

A celecoxib hatékonysága, tolerabilitása és gastrointestinalis biztonságossága osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben

Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. *BMJ* 2002;325:619-23.

A celecoxib – szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) inhibitor, nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) – kifejlesztésével egy olyan, más, a klasszikus NSAID-készítményekkel egyenértékű molekulát kívántak létrehozni, amelynek kedvezőbb a gastrointestinalis mellékhatásprofilja. Jelen tanulmányban olyan kilenc, randomizált, kontrollált, legalább 12 héten át tartó vizsgálat eredményeit tekintették át, amelyekben a celecoxibot placebóval vagy más klasszikus NSAID-vel hasonlították össze. E metaanalízisben áttekintő értékelést adtak a celecoxib hatékonyságáról, tolerálhatóságáról, a felső gastrointestinalis traktussal kapcsolatos biztonságosságáról osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél.

Azokat a randomizált, kontrollált vizsgálatokat vonták be az elemzésbe, amelyekben legalább 12 héten át alkalmaztak celecoxibot regisztrált dózisban, placebóval vagy klasszikus NSAID-vel szembeállítva. A kezelt betegek osteoarthritisben vagy aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek. A teljesség kedvéért figyelembe vettek minden, celecoxibbal végzett randomizált kontrollált vizsgálatot – köztük a publikáltakat, a nem publikált, de a gyártó cég adatbázisában levő randomizált, kontrollált vizsgálatokat –, emellett áttekintették a Medline-t, a Cochrane adatbázist és az Embase-t is. E beválasztási kritériumoknak a rendelkezésre álló 17 randomizált, kontrollált vizsgálatból kilenc felelt meg. A kilenc vizsgálat metaanalízise során a hatékonyságot, tolerálhatóságot és a felső gastrointestinalis traktussal kapcsolatos biztonságosságot elemezték. A vizsgált paraméterek, indikátorok osteoarthritis esetén a WOMAC osteoarthritis fájdalomindex, az ízületi merevség és funkcionális képesség, rheumatoid arthritis esetében pedig az ACR20 index volt. Ez utóbbi többek között a fájdalmas és duzzadt ízületek számát is magába foglalta. A tolerabilitást a 12 hetes kezelés elteltének időpontjában meghatározott kiesési rátával jellemezték. A gastrointestinalis biztonságosság indikátorának a 12. és 24. héten végzett rutin endoszkópia eredményét tekintették, amely a 24 héten belül bekövetkezett, tünetet okozó fekélyek, vérzések és obstrukciók gyakoriságát jelezte. Minden indikátor esetében külön metaanalízist végeztek, és a hatékonysággal kapcsolatban külön vizsgálták az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis betegek adatait is.

Az összesen 17 elérhető vizsgálatból kilenc felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Ebben a kilenc tanulmányban összesen 15 187 beteget vizsgáltak. Összességében – hatástalanság vagy mellékhatás miatt – a 12. heti időpontban a placebót szedők 56%-a, a 200 mg celecoxibot szedők 39%-a, a 400 mg celecoxibot szedők 32%-a, a napi 1000 mg naproxent szedők 39%-a és a 150 mg diclofenacot szedők 26%-a esett ki a vizsgálatokból (1. táblázat).

A *hatékonyságot* tekintve rheumatoid arthritisben a celecoxib minden vizsgálati paramétert tekintve hatékonyabb volt a placebónál. Három vizsgálatban, ahol a celecoxibot klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentő szerrel (napi 1000 mg naproxen vagy 150 mg retard diclofenac) vetették össze, a celecoxib ezekkel azonos hatékonyságának bizonyult. Osteoarthritis esetén a celecoxib a WOMAC index mind egyik komponensét tekintve hatékonyabbnak bizonyult a placebónál, és azonos hatékonyságú volt, mint a napi 1000 mg dózisban adott naproxen.

A *tolerabilitás* szempontjából a placebocsoporthoz viszonyítva a celecoxibot szedők közül többen estek ki a vizsgálatokból valamilyen mellékhatás (relatív rizikó: 1,49) vagy valamilyen gastrointestinalis szövődmény (relatív rizikó: 1,68) miatt. Az egyes tüneteket (hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia stb.) külön-külön elemezve azonban nem találtak szignifikáns különbséget a celecoxib- és placebocsoport között. A klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentő szert szedőkhöz viszonyítva, minden mellékhatást

1. TÁBLÁZAT

A mellékhatások miatti kiesések 12 hetes gyógyszeresedésnél: relatív rizikó-értékek

Mellékhatás	Celecoxib vs. placebo	Celecoxib vs. klasszikus NSAID
Bármely mellékhatás	1,49	0,86
Bármely gastrointestinalis mellékhatás	1,68	0,54
Hasi fájdalom	1,86	0,41
Hasmenés	1,45	0,88
Dyspepsia	1,60	0,59
Hányinger	0,90	0,58
Hányás	1,20	0,57

figyelembe véve, nem mutatkozott eltérés a celecoxibot szedők kiesési rátájában. A csupán gastrointestinalis mellékhatásokat – ezen belül a dyspepsiát és hasi fájdalmat – tekintve azonban szignifikánsan kevesebben estek ki a celecoxibot szedők közül, mint a más nem szteroid gyulladáscsökkentő szert szedők közül.

