

Osteoarthritis kezelése etoricoxibbal 52 héten keresztül – kettősvak, aktív szerrel kontrollált, összehasonlító vizsgálat [NCT00242489]

Curtis, S., Bockow B, Fisher Ch. és mtsai. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2005,6:58 alapján

Az etoricoxib új NSAID, mely a hagyományos NSAID max. dózisához hasonló gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatást fejt ki a RCT-ben.

Egy korábban publikált 14 hét időtartamú, placebo-, illetve aktív referencia szerrel kontrollált összehasonlító vizsgálat során az etoricoxib klinikai hatékonysága szignifikánsan felülmúlta a placebo-kezelését és hasonló volt a maximális 3×50 mg/nap dózisban adagolt diklofenákéhoz. Az alapvizsgálat befejezése után két, egymást követő kiterjesztés során összesen 52 héten keresztül folytatták a kezelést. Azt kívánták értékelni, hogy hatásos, illetve tolerálható marad-e az etoricoxib kezelés.

Betegek és módszerek

A vizsgálatra 55 amerikai központban került sor. A vizsgálatban 40 éves vagy idősebb, térdízületi OA klinikai és radiológiai tüneteit mutató, legalább 6 hónapja panaszos és az ARA I-III funkcionális osztályaiba besorolható betegek vehettek részt. További feltétel volt, hogy a szűrést megelőző 30 nappól 25 napon keresztül NSAID-ot szedjenek. A vizsgálat kiterjesztéseiben azok a betegek vehettek részt, akik sikeresen befejezték az eredeti alapvizsgálatot; a második kiterjesztésben való részvétel feltétele az volt, hogy a beteg a vizsgálat előírásainak megfelelően befejezze az első kiterjesztést.

A részvételt kizáró feltételek: súlyos vesekárosodás, jelentős fizikális vagy laboratóriumi rendellenesség; súlyos angina pectoris vagy kezeletlen pangásos szívelégtelenség; kezeletlen hypertonia; stroke vagy TIA, aktív májbetegség; új keletű daganatos betegség; a vizsgált térdízületben bekövetkezett meniscus-sérülés a beválasztást megelőző 2 évben; a vizsgált ízület arthroscopos vizsgálata a beválasztást megelőző 6 hónapban; 120 kg feletti testsúly; túlérzékenység a hagyományos NSAID-okra. Kizárták továbbá a szteroid kezelésre szoruló betegeket.

A vizsgálat felépítése. Az alapvizsgálat után két, egymást követő, kettősvak, aktív szerrel kontrollált (12 hét, majd 26 hét időtartamú) kiterjesztés következett. Az alapvizsgálat első része placebo-kontrollos volt, míg a második rész és a két kiterjesztés során aktív referencia készítmény volt a kontroll terápia. Az alapvizsgálat célja az etoricoxib klinikai hatását kifejtő dózistartományának meghatározása volt OA-ben szenvedő betegeken. A kiterjesztések a további 38 héten keresztül folytatott etoricoxib kezelés hatékonyságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték.

A beválasztási feltételeket teljesítő, OA-ben szenvedő betegeket random válogatással sorolták az 5, 10, 30, 60,

vagy 90 mg etoricoxibbal, vagy placebóval 6 héten keresztül kezelt csoportokba (I. szakasz). Az alapvizsgálat 8 hetes, II. szakaszában a korábban placebóval, illetve 5 vagy 10 mg etoricoxibbal kezelt betegeket 150 mg/nap diklofenákra, vagy 30 mg etoricoxibra állították át. Ezen kívül, az I. szakaszban 30 mg etoricoxibot szedő betegek fele változtatás nélkül folytatta a kezelést, másik fele 60 mg etoricoxibra tért át. Ugyanezt tette az I. szakaszban 60 mg etoricoxibbal kezelt betegek fele is, azonban a csoport másik fele a II. szakaszban 90 mg etoricoxibot kapott naponta. Az I. szakaszban 90 mg etoricoxibbal kezelt betegek terápiája a II. szakaszban is változatlan maradt. A 14 hetes alapvizsgálat befejezését követő kiterjesztések során után a betegek változtatás nélkül folytatták a II. szakaszban kapott kezelést.

A kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése. A hatékonyságot az aktív referencia szerrel kontrollált időszak két végpontjának felhasználásával a WOMAC fájdalomskála (100 mm-es vizuális analóg skála) alapján számítottuk ki.

