

# Prosztanoidok hatásossága kritikus végtagischaemiában

Brodszky Valentin dr.<sup>1</sup> ■ Farkas Katalin dr.<sup>2</sup> ■ Járai Zoltán dr.<sup>3</sup>  
Landi Anna dr.<sup>4</sup> ■ Pécsváradyi Zsolt dr.<sup>5</sup> ■ Baji Petra<sup>1</sup>  
Balogh Orsolya<sup>1</sup> ■ Gulácsi László dr.<sup>1</sup> ■ Péntek Márta dr.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Budapesti Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani  
és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Budapest

<sup>2</sup>Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

<sup>5</sup>Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa

A prosztanoidok (alprostadil, iloprost) azoknál a kritikus végtagischaemiás betegeknél alkalmazhatóak, akiknél a revascularisatiós beavatkozások nem végezhetőek el vagy sikertelenek voltak. Egy Cochrane-elemzés (CD006544) szerint a prosztanoidok hatásossága a fájdalomcsökkenés és fekélygyógyulás terén eltérő. *Célkitűzés:* A vizsgálat célja a prosztanoidok hatásosságának és biztonságosságának értékelése. *Módszer:* Szisztematikus irodalomkeresés és a randomizált, kontrollált vizsgálatok kevert típusú metaanalízise. *Eredmények:* Hét vizsgálat (n = 964 beteg) metaanalízise alapján mind az alprostadil (OR: 3,2, 95%-os KI: 1,7–5,5 és OR: 1,8, 95%-os KI: 0,6–4,3), mind az iloprost (OR: 2,7, 95%-os KI: 1,7–4,2 és OR: 2,5, 95%-os KI: 1,0–5,4) a placebónál nagyobb arányban oldja a nyugalmi fájdalmat és javítja a fekélygyógyulást. Egymáshoz viszonyított hatásosságuk között nincs szignifikáns eltérés a két végpontban (OR: 1,2, 95%-os KI: 0,7–1,9 és OR: 0,7, 95%-os KI: 0,3–1,5). Mindkét kezelés mellett gyakrabban fordulnak elő nem kívánt események a placebohoz képest, az egymáshoz viszonyított esélyarány az alprostadilnál kedvezőbb (OR: 0,2, 95%-os KI: 0,1–0,3). *Következtetések:* Mindkét prosztanoid kedvező hatású kritikus végtagischaemiában a nyugalmi fájdalom oldására és a fekélygyógyulásra, közöttük nincs szignifikáns különbség. A korábbi Cochrane-vizsgálat (CD006544) módszertani hiba miatt téves eredményt közölt. Orv. Hetil., 2011, 152, 2047–2055.

**Kulcsszavak:** prosztanoidok, alprostadil, iloprost, perifériás obliteratív verőérbetegség, kritikus végtagischaemia, metaanalízis

## Efficacy of prostanoids in patients with critical leg ischemia

Prostanoids (alprostadil and iloprost) are used for the treatment of patients with critical limb ischemia in whom revascularization procedure is inadequate or proved to be unsuccessful. According to a Cochrane analysis (CD006544) prostanoids differ in their effects on rest-pain relief and ulcer healing. *Objectives:* To study the efficacy and safety of prostanoids for critical limb ischemia. *Methods:* Systematic literature search and meta-analysis (mixed treatment comparison) was performed. *Results:* Seven randomized controlled trials including 964 patients were analyzed. Compared to placebo, both alprostadil (OR: 3.2 95% CI: 1.7–5.5 and OR: 1.8 95% CI: 0.6–4.3) and iloprost (OR: 2.7 95% CI: 1.7–4.2 and OR: 2.5 95% CI: 1.0–5.4) were more efficacious with regard to rest-pain relief and ulcer healing and the difference between the two prostanoids was not significant (OR: 1.2 95% CI: 0.7–1.9 and OR: 0.74 95% CI: 0.3–1.5). Adverse events occurred significantly more often with both drugs compared to placebo, however, they were less frequent with alprostadil than with iloprost (OR 0.2 95% CI: 0.1–0.3). *Conclusions:* Prostanoids have fa-

avorable effect on rest-pain relief and ulcer healing in critical limb ischemia, without statistically significant difference between the two available drugs. The Cochrane study (CD006544) reported mistaken results due to defaults in the analysis. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 2047–2055.

**Keywords:** prostanoid, alprostadil, iloprost, peripheral arterial obliterative disease, critical limb ischemia, meta-analysis

(Beérkezett: 2011. október 24.; elfogadva: 2011. november 10.)

A perifériás verőerek valamely ok miatt kialakult szűkületei vagy elzáródásai által kiváltott kórképeket az orvosi szakmai nyelv perifériás obliteratív verőérbetegségnek nevezi. A betegség angol nyelvű elnevezéséből, a „peripheral arterial obliterative disease”-ből származó rövidítés, a PAOD a hazai szaknyelvben is elterjedt.