A *gastrointestinalis biztonságosságot* tekintve, a celecoxibot szedők esetében több esetben detektáltak endoszkóppal fekélyt (relatív rizikó: 1,53), bár a különbség nem volt szignifikáns. A klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel összevetve azonban a celecoxibot szedőknél 71%-kal kevesebb fekély fordult elő, mint a nem szteroid gyulladáscsökkentő szert kapó csoportban. A 24 hetes kezelés viszonyait

tükröző, 7968 beteget bevonó CLASS vizsgálatban csaknem fele olyan gyakran fordult elő tünetet okozó vérzés, fekély, obstrukció a celecoxibot szedők körében, mint a nem szteroid gyulladáscsökkentő szert kapó csoportban, bár ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

A celecoxib hatásait a *kis dózísú acetilszalicilsavat szedők körében* is vizsgálták. Négy vizsgálatot elemezve a celecoxib gastrointestinalis biztonságossága az acetilszalicilsavat szedők esetén is nagyobb volt, mint a klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentő szert kapó csoportban. Mindenesetre ez a biztonságosság valamelyest kifejezettebb volt a celecoxib mellett acetilszalicilsavat nem szedőknél, mint azoknál, akik acetilszalicilsavat is kaptak.

Kommentár

A COX izoenzimek felfedezése teoretikus lehetőséget teremtett hatékony, de gastrointestinalis szempontból biztonságos NSAID-készítmények kifejlesztésére. A szelektív COX-2-gátló celecoxib alkalmazása a gyakorlatban is alátámasztotta a COX-2-szelektivitás előnyére utaló előzetes alapkutatói eredményeket. A klinikai farmakológiában objektív, minőségi vizsgálatoknak ma csak a randomizált, kontrollált vizsgálatok számítanak. Mivel egy-egy randomizált, kontrollált vizsgálat önmagában viszonylag kisebb betegcsoportot és emiatt kevésbé meggyőző eredményeket szolgáltat, manapság leginkább metaanalízisek végzésére kell törekednünk. A celecoxib esetében publikációkban, gyógyszergyári adatbázisban, a Medline-ban, Embase-ben és a Cochrane adatbázisban összesen 17, az evidence based medicine elveinek megfelelő randomizált, kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre. Jelen tanulmányban a szerzők azt a kilenc randomizált, kontrollált vizsgálatot elemezték tovább metaanalízis formájában, amelyben a celecoxibot és a komparátor klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentőt (naproxent vagy diclofenacot) vagy placebót legalább 12 hétig alkalmazták. Vizsgálták a celecoxib hatékonyságát, tolerabilitását és felső gastrointestinalis biztonságosságát, mind osteoarthritisben, mind rheumatoid arthritisben. Mindezek vizsgálatához objektív indikátorokat alkalmaztak (WOMAC, ACR20, endoszkópia stb.). Ez a metaanalízis lehetővé tette, hogy több mint 15 ezer beteg adatait vessék össze és foglalják bele egyetlen tanulmányba. Végeredményben a metaanalízis mindenben megfelel az evidence based medicine követelményeinek, jól tervezett, megfelelő számú tanulmányt és beteget foglal magába, és kiegyensúlyozottan értékeli a

celecoxib hatásait és mellékhatásait a komparátorokhoz viszonyítva.

Ez a metaanalízis meggyőzően igazolta, hogy a celecoxib osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben egyaránt hatékonyabb a placebónál, azonos hatékonyságú más, potens, klasszikus NSAID-készítményekkel. Bár az összes mellékhatás, illetve a kumulatív gastrointestinalis mellékhatások tekintetében a placebohoz képest a celecoxibot szedőknél több ilyen esemény következett be, a klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentőkhöz viszonyítva a celecoxibot gastrointestinalis szempontból a betegek egyértelműen jobban tolerálták. Az endoszkópos vizsgálatok is igazolták, hogy a celecoxib jelentősen kevesebb ulcust okoz, mint más nem szteroid gyulladáscsökkentők és a tünetet okozó vérzések, fekélyek, obstrukciók száma is kevesebb. Végül, a celecoxib kis dózísú acetilszalicilsavval együtt adva is biztonságosabb, mint a klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentők. Ez nagyon jelentős eredmény, hiszen a COX-1-szelektív acetilszalicilsav elméletileg antagonizálhatná a celecoxib kedvező mellékhatásprofilját, amit azonban a gyakorlat nem támasztott alá. A celecoxibot szedők közül jóval kevesebben kényszerülnek hatástalanság vagy mellékhatások miatt idő előtt félbeszakítani a gyógyszer-szedést, mint a placebót kapó betegek. Összességében, a kilenc metaanalízisből nyert adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a celecoxib hatékony, és a klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentőkhöz képest jobban tolerálható és biztonságosabb készítmény.

dr. Szekanez Zoltán

Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika