

A nazális kortikoszteroidok terápiás indexe az allergiás rhinitis kezelésében

Dr. Tamási Lilla, dr. Eszes Noémi

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Bevezetés és célkitűzés

Az allergiás rhinitis (AR) előfordulása kifejezetten magas, számos nyugati országban a leggyakoribb IgE-mediált, felnőtteket érintő allergiás megbetegedés, amelynek élethossz-prevalenciája 20%. Az egész világra kiterjedő ISAAC vizsgálat mostanában megjelent adatai szerint a betegség prevalenciája a fiatal (6–7 éves) és az idősebb (13–14 éves) gyermekek körében a legtöbb országban lényegesen emelkedett. Az AR-re jellemző tünetek a tüsszögés, az orrvizketés, az orrdugulás és az orrfolyás. Ami azonban talán még fontosabb, az állapot lényegesen kihat az életminőségre, kialvatlansággal, fáradtsággal, ingerlékenységgel és csökkent koncentrációval járhat együtt, ezzel csökkent munkahelyi vagy iskolai teljesítőképességet eredményezve. Németországban az AR-ből származó gazdasági terhet évente 240 millió euróra becsülik, mely tartalmazza az egészségügyi ellátás és a csökkent munkahelyi teljesítmény költségeit is.

Az intranazális szteroidok (INS) készítmények a közepesen súlyos és súlyos intermittáló vagy perzisztáló AR terápiájában – valamint az enyhe fokú perzisztáló tünetek esetén, amennyiben az orrdugulás a vezető tünet – elsővonalban ajánlott gyógyszerek. A hatályos ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) ajánlás alapján az INS terápia jelenti az AR leghatásosabb farmakológiai kezelését. A legtöbb országban a következő 8 kortikoszteroid hatóanyag tartalmú orrspray érhető el az AR kezelésében: dexametazon (DEX), budesonid (BUD), flutikazon-furoát (FF), flutikazon-propionát (FP), flunizolid, mometazon-furoát (MF), triamcinolon (TRIAM) és beklometazon-dipropionát (BDP).

Az újabban törzskönyvezett hatóanyagok hatékonyságát és biztonságosságát randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták, azonban a mindennapi klinikai döntéshozatalt segít-

Az alábbi közlemény összefoglalója:

Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011; 49(3): 272-80.

heti egy szisztematikus, összegző áttekintés a hatóanyagok biztonságosságáról és hatékonyságáról. Ennek érdekében az itt ismertetett közlemény szerzői egy olyan terápiás index (TIX) érték kialakítását célozták meg, amely tükrözi az INS készítmények esetében mind a hatékonyságot, mind pedig a biztonságosságot.

Módszerek

A TIX az egyes hatóanyagok esetében egy összegzett, az adott hatóanyagra specifikus hatékonyságot jellemző, és egy összegzett, az adott hatóanyagra specifikus biztonságosságot jellemző pontszám aránya. A hatóanyagra specifikus hatékonyságot, illetve biztonságosságot jellemző pontszámok megállapítása különböző klinikai paraméterek eredményei alapján történt, amely paraméterek a nemzetközi irodalom szisztematikus átnézése során fellelt klinikai vizsgálatok közös hatékonyságot és biztonságosságot tükröző eredményeiből származtak. A szisztematikus irodalomkutatás során azonos számú hatékonyságot és biztonságosságot tükröző paraméter meghatározására került sor.

A hatékonyság esetében vizsgált paraméterek a betegek által értékelt teljes orrtüneti pontszám (total nasal symptom score – TNSS), a betegek által értékelt teljes szemtüneti pontszám (total ocular symptom score – TOSS), illetve a beteg vagy az orvos átfogó értékelése (physicians global assessment – PGA) voltak.

