

# A MEDAL (Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-term) program keretében, osteoarthritiszes, illetve rheumatoid arthritiszes betegekben alkalmazott etoricoxib, illetve diklofenák kezelés szív-érrendszeri következményei: randomizált összehasonlítás

Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A és mtsai Lancet 2006.nov. on line közlés alapján.

A nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) világszerte a legsűrűbben alkalmazott gyógyszerek, melyeket a rheumatoid arthritiszes és az osteoarthritiszes betegek gyakran hosszú időn keresztül szednek. A kezelést nagymértékben korlátozza a tápcsatornai mellékhatások (pl. vérzés) lehetősége. A cyclooxygenase-2 (COX-2) enzimet szelektíven gátló gyógyszereket a tápcsatorna-károsító hatás mérséklése céljából fejlesztették ki. Randomizált klinikai vizsgálatok megállapítása szerint egyes hagyományos NSAID-ok (pl. diklofenák, ibuprofen) alkalmazása során valamint szelektív COX-2 gátlók adása esetén is nagyobb a thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények kockázata, mint placebo-készítmény alkalmazásakor.

A MEDAL (Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-term) programban azt tűzték ki célul, hogy pontosan felbecsüljék a thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények relatív kockázatát etoricoxib, illetve hagyományos NSAID-ok közé tartozó diklofenák alkalmazása során. Igyekeztek sokféle – az arthritiszes betegek tarka populációjának megfelelő – betegcsoportot tanulmányozni, ezért különféle szív-érrendszeri rizikófaktorral (pl. régebb óta fennálló cardiovascularis betegségben szenvedő) és tápcsatornai kockázati tényezőkkel terhelt betegeket is beválasztottak a vizsgálatba.

## Beteganyag és módszerek

A MEDAL programra 2002-2006 között kerül sor 46 ország 1380 vizsgálóhelyén. A programot úgy tervezték, hogy prospektívan gyűjtse össze három randomizált, kettősvak klinikai vizsgálat – a MEDAL, az EDGE (Etoricoxib vs. Diclofenac Sodium Gastrointestinal Toelrability & Effectiveness) és az EDGE II – adatait. Elősegítette az adatok összevont elemzését, hogy mind a három vizsgálat esetében hasonlóak voltak a beválasztási feltételek

A vizsgálatba ötvenéves vagy idősebb, osteoarthritiszes, illetve rheumatoid arthritiszes betegek kerülhettek be, amennyiben térd-, csípő-, kéz- vagy gerinc-osteoarthritiszüket klinikai ismérvek alapján kórismézték, vagy rheumatoid arthritiszük legalább 4 ARA kritériumnak megfelelt. További feltétel volt, hogy paracetamol kezdő terápia a tünetek súlyossága miatt ne jöhessen szóba. A beválasztást megelőző 6 hónapnál régebben lezajlott myocardialis infarctus, coronaria-bypass műtét, vagy PTCA nem voltak kizáró feltételek.

Beválasztási feltételeket teljesítő betegeket random válogatással mindegyik vizsgálóhelyen azonos arányban sorolták a terápiás csoportokba. A MEDAL vizsgálat első 4333 osteoarthritiszes betegét és minden rheumatoid arthritiszes résztvevőjét naponta 1×90 mg etoricoxibbal, vagy 2×75 mg diklofenákkal kezelték. Az ezt követően bevont, osteoarthritiszes betegek 1×60 mg/nap etoricoxibot, vagy 2×75 mg/nap diklofenákot kaptak. Az EDGE és az EDGE II vizsgálat betegei vagy 1×90 mg etoricoxib vagy 3×50 mg (EDGE), vagy 2×75 mg (EDGE II) diklofenák kezelésben részesültek.

