával) mellékhatások is előidéznek. Ily módon, a COX-2 aktivitását szelektíven gátló, a COX-1 működését azonban nem befolyásoló gyulladásgátló kezelés biztonságosabb rheumatoid arthritisben és más gyulladással járó kórképekben.

Ebben a vizsgálatban aktív rheumatoid arthritisben tanulmányozták a 90 mg dózisban adagolt, új NSAID, az etoricoxib, valamint a nem-szelektív NSAID naproxen maximális dózisének (1000 mg/nap) hatékonyságát és biztonságosságát.

Betegek és módszerek

Kettősvak, randomizált, placeboval és aktív referencia szerrel kontrollált, 12 hetes vizsgálatot 88 amerikai vizsgálóhelyen végeztek el. A vizsgálatban tartósan nem-szteroid gyulladásgátlókkal kezelt betegek vehettek részt, akik rheumatoid arthritisze a korábban rendelt NSAID elhagyása után súlyosbodott. A betegek 18 éves vagy idősebb, ARA kritériumai alapján kórismézett rheumatoid arthritisben szenvedők voltak, akiknél a betegség legalább 6 hónapja fennállt. Súlyos angina pectoris, pangásos szívelégtelenség, a megelőző évben lezajlott myocardialis infarctus, coronaria műtét kizáró feltételek voltak. Kizártak minden más beteget is akik olyan belbetegségben szenvedtek, ami akadályozhatta volna a vizsgálat eredményeinek értékelését. A csoportba sorolást megelőzően három alkalommal végeztek haemocult tesztet és aktív tápcsatorna-vérzés bármilyen tünete esetén a beteget kizárták a vizsgálatból.

A betegség heveny fellángolásának kritériumait teljesítő betegeket random válogatással 2:2:1 arányban sorolták a placeboval, 1×90 mg/nap etoricoxibbal, vagy

2×500 mg/nap naproxennel kezelt csoportokba. A hatékonysági mutatókat a kezelés elkezdése előtt, majd 2, 4, 8 és 12 heti kezelés után értékelték, az ACR (American College of Rheumatology) kritériumok teljes körű figyelembe vételével. A következő elsődleges végpontokat tűzték ki: a betegség betegek által felmért aktivitását (100 mm-es VAS alapján), a betegség vizsgálók által felmért aktivitását (0-4 fokozatú Likert-skála alapján), az érzékeny/duzzadt ízületek száma. Másodlagos mutatók: a fájdalomintenzitás átfogó, betegek általi értékelése, HAQ rokkantsági pontszám, a vizsgálatot értékelhetően befejező és az ACR20 kritériumoknak megfelelő javulást mutató betegek részaránya.

Eredmények

Betegek. Az 1147 szűrt beteg közül 816 teljesítette a beválasztási feltételeket és került randomizálásra. A három terápiás csoportba besorolt 816 beteg kezelés előtti jellemzői hasonlóak voltak. A 816 beteg közül 448 (a placebo-csoport 37,8%-a, az etoricoxib-csoport 71,2%-a és a naproxen-csoport 55,2%-a) fejezte be a 12 hetes vizsgálatot. A lemorzsolódás leggyakoribb oka a kezelés hatástalansága volt. Emiatt a placebo-csoportból szignifikánsan több beteg maradt ki, mint akár a naproxen, akár az etoricoxib csoportból. A kezelés napokban kifejezett átlagos időtartama a placebo-csoportban 48,4 nap, az etoricoxib-csoportban 70,3 nap, és a naproxen-csoportban 62 nap volt.

Hatékonyság. Minden elsődleges végpontot tekintve az etoricoxib szignifikánsan felülmúlta a placebo- ($p < 0,01$) és a naproxen-kezelést is ($p < 0,05$) – a naproxen úgyszintén szignifikánsan hatékonyabb volt a placebo-kezelésnél ($p < 0,01$). Az értékelés időpontjai alapján az etoricoxib terápiás hatása jelentkezett a leghamarabb (a 2. héten) és a vizsgálat 12 hetes időtartama alatt mindvégig érvényesült. Az etoricoxib terápiás hatása következetesen függetlennek bizonyult a szteroidok egyidejű alkalmazásától/ennek hiányától. A másodlagos végpontok alapján ítélve, mind az etoricoxib, mind a naproxen hatékonyabb volt a placeboval. Az etoricoxib hatékonysága több másodlagos mutatót tekintve szignifikánsan felülmúlta a naproxenét ($p < 0,05$). Nevezetesen, a betegek által felmért fájdalomintenzitás a 100 mm-es VAS skálán, átlagos változása az etoricoxib-csoportban -27,2 mm, a naproxen-csoportban -20,5 mm, és a placebo csoportban -11,4 mm volt. A HAQ rokkantsági pontszám átlagos változása etoricoxib hatására -0,4, naproxen hatására -0,3, placebo hatására -0,2 volt. Az „ACR befejezők” részaránya az

etoricoxib-csoportban 52,6%, a naproxen-csoportban 39,1%, a placebo-csoportban 20,8% volt. A kezelést annak hatástalansága miatt abbahagyók részaránya úgyszintén az etoricoxib elsőségét igazolta a naproxennel szemben.

Tolerálhatóság. A két aktív szerrel kezelt csoportban bármiféle, gyógyszerfüggő klinikai mellékhatást elszenvedett betegek részarányai nem különböztek szignifikánsan (placebo: 15,2%, etoricoxib: 16,1%, naproxen: 21,2%; $p > 0,05$). Ugyanez érvényes a kezelést klinikai mellékhatás, illetve súlyos mellékhatás miatt abbahagyók részarányára is (placebo: 3,4% / 0,6%, etoricoxib: 4,0% / 1,9%, naproxen: 4,7% / 0,6%).