A biztonságosságot jellemző paraméterek az alábbiak voltak: epistaxis, hosszú távú mellékhatás a növekedésre vagy kortizolszintre (megfigyelési idő minimum 6 hónap), szisztémás oku-

Rövidítések:

- AR**
allergiás rhinitis
- INS**
intranazális szteroid
- DEX**
dexametazon
- BUD**
budesonid
- FF**
flutikazon-furoát
- FP**
flutikazon-propionát
- MF**
mometazon-furoát
- TRIAM**
triamcinolon
- BDP**
beklometazon-dipropionát
- TIX**
terápiás index
- TNSS**
total nasal symptom score
(teljes orrtüneti pontszám)
- TOSS**
total ocular symptom score
(teljes szemtüneti pontszám)
- PGA**
physicians global assessment
(az orvos átfogó értékelése)
- RCT**
randomized clinical trial
(randomizált klinikai vizsgálat)
- ES**
efficacy score
(hatékonyság)
- AES**
adverse event score
(biztonságosság)

láris mellékhatás (glaukóma vagy megnövekedett szemnyomás) előfordulása. A biztonságosság/mellékhatások tekintetében a hosszú távú mellékhatás és a szisztémás okuláris mellékhatás esetében a 0 pontérték azt jelenti, hogy nincs mellékhatásra utaló bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálatok vagy prospektív tanulmányok alapján, az 1-es érték esetében esettanulmány alapján nincs mellékhatás, 2-nél bizonyított a mellékhatás potenciálja esettanulmány kapcsán, 3-nál pedig randomizált klinikai vizsgálat (randomized clinical trial – RCT), vagy prospektív tanulmány igazolta a mellékhatást.

Az adatelemzés során a PubMed adatbázis szisztémás feldolgozására került sor. Az 1966 és 2009 júniusa közötti időtartam DEX, flunizolid, BDP, FP, FF, MF, TRIAM és BUD terápiát érintő, randomizált kontrollált, angol, francia vagy német nyelven publikált vizsgálatait elemezték. A kiválasztott vizsgálatok közül az adatelemzésbe azok kerültek, amelyek esetében az alábbi kritériumok teljesültek: betegszám ≥ 100 , az adott INS AR-ben törzskönyvezett, az indikáció szezonális vagy perenniális AR, kontroll csoport (placebo) megléte, elegendő adat a jelentett releváns végpontok meghatározásához. Tekintettel a növekedésre, a kortizolszint alakulására és a szisztémás szemtünetek gyakoriságára vonatkozó randomizált kontrollált klinikai vizsgálatból származó adatok nagyon csekély mennyiségére, a biztonságosságot értékelő végpontoknál az obszervációs vizsgálatok és esettanulmányok eredményeit is figyelembe vették. Ezt követően a nem placebo-kontrollált, hanem különböző hatóanyagokat fej-fej mellett összehasonlító vizsgálatokra is külön PubMed keresés történt, és a TIX adatokat ezek alapján korrigálták.

A három hatékonysági és három biztonságossági paraméter pontjait minden egyes INS készítmény esetében összegezték, és így megkapták a hatékonyság (efficacy score – ES) és a biztonságosság (adverse event score – AES) egyéni összegzett pontjait, mely 0 és 9 között oszlott el. A magas ES magas hatékonyságot, a magas AES a mellékhatások magas potenciálját jelzi. A végső TIX az ES és AES aránya volt, itt tehát az elméleti maximum 9 pont: a maximális hatékonyság és minimális mellékhatás potenciál optimális egyensúlyát jelzi (pl. 9-es ES és csupán 1-es AES érték esetén a TIX 9, amely a

legmagasabb hatékonyságot és legkisebb mellékhatás potenciált jelzi).