A hatékonyság és a biztonságosság értékelése is a kezelés 6., 8., 14., 20., 26., 34., 42., és 52. hetében történt. Mindegyik vizit alkalmával ellenőrizték az életfontosságú működéseket, és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek.

Eredmények

Az alapvizsgálatba 617 beteget vontak be; közülük 550 lépett tovább a II. szakaszba. A II. szakaszt 427 beteg fejezte be és kezdte el az első kiterjesztést. Az aktív referencia szerrel kontrollált időszakba bekerült 550 beteg közül 198 beteg 30 mg, 102 beteg 60 mg, és 148 beteg 90 mg etoricoxibot szedett naponta, míg a fennmaradó 102 beteg 3×50 mg/nap diklofenákot kapott. A randomizálás időpontjába nem volt klinikai szempontból lényeges különbség az egyes terápiás csoportok jellemzői között. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év, a nők részaránya 72%, a térdízületi OA fennállásának átlagos időtartama 7,4 év volt. A vizsgálati szakasz ideje alatt klinikai mellékhatás volt a lemorzsolódás leggyakoribb oka.

Hatásosság. A 46 hetes, aktív referencia szerrel kontrollált vizsgálati szakaszban az etoricoxib 30, 60, és 90 mg-os adagban a 150 mg/nap diklofenákéhoz hasonló mértékben bizonyult hatásosnak. A klinikai javulás elérte vagy meghaladta a klinikai szempontból lényeges változás küszöbét. Az észlelt javulás az összes aktív szerrel kezelt csoportban viszonylag állandó szinten kitartóan érvényesült mind a két kiterjesztés során.

A 30, 60, vagy 90 mg dózisban adagolt etoricoxib terápiás hatása az alapvizsgálat során a 6. hét végén tetőzött, majd állandósult az 52 hetes terápiás időszak során; csupán kisebb különbség mutatkozott a 60 mg-os dóziszszint javára.

Biztonságosság. A 46 hetes, aktív referencia szerrel kontrollált időszak során a betegek általában jól tolerálták az etoricoxibot (30, 60, vagy 90 mg dózisban) és a diklofenákot (150 mg/nap dózisban). A mellékhatások gyakorisága hasonló volt az egyes csoportokban. A mellékhatások valamivel sűrűbben fordultak elő a 90 mg etoricoxibot és a 150 mg diklofenákot szedő csoportokban (23%, illetve 24,5%), mint a 30 mg, vagy 60 mg etoricoxibot szedő csoportokban (17,2%, illetve 17,6%). A diklofenák-csoportban több beteg hagyta abba a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt, mint az etoricoxib-csoportokban (11,8% vs. 3,0-6,8%).

A diklofenák-csoportban a betegek nagyobb hányadán jelentkeztek kellemetlen tápcsatornai tünetek (26,6%), mint az etoricoxib csoportokban (30 mg – 16,5%; 60 mg – 16,7%; 90 mg – 14,9%). Ezzel összhangban, a kezelést a tápcsatornai tünetek miatt abbahagyó betegek részaránya is magasabb volt a diklofenák csoportban (4,0%), mint az etoricoxib-csoportokban (30 mg – 0,0%; 60 mg – 1,0%; 90 mg – 2,1%).

Alsó végtagi vizenyőképződésről a 30, 60, illetve 90 mg etoricoxibbal kezelt betegek 4,5%-a, 3,9%-a és 3,4%-a, míg a diklofenákot szedők 2,0%-a számolt be. A hipertónia előfordulása dózisfüggő tendenciát mutatott, az etoricoxibbal kezelt betegek esetében 30 mg adása esetén 2,0%, 60 mg-ot szedők körében 2,9%, és a 90 mg-mal kezelték körébe 5,4%, a diklofenák csoportban 4,9% volt a hipertóniások részaránya.

Az aktív referencia szerrel kontrollált időszakban a 30, 60, illetve 90 mg etoricoxibbal kezelt betegek 5,6%-ában, 5,0%-ában, illetve 9,6%-ában, és a diklofenákot szedők 18,6%-ában észleltek laboratóriumi eltéréseket. A leggyakoribb laboratóriumi kóros lelet az ALT és az AST aktivitás fokozódása volt. Ezen enzimek aktivitás-fokozódása a diklofenák csoportban sűrűbben fordult elő, mint az etoricoxib-csoportokban (10,8% vs. 1,0-2,1%).

