

A famotidin védőhatása a peptikus fekélyek és az oesophagitis kialakulása ellen kis dózisú acetilszalicilsavat szedő betegek esetében

FAMOUS: Harmadik fázisú, véletlen besorolásos, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat

Az acetilszalicilsav az egyik leggyakrabban használt gyógyszerünk, amely vény nélkül is kapható. Antithromboticus hatása kis adagban (75–325 mg) a szív- és érrendszeri betegségek széles körében nyújt hasznot. Ugyanakkor az utóbbi években is számos közleményben számoltak be a felső gastrointestinalis szövődmények növekvő számáról acetilszalicilsavat szedő betegek körében. A kialakult fekélyek vérzést, perforációt okoznak, és növelhetik a halálozást. Érbetegségekben kis dózisú acetilszalicilsavat alkalmazva a nyálkahártya-sérülések előfordulása a korábbi vizsgálatok szerint elérheti a 48%-ot, oesophagitist a betegek 18%-ában, míg a vérző betegek 27%-ában írtak le.

A potenciálisan súlyos mellékhatások megelőzése – az érbetegek nagy számát és a várható mellékhatások magas incidenciáját figyelembe véve – nagy fontosságú. A savtermelő nyálkahártyán a savmennyiség csökkentése jelenti a megfelelő védelmet, bár az acetilszalicilsav mellékhatásának kialakulásában fő mechanizmusként szerepük volna a prosztaglandinanalógoknak is. Ezek azonban nem váltak be a klinikai gyakorlatban. Az antacidák hatása átmeneti, ezért tartós védelemként csak a H₂-receptor-blokkolók és a protonpumpa bénítói (PPI) jönnek szóba. A PPI-terápia hatékonyságát nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és acetilszalicilsav okozta fekélyek kezelésében és prevenciójában egyaránt megfelelő bizonyítékok támasztják alá, egyre több közlemény szól azonban a hosszú távú kezelések kapcsán jelentkező nem elhanyagolható mellékhatásokról is. Különös figyelmet érdemel a prevenció kérdése olyan vascularis kórképek és speciális állapotok esetében, ahol az acetilszalicilsav mellett egyidejűleg clopidogrel szedése is szükséges. Több nagy vizsgálat is lezárult ebben az évben, amely megerősítette azt a megfigyelést, hogy a PPI-kezelés hátrányosan befolyásolhatja a clopidogrel metabolizmusát és egyben annak várt pozitív hatását.

A H₂-receptor-blokkolók több évtizede használt, kevés mellékhatást okozó gyógyszerek. Hatékonyságuk bizonyított a fekélyek kezelésében, bár ez mértékben elmarad a PPI-szereketől. A famotidin korszerű H₂-receptor-blokkoló, amely dóziszfüggő mértékben képes megelőzni és gyógyítani az NSAID indukálta nyombélfekélyeket, de 2×40 mg adagban a gyomorfekélyek incidenciáját is csökkenteni látszik.

A FAMOUS (Famotidine for the Prevention of Peptic Ulcers in Users of Low-dose Aspirin) vizsgálat, amelynek eredményeit a Lancet 2009. július 11-én megjelent számában ismertették, annak tisztázására vállalkozott, hogy a standard adagban (2×20 mg/nap) alkalmazott famotidin milyen mértékben képes kivédeni a gyomor- és nyombélfekélyeket, valamint az erozív oesophagitis kialakulását a kis adagú acetilszalicilsavat szedő érbetegek esetében. A vizsgálat a kutatók kezdeményezésére indult, a szponzorok befolyásától mentesen zajlott.

Betegek és módszer

A harmadik fázisú, véletlen besorolásos, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, egy centrumban végzett vizsgálatban olyan 18 évesnél idősebb felnőttek vettek részt, akik a Kilmarnock Crosshouse Hospital (UK) cardiovascularis, cerebrovascularis és diabetesklinikáinak a betegei voltak, naponta kis adagú (75–325 mg) acetilszalicilsavat szedtek egyedül vagy egyéb kardioprotektív gyógyszerekkel együtt. A stabil állapotú betegek várható kezelési időtartama meghaladta a 12 hetet.

A savtermelő nyálkahártyán a savmennyiség csökkentése jelenti a megfelelő védelmet.