Eredmények

A PubMed adatbázisban a fenti hatóanyagok szerinti keresés 423 potenciálisan releváns vizsgálatot mutatott. Ezek közül a fenti kritériumok alapján 353 vizsgálatot kizártak, és végül az alábbi vizsgálatok kerültek elemzésre: BUD 11 RCT, MF 12 RCT, FF 7 RCT, FP 22 RCT, BDP 10 RCT és TRIAM 8 RCT. Közülük 11 vizsgálat nem csak placebo-kontrollált, hanem összehasonlító, fej-fej melletti összehasonlítást is tartalmazó vizsgálat volt. A TOSS értékek meghatározásához elegendő mintaszám elérése érdekében 5 további vizsgálat is bevonásra került. A fentiek mellett – a hosszú távú mellékhatásokat jellemző pontszámok számításához – további 14 vizsgálat elemzése történt meg: ezek közül csak 7 volt RCT (itt is néhány esetben a betegszám < 100), 6 obszervációs vizsgálat volt, egy pedig esettanulmány.

Hatékonysági végpontok

A TNSS metaanalízise azt igazolta, hogy az MF a leghatékonyabb (SMD $-1,34$; 95% CI $-1,73$; $-0,94$) ezt követi a BUD (SMD $-0,68$; 95% CI $-0,87$; $-0,50$), az FP (SMD $-0,72$; 95% CI $-1,03$; $-0,41$), a BDP (SMD $-0,68$; 95% CI $-0,90$; $-0,46$), majd az FF (SMD $-0,49$; 95% CI $-0,61$; $-0,38$).

A hatékonysági mutatókat 0–3-ig kvartilisenként pontozva a következő eloszlást kaptuk: MF=3, BUD=2, FP=2, BDP=2, FF=0. A TOSS tekintetében a BUD a többi INS-nél jobbnak bizonyult, ami 3-as pontot eredményezett. A BUD-ot az MF és a TRIAM követte (2 pont), majd az FF és a BDP (1 pont). Az utóbbi adatok – egyéb vizsgálati eredmények hiányában – csak vizuális-analóg skála eredményeken alapulnak. A PGA tekintetében a bevont vizsgálatok metaanalízise a BUD előnyét igazolta, ezt követte az FP, az MF, a BDP és az FF. A PGA eredményeket is beosztották kvartilisenként 0–3 értékbe: BUD=3, FP=2, MF=2, TRIAM=2, BDP=1 és FF=0.

Biztonságossági végpontok

Az orrvérzés tekintetében az MF, az FP, a BDP és a BUD kezelés a placebo csoportokhoz képest mérsékelten emelkedett kockázatot jelentett, míg az FF-el való kezelés alatt a kockázat kétszer nagyobb volt. A kvartilisenként megfelelő pont-

szám értékek az orrvérzés potenciális veszélye tekintetében: FF=3, BUD=2, BDP=2, FP=1, MF=1 és TRIAM=0.

A hosszú távú szisztémás mellékhatások tekintetében kevesebb adat áll rendelkezésre. Egy RCT vizsgálta az FF hatását a 24 órás vizelet kortizol (UC) kiválasztásra, melynek során azt találták, hogy az FF-fel kezelt betegek UC kiválasztása hasonló a placebót kapó betegek értékeihez 12 hónapos kezelés után mérve. Az egy évig FP-vel kezelt gyermekeknél a placebo kontroll csoporthoz képest nem találtak növekedésbeli elmaradást. Emellett hasonló reggeli plazma kortizolszintet mértek FP-vel kezelt betegeknél, mint a kontroll csoportban. Az MF és a placebo kezelt betegek között sem volt szignifikáns különbség a plazma kortizolszint alakulása tekintetében. Egy vizsgálat és egy esettanulmány összefüggést igazolt a BUD kezelés és a gyermekkori növekedésbeli elmaradás között.

A fentiek alapján az alábbi értékek voltak megállapíthatók a hosszú távú szisztémás mellékhatások tekintetében: FF=0, FP=0, MF=0, TRIAM=0, BUD=2, BDP=3.