A betegek 4 havonként jelentkeztek ellenőrző vizitek-re. Az összes lehetséges thrombotikus szív-érrendszeri szövődményt a bejelentett mellékhatások aktív monitorozásával azonosították. A végpontot úgy tervezték, hogy lehetőség szerint magába foglaljon minden – vénás vagy artériás – thrombotikus szív-érrendszeri szövődményt. Ebben a vonatkozásban nagy jelentőségű a klinikai tünetekkel járó myocardialis infarctus és az ischaemiás stroke. A résztvevőkről a randomizálás időpontjában, a vizsgálat ideje alatt és a vizsgálat befejezéskor EKG készült, amelyen „néma” myocardialis infarctust kerestek.

Az előre definiált biztonságossági végpontok a kezelést hipertónia, vizenyőképződés, veseműködési zavar, tápcsatornai mellékhatások, májműködési zavarok miatti abbahagyását is tartalmazták. A klinikai tünetekkel járó, tápcsatornai mellékhatásokat is a bejelentett mellékhatások aktív monitorozásával azonosították. A résztvevők minden viziten értékelték ízületi gyulladásuk állapotát ötfokozatú skála alapján.

## Eredmények

A vizsgálatokba 34701 résztvevőt (24913 osteoarthritiszes és 9787 rheumatoid arthritiszes beteget) vontak be. A kezelés időtartama átlagosan 18 (±11,8) hónap volt. Az etoricoxib csoportban 320, a diklofenák csoportban 323 beteg szenvedett el thrombotikus szív-érrendszeri szövődményt, melyek gyakorisága ennél fogva 1,24, illetve 1,30/100 betegév. A tápcsatorna felső szakaszán bekövetkezett klinikai mellékhatások (perforáció, vérzés, elzáródás, fekélyképződés) gyakorisága etoricoxib alkalmazásakor alacsonyabb volt, mint diklofenák kezelés során (0,67 vs. 0,97/100 beteg-év), azonban a szövődményes fel-

ső tápcsatornai mellékhatások gyakorisága hasonló volt a két csoportban (etoricoxib 0,30 vs. diklofenák 0,32).

A betegek együttműködésének átlagos mértéke az etoricoxib csoportban 98%-os, míg a diklofenák csoportban 96%-os.

Az etoricoxib vs. diklofenák csoportban bekövetkezett cardiális, cerebrovasculáris és perifériás érszövődmények relatív kockázata nem tükrözött kimutatható különbséget a két csoport között. A leggyakoribb thrombotikus szív-érrendszeri szövődmény a myocardiális infarctus volt; gyakorisága az etoricoxib csoportban 0,43/100 betegév, a diklofenák csoportban 0,49/100 betegév volt. A fatális thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények gyakorisága úgyszintén hasonló (0,17/100 betegév) volt a két csoportban.

A különböző alcsoportokban sem volt különbség thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények etoricoxib vs. diklofenák kezelés során érvényesülő kockázata között.

A MEDAL vizsgálat 90 mg/nap etoricoxibbal kezelt résztvevői körében sűrűbben fordult elő pangásos szívelégtelenség, mint a diklofenák csoportban, ám a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns és a 60 mg/nap etoricoxibbal kezelt csoporthoz képest egyáltalán nem volt különbség. Vizenyőképződés miatt szignifikánsan több beteg hagyta abba a kezelést a 90 mg/nap etoricoxibbal kezelt csoportban, mint a diklofenák csoportban, azonban a diklofenákot, illetve 60 mg/nap etoricoxibot szedő betegek körében hasonló volt a vizenyőképződés miatti lemorzsolódás. A kezelés hypertonia miatti abbahagyása mind a két etoricoxib dózisszinten gyakoribb volt, mint diklofenák szedése során. Tápcsatornai mellékhatások miatt szignifikánsan kevesebb etoricoxibot szedő beteg hagyta abba a kezelést, mint diklofenákot szedő; ugyanez érvényes a májfunkciós próbák rendellenessége, vagy más májműködés zavar miatti lemorzsolódásra is.

Az arthritis terápiája terén hasonlóan bizonyult az etoricoxib és a diklofenák hatásossága.

