

Az akut köszvény etoricoxib és indometacin kezelésének összehasonlítása. A terápiás válaszok összefüggése a betegség és a betegek jellemzőivel

Navarra S., Rubin B., YU Q. és mtsai.: *Curr Med Res & Opin* 2007; 23: 1685-91.

A köszvény anyagcsere betegség, jellemzője az epizód-szerűen ismétlődő heveny arthritis, amit a végtagok egy vagy több ízületében képződő, lerakódó, és felszabaduló mononátrium-urát kristályok által kiváltott gyulladás idéz elő. Epidemiológiai vizsgálatok szerint világszerte előfordul. Brit adatok szerint a köszvény gyakorisága viszonylag állandó, 11,9-18 eset/10 000 betegév. Az Egyesült Államokban arról számoltak be, hogy egyre gyakoribbá válik a betegség, jelenleg kb. 5,1 millió lakost érint.

A heveny köszvényes roham általában gyöttrő fájdalommal jár, rendszerint csupán egyetlen ízületben, azonban idővel az akut rohamok oligo-/polyarticuláris jellegűek lehetnek. A heveny köszvényes panaszok enyhítésére kolhicint, nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-okat), szteroidokat, adrenokortikotrop hormont (ACTH-t) és nem gyógyszeres terápiákat (pl. hűtést) alkalmaznak – mindezek célja a heveny gyulladás megfékezése. A NSAID-ok közül sokáig az indometacint tekintették a heveny köszvényes rohamban hatásosnak bizonyuló, „standard” szernek, amit több, a heveny köszvény kezelésére kifejlesztett készítményeket értékelő klinikai vizsgálatban is felhasználtak referencia készítményként.

Az irodalomban közölt két nagyszabású, nemzetközi klinikai vizsgálat értékelte heveny köszvényes arthritiszses betegekben az etoricoxib hatékonyságát és biztonságosságát. Mind a két vizsgálat azonos, felépítésű, kettős-vak, aktív referenciaszerrel kontrollált és multicentrikus volt. Mind a két vizsgálat során a naponta 1×120 mg dózisban adott etoricoxib hatékonysága hasonló volt a naponta 3×50 mg dózisban adagolt indometacinéhoz – mindkét szer rövid időn belül és nagymértékben enyhítette a heveny köszvényes fájdalmat.

A betegség kórelőzménye és klinikai sajátosságai befolyásolhatják a heveny köszvényben érvényesülő terápiás hatást. Ebben a tanulmányban a betegség és a betegek kezelés előtt jellemzői, valamint a heveny köszvény kezelése során mutatkozó terápiás hatás összefüggését tanulmányozták a két klinikai vizsgálat adatai alapján.

Betegek és módszerek

A két alapvető tanulmány 8 nap időtartamú, randomizált, kettős-vak, „kettős néma” (a gyógyszerformára nézve is kettős vak), aktív kontrolllos vizsgálat volt, melyek résztvevőit random válogatással sorolták a naponta 1×120 mg etoricoxibbal (n=178), vagy 3×50 mg indometacinnal (n=161) kezelt csoportokba.

Az alapvető vizsgálatokba 18 éves vagy idősebb, 48 óránál rövidebb ideje kialakult, középsúlyos, súlyos, vagy extrém fájdalmat okozó, heveny köszvényes rohamban szenvedő betegeket vontak be. A részvételt kizáró feltételek a következők voltak: 4 vagy több ízületben zajló polyarticuláris köszvény, agyi érszövődmény, myocardialis infarctus vagy coronaria-bypass műtét a megelőző 1 évben; szteroid kezelés a randomizálását megelőző 1 hónapban, bizonyos gyógyszerek (véralvadásgátlók, stb.) szedése; túlérzékenység NSAID-okkal NSAID vagy más fájdalomcsillapító bevétele

A kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése

A feldolgozott vizsgálatok során a kezelés hatékonyságának legfőbb mutatója az ízületi fájdalom betegek által, a kezelés 2-5. napján, 5 pontos Likert-skála (0=nincs fájdalom, 4=extrém fájdalom) alapján értékelt intenzitása volt. Másodlagos végpontok: a terápiás hatás egészének betegek általi (PGART), illetve vizsgálok általi értékelése (IGART) – mindkettőt 5 pontos Likert-skálával mérték (0=kiváló, 4=csekély); az értékelt ízület nyomásérzékenysége és duzzanata a vizsgálok megítélése szerint (0=nincs, 3=az ízület határait meghaladó duzzanat); és a kezelés abbahagyása annak hatástalansága miatt, a vizsgálat teljes időtartamára (2-8. napokra) vonatkozóan. A kezelés biztonságosságát és tolerálhatóságát fizikális és laboratóriumi vizsgálatokkal (teljes vérkép, klinikai kémiai paraméterek, vizeletvizsgálat), és a bejelentett mellékhatások alapján mérték fel.

Az elsődleges és másodlagos hatékonysági mutatókat kovariancia analízis modellel dolgozták fel, hogy kimutathassák a terápiás hatás esetleges különbözőségét a következő alcsoportokban: ízületi érintettség (mono- vagy oligoarticuláris); kezelés előtti fájdalomintenzitás (közepes vs. súlyos); egyidejű allopurinol és/vagy kolhicin kezelés (igen vs. nem); életkor (<45, 45-55, vagy >55 év); nem; valamint rassz (europid vagy egyéb).

Eredmények

A betegek kezelés előtti jellemzői

Az összevontan értékelt két vizsgálatban összesen 339 beteg vett részt; 178-at közülük 1×120 mg/nap etoricoxibbal, 161-et 3×50 mg indometacinnal kezelték. A résztvevők zöme europid rasszú férfi volt; átlagéletkoruk 50

év volt. A terápiás csoportok kezelés előtti jellemző összességében véve hasonlóak voltak.

A kezelés hatékonysága alcsoportonként

Mind az 1×120 mg/nap dózisban adagolt etoricoxib, mind a 3×50 mg indometacin hatására mindegyik alcsoportban szignifikánsan javultak az elsődleges és a másodlagos hatékonysági mutatók Minden egyes, alcsoportokra meghatározott végpont esetében az etoricoxib és az indometacin általában hasonló mértékben bizonyult hatékonynak, a két gyógyszer összehasonlításakor nem derült fény számottevő kezelés-alcsoport interakciókra. Az egyes alcsoportok között a kétféle gyógyszer hatásában mutatkozó különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak A kezelés-alcsoport interakció statisztikai próbája sem mutatott ki szignifikáns különbséget ($p=0,223$), alátámasztva, hogy az etoricoxib és az indometacin mindkettőn hasonló mértékben voltak hatásosabbak a mono-, mint az origoarticuláris köszvényes alcsoportban.

Az oligoarticuláris folyamattal ellentétben, monoarticuláris betegség esetén mindegyik hatékonysági végpont tükrében szignifikánsan ($p<0,001$) nagyobb mértékű volt a javulás. A kezelés előtt súlyos/extrém fájdalom esetén a betegek megítélése szerint szignifikánsan ($p<0,001$) nagyobb volt a fájdalom és az értékelt ízület érzékenységének ($p<0,05$) enyhülése, mint közepesen erős kezelés előtti fájdalom esetén Kolhicin/allopurinol egyidejű szedésekor szignifikánsan ($p<0,05$) magasabb volt az IGART pontszám, mint e szerek alkalmazásának mellőzésekor. A betegek életkora, neme, rasszbeli hovatartozása nem befolyásolta számottevően a terápiás hatást.

Megbeszélés

Két vizsgálat adatait feldolgozó alcsoport elemzés kimutatta, hogy a naponta 1×120 mg dózisban adagolt etoricoxib és a 3×50 mg/nap indometacin hasonló hatékonysággal enyhítik a heveny köszvényes fájdalmat – az érintett ízületek számától, a folyamat súlyosságától, a kolhicin/allopurinol korábbi alkalmazásától, valamint a beteg életkorától, nemétől, vagy rasszától függetlenül.