A szisztémás szem mellékhatások tekintetében egy 6–11 éves korú gyermekeket vizsgáló RCT tanulmány nem mutatott szignifikáns eltéréseket az intraokuláris nyomás és a szürkehályog vonatkozásában egy évig tartó, napi egyszeri BUD vagy MF kezelés után. Egy másik vizsgálatban az intraokuláris nyomást illetően szintén nem találtak szignifikáns eltérést a 6–11 éves, 12 héten keresztül FF-fel és placebóval kezelt gyermekek között. BDP kezelés során megnövekedett szemnyomás kapcsán két esetet közöltek, melyekben a szemnyomás normalizálódott a kezelés felfüggesztése után. Az FP-vel kapcsolatosan nem volt olyan tanulmány, mely a szteroidok szisztémás okuláris mellékhatásait vizsgálta volna. A szisztémás

1. táblázat:
A hatékonyságot és a biztonságosságot jellemző pontszámok, valamint a TIX pontértékek összefoglalása

	BDP	BUD	FF	FP	MF	TRIAM
Hatékonyság						
TNSS (SMD) 95% CI	-0,68 -0,90; -0,46	-0,68 -0,87; -0,50	-0,49 -0,61; -0,38	-0,72 -1,03; -0,41	-1,34 -1,73; -0,94	-0,59 -0,83; -0,36
Beválasztott vizsgálatok száma (n)	3	8	6	6	8	5
A vizsgálatok összevont betegszáma (n)	n=669	n=1654	n=2106	n=1259	n=1814	n=678
Pontérték (a kvartilisek elkülönítése: 0,56/0,68/0,88)						
TOSS (SMD) 95% CI	-0,29 -0,57; -0,01	-1,783 -3,68; -0,12	-0,25 -0,37; -0,14	-0,09 -0,61; -0,43	-0,35 -0,48; -0,22	-0,39 -0,76; -0,02
Beválasztott vizsgálatok száma (n)	1	3	4	2	1	1
A vizsgálatok összevont betegszáma (n)	n=201	n=163	n=1141	n=479	n=983	n=112
Pontérték (a kvartilisek elkülönítése: 0,21/0,32/0,74)						
PGA (OR) 95% CI	2,35 1,41; 3,90	6,28 4,14; 9,53	2,29 1,74; 3,01	3,51 2,62; 4,69	2,93 2,20; 3,90	3,02 2,06; 4,43
Beválasztott vizsgálatok száma (n)	6	8	5	14	9	7
A vizsgálatok összevont betegszáma (n)	n=1149	n=1447	n=1514	n=2669	n=2074	n=1261
Pontérték (a kvartilisek elkülönítése: 2,34/2,97/4,20)						
	1	3	0	2	(1)2	2
Biztonságosság						
Orrvérzés (OR) 95% CI	1,51 0,98; 2,32	1,75 0,48; 6,40	2,37 1,62; 3,46	1,46 1,08; 1,90	1,46 1,01; 2,12	0,64 0,15; 2,64
Beválasztott vizsgálatok száma (n)	7	5	7	16	7	5
A vizsgálatok összevont betegszáma (n)	n=1575	n=872	n=2318	n=3778	n=1826	n=716
Pontérték (a kvartilisek elkülönítése: 1,26/1,49/1,91)						
	2	2	3	1	1	0

szem mellékhatás pontértékek a következőképpen alakultak: 0 az MF, az FF és a BUD esetében, 1 a TRIAM esetében és 2 a BDP-nél. Az evidencia hiánya miatt – a szakértők értékelését követve – az FP 1 pontot kapott.