A gyógyszerfüggő mellékhatások zöme tápcsatornai volt; a naproxen-csoportban valamivel sűrűbben fordultak elő emésztési panaszok, gyomorégés és hányinger, mint a másik két csoportban.

Tápcsatornai mellékhatások miatt mind a három csoportban kevesen hagyták abba a kezelést (placebo: 1,2%, etoricoxib: 0,9%, naproxen: 2,4%). Bár a hypertóniás reakciók gyakorisága mind az etoricoxib, mind a naproxen csoportban nőtt a placebo-csoportéhoz képest, ezek ritkán vezettek lemorzsolódáshoz. A lemorzsolódás három terápiás csoportban eltérő gyakoriságát figyelembe véve, a hypertónia hasonló gyakorisággal fordult elő az etoricoxib, illetve a naproxen csoportban. A vizenyőképződés gyakorisága hasonló volt a három csoportban.

A vizsgálat során két szív-érrendszeri szövödmény fordult elő, azonban a vizsgálok mind a kettőt a gyógyszeres kezeléstől függetlenül minősítették.

Megbeszélés

A vizsgálat kimutatta, hogy a nagy szelektivitású COX-2 gátló etoricoxib hatékonysága 90 mg dózisban, RA kezelésére adva felülmúlja mind a placebo kezelést, mind az 1000 mg/nap naproxenét. Az etoricoxib nagyobb hatékonysága következetesen, különböző értékelésekben mutatkozott: például az érzékeny/duzzadt ízületek számában, valamint a fájdalom és a gyulladás hevességét, a fizikai funkcióképesség mértékét és a betegség átfogóan értékelt aktivitását tükröző paraméterekben. Az etoricoxib-csoportban több betegen észlelték az ACR20 kritériumok teljesítésében megnyilvánuló, klinikai szempontból jelentős terápiás hatást, mint akár a placebo-, akár a naproxen-csoportban. Az etoricoxib terápiás hatása már az első értékelés alkalmával (a 2. héten) észlelhető volt és a vizsgálat 12 hete során mindvégig érvényesült. Az etoricoxib-kezelést szignifikánsan kevesebben hagyták abba hatástalanság miatt, mint a placebo- vagy a naproxen szedését.

Mivel az etoricoxib naproxenét felülmúló hatékonysága váratlan eredmény volt (ennek kimutatása nem szere-

pelt az előre kitűzött célok között), további szenzitivitáselemzéseket végeztek. Az eredmények egybehangzóan azt tükrözték, hogy az etoricoxib kedvező hatása szignifikánsan felülmúlta mind a placebo-, mind a naproxen-kezelését. A vizsgálat egyedi megállapítása, hogy az etoricoxib a mért végpontok zömét (vagyis az összes elsődleges és a legfontosabb másodlagos hatékonysági mutatót) tekintve hatásosabb a referencia NSAID-ként alkalmazott naproxennél. Nem világos, hogy az etoricoxib miért bizonyult kiemelkedően hatásosnak. Lehetséges ok többek között a COX-2 nagyfokú gátlása, az adagolási intervallum ideje alatt tartósan hatékony vérszint, vagy a jobb szöveti penetráció.

A vizsgálat résztvevői általában jól tolerálták az etoricoxibot. A mellékhatások és a kezelés mellékhatás miatti abbahagyásának összegezett gyakorisága hasonló volt a 3 terápiás csoportban. A szelektív COX-2 gátlók alkalmazását mindenekelőtt a kisebb tápcsatornai toxicitás miatt tartják előnyösnek. A vizsgálat alátámasztja az etoricoxib kedvezőbb tápcsatornai tolerálhatóságát. A naproxennel összevetve, a tápcsatornai mellékhatások (pl. emésztési panaszok, gyomorégés, hányinger) etoricoxibot szedő betegeken ritkábban fordultak elő, illetve közülük kevesebben hagyták abba a kezelést tápcsatornai mellékhatás miatt, mint a naproxen csoportban.

Az NSAID-ok befolyásolják a vese élettani működéseit a COX-2 gátlás révén. Etoricoxib, illetve naproxen adásakor kismértékben nőtt a hypertóniás mellékhatások száma a placebo-kezelés során észlelthez képest. A terápiás csoportokban mért vérnyomásértékek átlagos változása azonban csekély volt és a szisztolés vérnyomás átlagértéke mind az etoricoxib-, mind a placebo-csoportban csökkent valamelyest a kezelés előtti szinthez képest. A hypertóniás mellékhatást elszenvedett betegek zöme folytatta a vizsgálatot. A vizenyőképződéssel összefüggő mellékhatások gyakorisága az etoricoxib, illetve a naproxen csoportban nem különbözött a placebóval kezelt betegeken megfigyelttől.

Összefoglalás és következtetések

A 90 mg dózisban, naponta egyszer adott etoricoxib klinikai szempontból jelentős mértékben enyhítette a reumatoid arthritisz panaszokat, illetve tüneteket és hatékonysága felülmúlta mind a placebo-kezelést, mind a 2×500 mg dózisban adott naproxen hatását. Az etoricoxib hatása rövid időn belül jelentkezett és a 12 hetes vizsgálat során mindvégig érvényesült. A vizsgálat résztvevői általában jól tolerálták az etoricoxibot. A RA kezelésére jelenleg alkalmazható gyógymódokat helyénvaló etoricoxib-kezeléssel kiegészíteni.