

Milyen előrelépést jelent a STOPP vizsgálat az arthrosis kezelésében?

Konszenzus szimpózium. Párizs, 2009 február 20.

A Le Meridien Montparnasse Hotelben megrendezett ülésen a svájci *Daniel Uebelhart* professzor, a zürichi Fizikális Medicina Intézet igazgatója és a zürichi Egyetemi Kórház oszteoporosis centrumának vezetője, valamint *Andre Kahan*, a párizsi Descartes Egyetem reumatológus és klinikofarmakológus professzora, és a Cochin Kórház reumatológiai részlegének vezetője ismertette a STOPP (*Study on Osteoarthritis Progression Prevention*), az arthrosis progressziójának megelőzését célzó kétéves, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálat frissen publikált eredményeit (1).

A gyógyszerként törzskönyveztet chondroitin szulfátot (CS), mint lassan kialakuló hatású szert, sok éve használjuk az arthrosis tüneti kezelésére. Ezt tükrözi az angol hatástani csoport elnevezése is: SySADOA — *symptomatic slow acting drug for osteoarthritis*. Emellett azonban számos kutatás folyt hatásmechanizmusának tisztázására. Ezideig ez a legnagyobb esetszámú vizsgálat, amely a szer struktúramódosító hatását vizsgálta. A III fázisú multicentrikus (5 országot érintő) prospektív vizsgálatba 2000. február és 2002 júliusa között voltak be az ACR kritériumok szerinti, Kellgren illetve Lawrence III. stádiumú, 45-80 év közötti térdarthrosisos betegeket, akiknek a VAS skálán fájdalom értékük 3 hónapig legalább 30 mm vagy több volt. 622 beteget randomizáltak, 309-en kaptak napi 800 mg CS-t folyamatosan, és 313-an placebo-t. Paracetamol, és rövid nemsteroid (NSAID) szedés akut fájdalom esetén megengedett volt. A vizsgálat elsődleges végpontja az érintett térd tibio-femorális ízülete medialis compartmentjében mért ízés szűkület mértéke, másodlagos végpontok a fájdalom (VAS), WOMAC index, orvos és beteg által értékelt össz-javulás (VAS), és a NSAID szedésének mértéke voltak. Az átlagéletkor 63/62 év, a nő/ffi arány mintegy 2:1, és a BMI értékek átlaga 28 volt. A placebo csoportból 96 beteg esett ki, ebből 17 mellékhatás, 20 hatástalanság, 2 sebészi megoldás miatt, a CS csoportból pedig 103, közülük 16 mellékhatás, 26 hatástalanság és 4 sebészi megoldás miatt. A fájdalom szignifikánsan ($p < 0,01$) gyorsabban csökkent a CS, mint a placebo csoportban az 1-9. hónapban. A fájdalom csökkenésével (VAS 40 illetve 60 mm-es csökkenése) definiált responderek száma a 6. hónapban szignifikánsan nagyobb volt a CS csoportban, mint a placebo csoportban (28% / 19% [$p=0,01$] és 9% / 4% [$p=0,01$]). Ugyanez a WOMAC fájdalom skála 60%-os csökkenése tekintetében szintén szignifikánsan nagyobb volt a CS csoportban: 41% / 34% [$p=0,05$]). A globális hatékonyság értékei a 6. hónapban a beteg által értékelve 45 / 36, az orvos által értékelve 40 / 29 voltak, szignifikánsan ($p < 0,04$) jobb a CS csoportban. Bár a paracetamol és NSAID használatban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, a 18. hónapban 12%-al, a 21. hónapban 16%-kal, és a 24. hónapban 17%-kal kevesebb NSAID-ra volt szükség a CS csoportban. A betegek többsége nagyon jónak illetve jónak találta a tolerabilitást, a mellékhatások enyhék és átmenetiek,

túlnyomórészt gastrointestinalisak voltak. Az ízületi rés nagyságát speciális, standardizált röntgen felvételen mérték (postero-anterior Lyon schuss): ekkor a beteg 20-30°-ban flektált térdrel áll a filmet tartalmazó asztal előtt, öregujjával, patellájával és combjával nekitámaszkodva, így a testhelyzet standard módon reprodukálható. A sugár az ízületi rés közepére, az eminentiák és a femur condylusok közötti részre irányult, a digitális technikával készült, fluoroszkópiával javított felvételeket egy képelemző szoftver segítségével két független radiológus értékelt, az adatok tekintetében vakon. Meghatározták a medialis compart-