## Megbeszélés

A MEDAL program elsődleges célja az etoricoxib, illetve hagyományos NSAID alkalmazásának ideje alatt bekövetkező thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények értékelése volt. A 34701 beteg vizsgálata és akár 3,5 év (átlagos időtartam 18 hónap, SD 11,8 hónap) kezelés során gyűjtött tapasztalatok alapján pontosabban becsülhetők fel a hosszú távú NSAID-kezelésben részesülő arthritiszes betegeket sújtó thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságát. Az eredmények azt bizonyítják, hogy az etoricoxibbal, illetve a hagyományos NSAID-ok közé tartozó diklofenákkal kezelt, arthritiszes betegekben közel azonos gyakorisággal lépnek fel thrombotikus szív-érrendszeri mellékhatások. A gyakoriságértékek az összes tanulmányozott alcsoportban hasonlóak voltak.

A nagy létszámon kívül, a vizsgálati populáció a világ különböző részein élő, illetve különféle cardiovascularis

rizikófaktorokkal terhelt betegekből tevődött össze – azaz összetétele feltehetően megfelelt a valós körülmények között kezelt betegpopulációénak. A MEDAL program egészét tekintve, 1,25%-os volt thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények éves gyakorisága. A kétféle gyógyszerrel végzett kezelés során bekövetkezett szövődmények eseményráta közötti abszolút különbség kevesebb mint 1/1000 kezelt betegév.

Az etoricoxib a klinikai dózistartományban egyáltalán nem gátolja a thromboxán működését és ily módon nem befolyásolja a thrombocyta-aggregációt. A thrombocyták aktiválódását kiváltó, vérnyomásemelő és atherogenezist elősegítő mediátorokat – például a vérlemezkékben COX-1 hatására képződő thromboxán A<sub>2</sub>-t – a prosztanoidok közé tartozó prosztaciklin tartja féken. A NSAID kezelés szív-érrendszeri mellékhatásait a prosztaciklin (és a prosztaciklin E<sub>2</sub>) képződés gátlása idézi elő. A COX-1 hatására keletkező thromboxán egyidejű gátlása feltehetően mérsékli ezt a kockázatot.

A diklofenák és az etoricoxib COX-1 mediált thromboxán képződést gátló hatásában mutatkozó különbség aligha nyilvánul meg a thrombocyta-aggregáció gátlásában ténylegesen észlelhető különbségként – ennek megfelelően, a thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságában sem találtak különbséget.

A klinikai gyakorlatban a gyulladásgátló gyógyszer kiválasztásakor a thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények és a tápcsatornai mellékhatások kockázatán kívül a pangásos szívelégtelenség és más renovasculáris hatások (pl. vérnyomás-emelkedés, folyadékretenció) lehetőségét és a kezelés tápcsatornai tolerálhatóságát, valamint hatásosságát is szem előtt kell tartani. A klinikai szempontból fontos renovasculáris végpontok gyakorisága nagyobb volt etoricoxib alkalmazásakor (a pangásos szívelégtelenség a 90 mg-os dózisszinten, a kezelés hypertonia miatti abbahagyása a 60 mg-os és a 90 mg-os dózisszinten egyaránt), mint a diklofenák kezelés során. A kezelés veseműködés zavara miatti abbahagyásának gyakorisága nem különbözött a két csoportban, illetve a diklofenákkal ellentétben, a etoricoxib szedését kevesebb beteg hagyta abba tápcsatornai mellékhatás, illetve májműködési zavarok miatt.

## Összefoglalás és következtetések

Ebben a tanulmányban az etoricoxibot és a hagyományos NSAID-ok közé tartozó diklofenákot hasonlították össze. Az etoricoxib a klinikai gyakorlatban használatos adagban egyáltalán nem gátolja a COX-1 enzim működését és ennek köszönhetően a hagyományos NSAID-oknál szignifikánsan ritkábban idéz elő gyomor- vagy nyombélfekély képződést. Hatásosnak bizonyult osteoarthritis és rheumatoid arthritis kezelésére. Az arthritis miatt hosszú távú etoricoxib vagy diklofenák kezelésben részesülő betegeken hasonló gyakorisággal jelentkeznek thrombotikus szív-érrendszeri szövődmények.