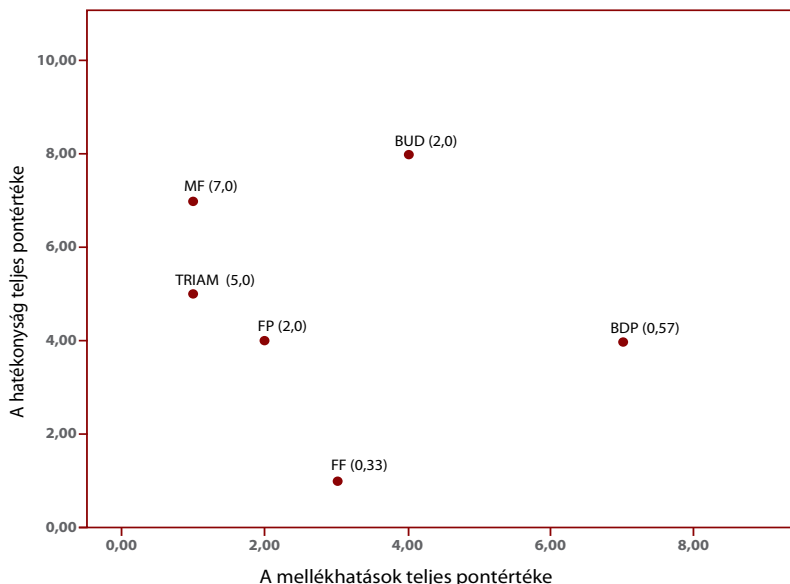
A hatékonyságot és a biztonságosságot jellemző pontszámokat, valamint a teljes TIX értékeket az 1. táblázat foglalja össze.

A teljes TIX értékek

A hatékonyságot és a biztonságosságot érintő pontértékek alapján a vizsgált hatóanyagok jellemzőit az 1. és a 2. ábra mutatja be. A teljes TIX értéket a hatékonyság és a biztonságosság pontértékeinek hányadosa adta. Az MF kapta a legmagasabb TIX pontot ($ES/AES=7$), amely a magas hatásossági pontokból és a mellékhatások bekövetkeztek kisebb lehetőségéből adódott. Az FP és a BUD hasonló TIX pontot kapott ($ES/AES=2$). A BDP és az FF teljes TIX pontértéke alacsonyabb volt a viszonylag nagyobb mellékhatás potenciál miatt.

Diszkusszió

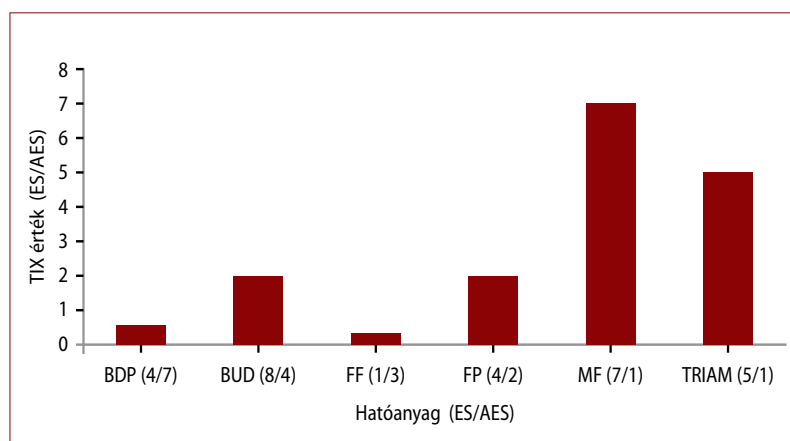
A jelen összefoglaló alapját képező eredeti közlemény a nazális kortikoszteroidok terápiás indexét határozta meg az allergiás rhinitis kezelésében. A közlemény szerzői egy olyan terápiás index (TIX) érték kialakítását célozták meg, amely tükrözi az INS készítmények esetében mind a hatékonyságot, mind pedig a biztonságosságot. Az eredmények az evidenciákon alapuló orvoslás szigorú és átlátható módszerein, egy szisztematikus irodalmi kutatáson és a kinyert vizsgálatok metaanalízisén alapultak. A hatékonyság esetében vizsgált paraméterek a TNSS, a TOSS, illetve a beteg vagy orvos átfogó értékelése voltak. Ezek rendre 0–3 közötti rész-értéket adhattak, így a teljes hatékonysági pontszám 0–9 pont között változhatott. A biztonságosságot jellemző paraméterek az alábbiak voltak: epistaxis, hosszú távú mellékhatás a növekedésre vagy a kortizolszintre, szisztémás okuláris mellékhatás előfordulása. A biztonságosság/mellékhatások tekintetében a hosszú távú mellékhatás és a szisztémás okuláris mellékhatás esetében a 0 pontszám azt jelenti, hogy nincs mellékhatásra utaló bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálat vagy prospektív tanulmány alapján, az 1 pont esetében esettanulmány alapján nincs