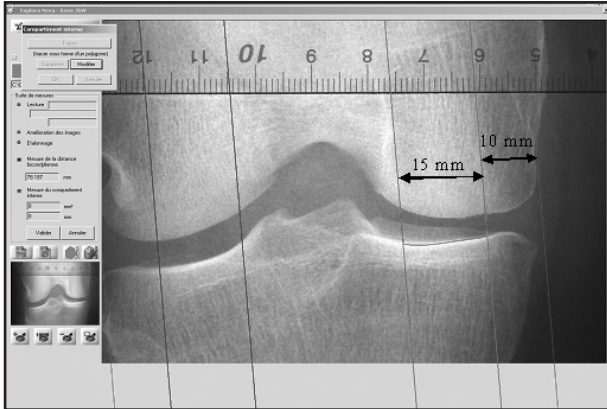
ment részét, a testhelyzet standard módon reprodukálható. A sugár az ízületi rés közepére, az eminentiák és a femur condylusok közötti részre irányult, a digitális technikával készült, fluoroszkópiával javított felvételeket egy képelemző szoftver segítségével két független radiológus értékelt, az adatok tekintetében vakon. Meghatározták a medialis compart-



1. kép. „Lyon-Schuss” felvételi technika: a térdflexió mértékét az egyén tibia és láb mérete határozza meg így reprodukálható.

A betegek adatai

	Placebo n=313	CS n=309
Életkor átlaga (év)	61,8	62,9
ffi / nő arány	104/209	93/216
BMI átlaga ffiak	28,3	28,3
BMI átlaga nők	29,3	28,6

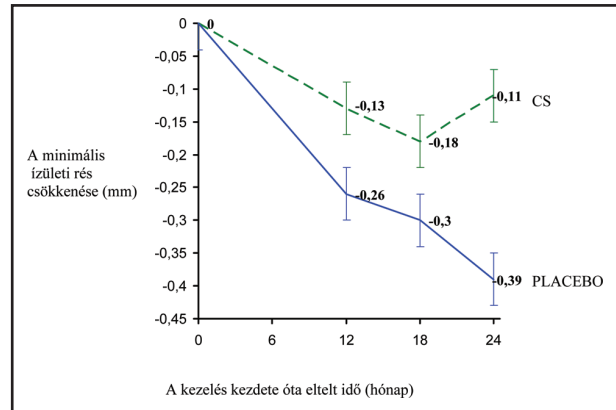


2. kép. A digitalizált röntgenkép analízis

ment ízrésének legszűkebb pontját, és a továbbiakban ezt vették figyelembe. A radiológiai progresszió definíciója a $\geq 0,25$ mm-es résszűkület növekedés volt. Az intent-to-treat analízis alapján a CS csoportban szignifikánsan ($p < 0,0001$) kisebb volt a legkisebb ízrés csökkenésének mértéke, (átlagérték $0,07 \pm 0,03$ mm), mint a placebo csoportban (átlagérték $0,31 \text{ mm} \pm 0,04$ mm). A radiológiai progressziót mutató betegek aránya szignifikánsan kisebb volt a CS csoportban (28% $p < 0,0005$), mint a placebo csoportban (41%). A relatív rizikó csökkenés 33% (95%CI: 16%-46%) volt, a NNT (number needed to treat) értéke 8 (95%CI: 5-17) volt. Ezek az eredmények tehát alátámasztják azt a megállapítást, hogy a napi 800 mg adagban folyamatosan alkalmazott CS 2 év alatt lelassítja a térdarthrosis radiológiai progresszióját: tehát struktúramódosító hatása van.