A leggyakoribb klinikai mellékhatás a légúti fertőzés, a fejfájás, és a hasmenés volt. Az alsó végtagi vizenyőképződés az etoricoxib csoportokban sűrűbben fordult elő, mint a diklofenák-csoportban.

Megbeszélés

A 30, 60, és 90 mg dózisban adagolt etoricoxib a kezelés első 6 hetében klinikai szempontból hatásosnak bizonyult osteoarthritiszes betegeken. Az elért hatékonyság az ezt követő, 46 hét időtartamú, aktív referencia szerrel kontrollált vizsgálati szakaszban is fennmaradt. A 60, illetve 90 mg etoricoxibbal elért javulás mértéke hasonló volt a diklofenák-csoportban észlelthez; az említett dó-

zisszintek hatása valamivel felülmúlta a 30 mg-os dóziszszintét. Ez a vizsgálat kezdetétől a második kiterjesztés végéig változatlan dózisban adagolt etoricoxibbal kezelt betegeken volt a leginkább nyilvánvaló. Mindegyik vizsgálati készítmény jól tolerálható volt.

Az etoricoxibot az alapvizsgálat kezdetétől a második kiterjesztés végéig változatlan dózisban szedő betegeken a terápiás hatás általában 6 hetes kezelés után tetőzött, majd a vizsgálat 52 hete alatt mindvégig az elért szinten maradt.

Az alapvizsgálat adatai szerint etoricoxib esetében 60 mg a legkisebb, maximális hatékonyságot biztosító adag. A kiterjesztések ideje alatt a továbbra is 30 mg etoricoxibot szedő betegeken mutatkozó terápiás hatás közelített a 60, illetve 90 mg-os dózisékéhez; a terápiás hatás mindegyik terápiás csoportban kitartóan érvényesült és hasonló volt a diklofenák 150 mg-os dózisáéhoz.

A betegek jól tolerálják mind a két szert. Mindazonáltal, az etoricoxibot szedő betegeken a kiterjesztések ideje alatt kevesebb kellemetlen tápcsatornai mellékhatás jelentkezett mint a a diklofenák-csoportban. Etoricoxib alkalmazásakor ritkább lehet a tápcsatornai perforáció, fekélyképződés és vérzés gyakorisága.

Az aktív referencia szerrel kontrollált vizsgálati szakaszban csupán egyetlen súlyos, thromboticus cardiovascularis szövődmény fordult elő egy diklofenákot szedő betegen. Bár az aspirint szedő betegeket kizárták a vizsgálatból, más szív-érrendszeri rizikófaktorokkal (pl. mellkasi fájdalom, hypertonia, dohányzás, hypercholesterinaemia, stb.) terhelt betegek részt vehettek benne. Más nagyszabású, hosszú távú vizsgálatokban értékelik az etoricoxib cardiovascularis biztonságosságát.

A NSAID-ok, így az etoricoxib és a diclofenac befolyásolhatják a vesében zajló élettani folyamatokat. Az alapvizsgálat során alacsony volt a renovasculáris mellékhatások száma; többségük a 90 mg-os dózissal fordult elő, míg a 60 mg etoricoxibot szedők körében elenyésző volt a számuk és 30 mg-os adag szedése során nem fordultak elő. Összességében véve, a renovasculáris hatások klinikai jelentősége csekély volt. Pangásos szívelégtelenség ritkán alakult ki; a hypertonia gyakorisága általában hasonló volt a diklofenák-csoportban észlelthez – jól lehet a hipertóniás szövődmények száma dózisfüggő volt.

Következtetések

Az alapvizsgálat során a 60 mg-os dózis bizonyult az etoricoxib legkisebb, maximális hatásosságot biztosító dózisának. Ez a kiterjesztés vizsgálat kimutatta, hogy a 30-90 mg dózisban adott etoricoxib OA-ben mutatkozó, szignifikáns mértékű klinikai hatékonysága mindvégig érvényesült az 52 hetes kezelés ideje alatt. A betegek általában jól tolerálták az etoricoxibot, amelynek klinikai hatásossága hasonló volt a 150 mg dózisban adagolt diklofenákéhoz.