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374:119-25.

Bevonási és kizárási kritériumok

A betegek dyspepsiás vagy refluxra utaló tünetei, valamint a bevezető endoszkópos vizsgálat során észlelt hegek a gyomor és nyombél területén nem zárták ki a bevonást a vizsgálatba. Egyéb thrombocytáaggregáció-gátló szerek (clopidogrel, dipyridamol) szedését is engedélyezték. A kizárási kritériumok között szerepelt bármely fennálló rosszindulatú betegség, a nyelőcső, gyomor vagy nyombél területén végzett korábbi műtét, a Zollinger–Ellison-szindróma, a nyelőcső motilitásának primer rendellenessége, a terhesség és a szoptatás, valamint a hatékony fogamzásgátlás hiánya. A vizsgálati szerek alkalmazásának kontraindikációját jelentette az első endoszkópia előtti egy héten belül alkalmazott H_2 -receptor-antagonista, PPI-, sucralfatkezelés, valamint korábban a *H. pylori*-kiirtást célzó kezelés alkalmazása. Nem kerülhettek a vizsgálatba azok sem, akik a fekélyképződés, reflux vagy vérzés lehetőségét befolyásoló egyéb gyógyszereket szedtek, mint például más vizsgálati gyógyszerek, antikolinerg szerek, prosztaglandinanalógok, warfarin, 7,5 mg-ot meghaladó adagú prednisonon vagy ezzel

A famotidin a PPI-kezelés megfelelő alternatívája lehet a kis dózisu acetilszalicilsavat szedő érbetegek védelmére.

ekvivalens adagú más szteroid, citotoxikus szerek, nem szteroid gyulladásgátlók, biszfoszfonátok.

Az első endoszkópos vizsgálat kiterjedt a fekélyekre, eróziókra és hegekre, a Lanza-pontszámra (NSAID által indukált erózív gyomor- vagy duodenumnyálkahártya-sérülések súlyossági osztályozása), az oesophagitisre és a *H. pylori*-statusra. Nem sorolták be a beteget, ha malignitást, erózív oesophagitist, nyelőcsőstricurát vagy gyomor-, illetve nyombélfekélyt találtak. Fekélyről akkor beszéltek, ha a nyálkahártya-defektus legalább 3 mm átmérőjű volt és mélységgel rendelkezett.

Az endoszkópos vizsgálatokat két endoszkópos vizsgáló végezte, akik egymás vizsgálatain is részt vettek. A vizsgálatot az orvosi kutatások európai irányelvei alapján folytatták a biztonsági szempontokat vizsgáló független felügyelőbizottság ellenőrzése mellett, amely az időközi analízisek alapján döntött a vizsgálat folytatásáról. Az egyik csoport betegei a véletlen besorolás alapján 2×20 mg famotidint, a másik csoport betegei ezzel azonos formájú és ízű laktóztartalmú placebo-tablettákat kaptak.

A vizsgálat menete

Mindkét csoport betegeinek rendelkezésére állt kombinált antacidtartalmú tabletta a dyspepsiás tünetek és a gyomorégés enyhítésére. Endoszkópos vizsgálatot végeztek a bevonáskor, valamint 12 héttel a véletlen besorolás után, klinikai értékelést induláskor, hat és 12 héttel a besorolást követően végeztek. A komorbiditásnak három szintjét határozták meg 1–6-ig terjedő súlyossági skála segítségével (Charlson-index).

A vizsgálat elsődleges végpontját az új gyomor- vagy nyombélfekélyek (≥ 3 mm), illetve erózív oesophagitis megjelenése jelentette 12 héttel a véletlen besorolás után. Másodlagos végpontként a gyomor és nyombél eróziói (Lanza-pontszámok), a hasi és vascularis tüneti pontszámok, a kezelés átfogó értékelése és az antacidhasználat szerepelt. Regisztrálták a vizsgálat idő előtti elhagyását és a mellékhatásokat.

Összesen 404 beteget soroltak be a választható 14 515 betegből, 204 a famotidint szedő, 200 pedig a placebo csoportba került. Az adatokat a beválasztás szerint (intention to treat, ITT) értékelték, feldolgozták valamennyi besorolt beteg adatait, akik a kiadott tablettákból (famotidin vagy placebo) legalább egy dózist bevettek naponta. Akik a záró endoszkópos vizsgálaton nem jelentek meg (a két csoportból összesen 82 beteg), azokat normális leletűnek tekintették. Ugyanakkor megtörtént a protokoll szerinti (PP) elemzés is.

Eredmények

A két vizsgálati csoportban nem különböztek lényegesen a betegek alapjellemezői. Érdeemes néhány csoportjellemzőt kiemelni. A betegek tartósan szedtek acetilszalicilsavat átlagosan három évig. A betegek túlnyomó része mindkét csoportban 75 mg/nap adagban szedte a gyógyszert. Clopidogrelt egyidejűleg 18,6%, illetve 16%, béta-receptor-blokkolót 61,8%, illetve 50% szedett a famotidin-, illetve a placebo csoportban. Gastrointestinalis tünetet 100 beteg tapasztalt a famotidin-, 83 a placebo csoportban, 52,9%-ban találtak heget, 57,8%-ban gastroduodenalis eróziókat a famotidinnal kezelték között, ugyanez 47% és 48,5% volt a placebo csoportban. A betegek nagyobb része közepes vagy magas komorbiditási pontszámot kapott mindkét csoportban.

A betegek 3,4%-ában észleltek gyomorfekélyeket 12 hét után a famotidin-, míg 15%-ban a placebo csoportban [esélyhányados (OR) 0,20, 95%-os valószínűségi tartomány (confidence interval, CI) 0,09–0,47; $p=0,0002$]. Nyombélfekélyt csak egy (0,5%) esetben észleltek a famotidincsoportban, szemben a placebo csoport 17 (8,5%) betegével (OR: 0,05, CI: 0,01–0,40; $p=0,0045$). Erózív oesophagitist találtak a famotidincsoport 4,4%-ában, a placebo csoportban ez az arány 19% volt (OR: 0,20, CI: 0,09–0,42; $p<0,0001$). A kétféle fekély, oesophagitis vagy egyszerre mindkettő kialakulását szignifikánsan kevesebb esetben, 5,4%-ban észlelték a famotidincsoportban, a placebo csoportban ez az arány 32,5% volt (OR: 0,12, 95%-os CI: 0,06–0,23; $p<0,0001$). Az oesophagitis a famotidincsoportban összességében kevésbé súlyos volt, mint a placebo csoportban, és multiplex laesiók (fekélyek és oesophagitis) is szignifikánsan ritkábban fordultak elő a famotidinnal kezelték között.

A fekélyes betegek alcsoport-analízise során kiderült, hogy *H. pylori*-fertőzött volt a placebo csoportból 42,1%, míg a famotidincsoportban a nyolc fekélyes

betegből egy sem volt *H. pylori*-pozitív. Úgy tűnik, hogy a famotidin inkább a *H. pylori*-pozitív esetekben nyújtott védelmet, de megjegyzendő, hogy a placebo-csoportban valamennyivel nagyobb volt a *H. pylori*-fertőzés aránya.

A famotidincsoportban szignifikánsabb nagyobb arányban fordult elő 0 Lanza-pontszám mind a gyomoreroziókat, mind a duodenalis eroziókat illetően, továbbá kevesebb beteg volt dysphagiás és összességében kedvezőbbnek értékelték a kezelés hatását (jobb, változatlan, rosszabb kategóriák) is.

Az egyéb ulcerogen tényezők szerepének vizsgálata során a béta-receptor-blokkolók szedése kockázatnövelőnek bizonyult, a vizsgált új laesiók a gyógyszer szedők 23,9%-ában kialakultak, míg az ilyen gyógyszer nem szedők csoportjában ez az arány csak 13,5%-ot ért el (OR: 2,57, CI: 1,43–4,62; $p=0,0017$). Más gyógyszerek nem befolyásolták a vizsgálati végpontokat. Szintén nagyobb kockázatot jelentett a hegek és eroziók jelenléte a gyomor vagy nyombél területén, ami nem meglepő megfigyelés. A PP-analízis eredménye az elsődleges végpontokban megegyezett az ITT-elemzés eredményeivel.