A panelban helyet foglaló két szlovák, két francia, egy olasz, egy svájci és két magyar klinikus ezután kérdéseket tehetett fel a két előadónak. A diskusszióban kiderült, hogy intermittáló adagolásra vonatkozó vizsgálati adatok csak kis esetszámban és a fájdalomcsillapító hatás tekintetében vannak. A struktúramódosító hatást vizsgáló előző, Zurich study-ban szintén folyamatos adagolást alkalmazták (2). Tehát megfontolandó, hogy az alkalmazási előírásban érdemes lenne megváltoztatni az adagolási sémát. Érdekes megállapítás volt, hogy ha az ízrés szűkület mértékét az idő függvényében vizsgálták, és a beteget a BMI szerint csoportosították, a 25-30-as BMI-ű csoportban $p < 0,05$; a 30 feletti BMI-vel rendelkező betegek csoportjában pedig $p < 0,001$ szignifikancia-szintű különbséget találtak. Ezen vizsgált kis alcsoportokban a magasabb BMI-ű betegekben a placebo hatás jóval nagyobb különbségeket mutat, mint a CS.

Egy, a GAIT vizsgálat eredményeivel való összevetést célzó kérdésre Uebelhart professzor elmondta, hogy a STOPP vizsgálat csak olyan tanulmánnyal hasonlítható össze, ahol ugyanezt a készítményt, ugyanilyen dózissal alkalmazták. A GAIT studyban a kevésbé hatékony táplálék-kiegészítő CS-OH-t adagolták, glukózamin HCl illetve a kettő kombinációja mellett, 24 hétig, és ez a vizsgálat a tünetek analízisét célozta (3). A beteganyag BMI átlaga 31,8 volt. A placebo válasz több mint 60%-osnak



3. kép. Az ízületi rés változása a vizsgálat során (PP analysis, Last Observation Carried Forward): a kezelés hatása szignifikánsan növekedett az idő előrehaladtával ANOVA: $p < 0,001$

bizonyult. Ma már túlhaladott elemzési technikával készült, és mivel nagy volt a kiesési ráta, kis esetszámon alapul (300-ból 70 beteget sikerült értékelni). Számára ezért nem volt elfogatható a GAIT vizsgálat eredménye. Az egyik hozzászóló hangsúlyozta az adherencia és a compliance jelentőségét, ehhez az egyik legjobb érv a betegek számára a sebészi kezelés idejének kitolása lehet.

A rövid ebédszünetben lehetőség nyílt a kollégákkal közelebről is megismerkedni és kötetlen eszmecsere folytatni, itt is számos hasznos és érdekes információ cserélt gazdát. A délutáni sajtótájékoztatón 9 országból mintegy 28 újságíró vett részt. Kahan professzor először az arthrosisról szólt, népegészségügyi jelentőségét hangsúlyozva elmondta, hogy Franciaországban 1993 és 2002 között a kezelés direkt költségei 150%-al nőttek. A vizsgálat és eredményeinek ismertetése után az újságírók kérdései főleg a biztonságosságra és a széleskörű alkalmazásra vonatkoztak, Uebelhart professzor kihangsúlyozta, hogy a növekvő számú idősödő populációban az életminőség javításának lehetőségét rejti magában a készítmény, ezért előnyös, hogy biztonságossága jó.

Összességében egy nagyon jó összefoglalását hallottuk a CS térdarthrosisban evidenciákkal alátámasztott struktúramódosító hatásának, és az eddig is meggyőző tüneti hatásának bizonyítékaként.

Irodalom

1. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F., Delmas P. D., Reginster J. Y.: Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis. The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.* 2009.60. 524-533.
2. Michel B. A., Stucki G., Frey D., et al.: Chondroitins 4 and 6 sulphate in osteoarthritis of the knee. *Arthr. Rheum.* 2005. 52. 779-786.
3. Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L. et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006.354. 795-808.

Orutay Judit dr. és Hittner György dr.