mellékhatás, a 2-nél bizonyított a mellékhatás potenciálja esettanulmányok alapján, a 3-nál pedig randomizált kontrollált klinikai vizsgálat vagy prospektív tanulmány igazolta a mellékhatást, így a biztonságossági pontérték 0–9 között mozoghatott az egyes hatóanyagok esetében. A TIX értéket a hatékonysági pontszám és biztonságossági pontérték hányadosa adta. Ezzel a módszerrel vizsgálva az INS molekulákat, a BUD és az MF magas fokú hatékonyságot mutattak, a teljes TIX érték az MF esetében volt a legelőnyösebb, míg a mellékhatások bekövetkeztek lehetősége a BDP esetében volt a legnagyobb.

A vizsgálat eredményeinek klinikai használhatóságát korlátozza, hogy az elemzés egy része olyan tanulmányokra korlátozódott, ahol kevesebb mint 100 beteget vizsgáltak – a kis betegszámú vizsgálatok metaanalízisben történő elemzése a metaanalízisek eredményét ismerten eltolja a markánsabb különbségek irányába. A kis betegszámú korai vizsgálatok mellett az utóbbi években már nagy betegszámú

1. ábra:
A vizsgált nazális kortikoszteroidok hatékonysága és biztonságossága allergiás rhinitisben



2. ábra:
A vizsgált nazális kortikoszteroidok terápiás indexe allergiás rhinitisben

vizsgálatokat végeztek – ez felveti az elemszám különbségből adódó hibák előfordulásának lehetőségét. A vizsgálatok száma és minősége, a betegek száma és a paraméterek értékelése hatóanyagoként és a csoporton belül is változást mutatott. Megjegyzendő, hogy a jelen metaanalízisbe nem csupán randomizált kontrollált vizsgálatokat, hanem obszervációs vizsgálatokat és esettanulmányokat is bevontak, így meglehetősen heterogén vizsgálatok közös elemzésére került sor (az összefoglalás szerkesztőinek megjegyzése).

Az ismertetett adatelemzés előnye, hogy az evidenciákon alapuló medicina átlátható, szigorú, megvalósítható és elfogadható módszereit használta. Csak olyan vizsgálatokat vontak be, amelyek az AR kezelésében az ajánlott dózisokat alkalmazták. Az utóbbi 43 év 87 vizsgálata volt erre alkalmas. A megfigyelési periódus változott a vizsgálatok között, de a legtöbb kutatás 2–4 hétig tartott. A TIX értékek meghatározása a mindennapi klinikai döntéshozatalban segítséget nyújthat.

A jelen összefoglaló alapját képező eredeti közlemény a nazális kortikoszteroidok terápiás indexét határozta meg az allergiás rhinitis kezelésében. A közlemény szerzői egy olyan TIX érték kialakítását célozták meg, amely tükrözi az INS készítmények esetében mind a hatékonyságot, mind pedig a biztonságosságot, illetve ezek arányát. Elmondható, hogy bár a biztonságosság és a hatékonyság valamennyi INS esetében már többszörös vizsgálatokkal is bizonyított és alátámasztott, az adatok szisztematikus gyűjtése és elemzése lehetővé teszi a klinikailag fontos jellemzők – így a hatás/mellékhatás arány – megkülönböztető összefoglalását, az allergiás rhinitis szempontú terápiás index létrehozását, melynek ismerete segíthet a klinikai döntéshozatalban. ■

A cikk megjelenését az MSD tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerzők álláspontját képezik. A cikkben említett termékek felírásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

2012. március 3.