A kiesésarány nem különbözött szignifikánsan a két csoport között, bár a placebo-csoportban több beteg állt át PPI-re. Kevesebb mellékhatást jelentettek a famotidincsoportból, egyik sem a gyógyszerrel függött össze. A placebo-csoportban négy beteg esetében lépett fel felső gastrointestinalis vérzés, a kórházban kettő kapott transfúziót, három beteg béta-blokkolót is szedett, egy pedig clopidogrelt. A famotidin és a clopidogrel együttes adása nem emelte a mellékhatások számát. A mellékhatások a clopidogrelt szedők között viszonylag gyakoriak voltak (öt, illetve hat beteg csoportonként), de ez inkább az alapbetegség súlyosságát tükrözte. A cardialis események száma sem emelkedett a famotidincsoportban.

Megbeszélés

A FAMOUS vizsgálat egy centrumban végzett, véletlen besorolásos, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat, amelyben megállapították, hogy kis dózisú acetilszalicilsavat szedő betegek esetében a famotidin 2×20 mg adagban hatékony védelmet jelent nemcsak a gyomor- és nyombélfekélyek, hanem az erozív oesophagitis ellen is. Fontos megjegyezni, hogy sajnálatos módon nem vizsgálták a gyógyszer védőhatását emelt adagban, így a dózis-hatás összefüggésre nincs adat. A kialakuló laesiók kockázatát fokozta az egyidejű béta-blokkoló-szedés, valamint a már meglévő eroziók és

hegek. A béta-blokkolók a nyálkahártya vérellátásának csökkentése révén fokozhatják a fekélyhajlamot, de lehet, hogy csupán véletlen egybeesésről van szó.

A szerzők megállapították, hogy a vizsgált populációban gyakoribb volt a fekélyek előfordulása, mint más vizsgálatokban, és ezzel a populációs jellemzők fontosságára hívják fel a figyelmet, amelyek között fontos szerepe lehet az acetilszalicilsav dózisának, a *H. pylori*-statusnak és egyéb betegjellemzőknek (nem, életkor stb.) is. Ebben a vizsgálatban az acetilszalicilsav dózisa kevésbé játszott szerepet, mivel a legtöbb beteg csak 75 mg-ot szedett. A betegek között azonban sokan szenvedtek társbetegségekben, ez fokozhatta a fekélyek kockázatát is. A szerzők utalnak arra, hogy többcentrumos vizsgálatokban befolyásolhatja az eredményt az egyes vizsgálok értékelésének különbözősége és a betegek különböző együttműködési hajlama is.

A szerzők kiemelik, hogy a famotidin a kis dózisú acetilszalicilsavat szedő betegek esetében az oesophagitis kialakulása ellen is képes volt védelmet nyújtani. A placebo-csoportban az oesophagitis aránya megegyezett a más vizsgálatokban leírttal, amelyet az acetilszalicilsavnak a mucosavédelemre kifejtett gátlóhatása és a nyálkahártya következményes fokozott sérülékenysége magyarázhat.

Hangsúlyozzák, hogy a gastrointestinalis nyálkahártya károsodása, amelyet a kis adagú acetilszalicilsav okoz, gyakran tünetmentes. Erre utal az a megfigyelés is, hogy nem változtak a vizsgálat végére az egyedi tüneti pontszámok. Ugyanakkor a famotidint szedő betegek kisebb arányban számoltak be dysphagiáról, és jobb volt a kezelés hatásának globális megítélése is. Igen fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat során csak a placebo-csoportban fordult elő felső gastrointestinalis vérzés.

A viszonylag kis mintaszámú vizsgálatban nem tapasztaltak interakciót a clopidogrel és a famotidin között.

A vizsgálat fontos új eredményeket hozott a hazai gyakorlat számára is. Nem vitatható a PPI-kezelés klinikai hatékonysága a nem szteroid gyulladásgátlókkal és az acetilszalicilsavval összefüggő fekélyek kivédésében és gyógyításában. Mindazonáltal komoly megfontolásokat igényel a tartós használatuk és az együttes alkalmazásuk clopidogrellel. Az ismertetett vizsgálat eredményei azt támasztják alá, hogy a famotidin a PPI-kezelés megfelelő alternatívája lehet a kis dózisú acetilszalicilsavat szedő érbetegek védelmére.

dr. Garamszegi Mária

Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza
II. Belgyógyászati Osztály, Szekszárd