A monoarticuláris köszvényben szenvedő betegek esetében mindegyik végpont szignifikánsan nagyobb hatást tükrözött, mint az oligoarticuláris kórformában szenvedők esetében. Az oligo-polyarticuláris köszvény rendszerint hosszú ideje zajló monoarticuláris folyamat progressziójával jön létre, amivel a fájdalom erősödése és időtartamának hosszabbodása is együtt jár. Ennélfogva, a fájdalom kevésbé reagál NSAID-kezelésre és ezért gyakran az erélyesebb szteroid kezeléshez folyamodnak. Ily módon, a köszvény típusától függően különböző terápiás hatás a betegség természetes kórlefolyásából és progressziójából következik.

Súlyos/extrém kezelés előtti fájdalomintenzitás esetén szignifikánsan nagyobb volt a betegek által érzékelt javulás, mint közepes erősségű fájdalom esetén. Ez legalábbis részben a „visszatérés az átlaghoz” statisztikai sza-

bállyal indokolható – ugyanis minél kirívóbban túlzó az első mérés eredménye, annál valószínűbb hogy a következő már kisebb lesz és a középpont felé tendál. Ez a jelenség gyakran észlelhető a fájdalomintenzitás változásait értékelő vizsgálatok során, ahol általában a kezelés előtt a leghevesebb fájdalom enyhül a legnagyobb mértékben. E jelenség zavaró hatásának kiküszöbölése érdekében a kezelés előtti fájdalomintenzitást gyakran kovariancia-analízissel vagy más statisztikai eljárással helyesbítik, amint az a két feldolgozott vizsgálat esetében is történt.

Korábbi kolhicin/allopurinol kezelés után szignifikánsan rosszabb volt az IGART pontszám, mint e szerek szedésének mellőzése esetén. Ezekben a betegekben – a korábban alkalmazott gyógyszeres kezelés alapján ítélve – már legalább egy alkalommal kialakult köszvényes roham. Ésszerű feltételezés, hogy a korábban kolhicinnel vagy allopurinollal kezelt betegek kórformata – az oligoarticuláris formához hasonlóan – régebb óta áll fenn és kevésbé reagál a NSAID-kezelésre.

A vizsgálat hiányossága, hogy a nő résztvevők túlságosan alacsony száma miatt a nem szerinti alcsoportelemzés nem vezethetett értékelhető eredményre. Ráadásul, a kezelés-alcsoport interakció elemzésének p -értékét is körültekintően kell értelmezni. A valós kölcsönhatás kimutatásának lehetőségessége a minta nagyságától és az egyes alcsoportokban található betegek számától függ – a $>0,05$ p -érték önmagában nem zárja ki az alcsoportokban differenciáltan érvényesülő hatás lehetőségét.

Az eredmények nem csupán azt tükrözik, hogy mind a két értékelt szer alkalmas a heveny köszvény okozta súlyos fájdalmak enyhítésére, hanem további feltételezésekre adnak módot a heveny köszvény kórmechanizmusával, az akut köszvény okozta fájdalom betegek általi percepciójára, és arra vonatkozóan is, hogy vajon a betegek miért reagálnak különbözően a heveny köszvényes roham enyhítésére adott gyógyszerekre. A betegeket a kezelést megelőző kórelőzményük, illetve jellemzőik alapján osztályozva kedvezően befolyásolható a terápiás hatás és a kezelés végeredménye.

Összefoglalás és következtetések

A szerzők 339 beteget kezeltek naponta 1×120 mg etoricoxibbal ($n=178$), vagy 3×50 mg indometacinnal ($n=161$). Már korábban megállapították, hogy mindkét szer rövid időn belül és nagymértékben enyhítette a heveny köszvényes fájdalmat. Ebben a tanulmányban alcsoport elemzéseket végeztek, melynek eredménye, hogy az etoricoxib és az indometacin szignifikánsan hatásosabbnak bizonyul csupán egyetlen ízület érintettsége, súlyos/extrém kezelés előtti fájdalom, valamint a kolhicin és/vagy az allopurinol egyidejű alkalmazásának mellőzése esetén.

Ezek az eredmények bepillantást engednek a gyulladásgátló gyógyszerekre jobban reagáló betegek jellemzőibe, és ismételten figyelmeztetnek a betegség korai és hatékony kezelésének fontosságára.