A PAOD megbetegedést a tünetek alapján úgynevezett Fontaine-stádiumokba csoportosítják. A Belgyógyászati Szakmai Kollégium által készített protokoll a következő Fontaine-stádiumokat sorolja fel:

Fontaine I. stádium: dysbasiás panasz, járásnehezítettség nincs, csupán műszeres vizsgálattal állapítható meg a betegség.

Fontaine II. stádium: claudicatio intermittens, típusos dysbasiás panasz jelentkezik. A stádium további két alcsoportra osztható, a járástávolság szerint: II./a maximális járástávolság 200 méter felett és II./b maximális járástávolság 200 méter alatt.

Fontaine III. stádium: nyugalmi fájdalom van, főleg éjszaka.

Fontaine IV. stádium: trophicus zavar, gangraena, fekély a végtagokon.

A Fontaine III. és IV. stádiumot nevezik kritikus végtagischaemiának [1].

A kritikus végtagischaemiában az érsebészeti műtéti eljárások (érrekonstrukció, desobliteratio), intervenció radiológiai eljárások (angioplastica, stentimplantáció) nem minden esetben kivitelezhetőek. Ezért fontos ismernünk, hogy a beteg életminőségét jelentősen rontó nyugalmi fájdalom és fekély milyen hatással kezelhető konzervatív eljárásokkal, különös tekintettel a gyógyszeres kezelésekre, ezen belül is a prostanoidokra. Magyarországon két prostanoidtartalmú gyógyszer rendelhető a kritikus végtagischaemia következtében kialakult nyugalmi fájdalom, valamint fekély kezelésére a revascularisatióra nem alkalmas esetekben, az alprostadil és az iloprost. A gyógyszeres terápia célja a nyugalmi fájdalom oldása és a sebgyógyulás elősegítése. A betegek Fontaine-stádiumok közti elmozdulásával (alacsonyabb Fontaine-stádiumba lépésével, például a nyugalmi fájdalom megszűnik, ezáltal a III. stádiumból II. stádiumba lép át) jelentős életminőség-nyereség érhető el.

A szakirodalomban két metaanalízist közöltek, amelyben a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján ér-

tékelték az alprostadil és iloprost hatásosságát és biztonságosságát ebben az indikációban. A két metaanalízis azonban ellentétes következtetésekre jut, amikor a prostanoidok hatásosságát értékeli a fekélygyógyulásban és a nyugalmi fájdalom oldásában [2, 3]. Az egymásnak ellentmondó eredmények hátterében számos ok állhat (például adatkeresési hiányosságok, adatfeldolgozási, illetve módszertani hibák a metaanalízis lépései során), ezek további vizsgálata szükséges ahhoz, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás követelményeinek megfelelően tudjuk értékelni ezen gyógyszerek alkalmazhatóságát kritikus végtagischaemiában.

## Célkitűzés

Vizsgálatunk célja a kritikus végtagischaemia (PAOD Fontaine III–IV. stádium) revascularisatióra nem alkalmas vagy eredménytelen eseteiben indikált gyógyszeres terápia, az alprostadil és az iloprost hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó szakirodalom szisztematikus áttekintése, a rendelkezésre álló bizonyítékok értékelése és ezek alapján a már korábban közölt metaanalízisek ellentmondó eredményeinek elemzése.

## Módszer

A kutatás módszertana alapvetően szisztematikus irodalomkeresésen és azok eredményeinek elemzésén alapszik. A keresés által elérhető randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosítását és metaanalízisét végeztük el, valamint a korábbi metaanalízisek következtetéseit értékeltük a saját eredményeinkkel összevetve. Ennek megfelelően a kutatás módszertana több részre osztható.

## Irodalomkeresés *randomizált, kontrollált vizsgálatokra*

A vizsgálat *irodalomkereséssel* indult a Medline és az Ovid adatbázisán keresztül 2011. január 31-ig. Felhasználtunk egy Cochrane-review találati listáját *Ruffolo és munkatársaitól* 2010-ből, továbbá *Creutzig és munkatársai* 2004-es metaanalízisének találatait [2, 3]. Mivel

az előbb felsoroltak 2009. március 13-ig fedik le a rendelkezésre álló irodalmat, így a 2011. január 31-ig fennmaradó időszakot irodalomkereséssel pótoltuk. A kritikus végtagschaemia keresésére *Ruffolo és munkatársainak* módszerét, az RCT-k azonosítására a Cochrane Collaboration randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításának szenzitív módszerét alkalmaztuk [4].

### Beválogatási és kizárási feltételek

A beválogatási és kizárási kritériumok felállításakor figyelembe vettük ebben az indikációban Magyarországon rendelhető gyógyszerek alkalmazási előírását. Magyarországon az alprostadil (Alprestil) és az iloprost (Ilomedin) használatos a kritikus végtagschaemia egyes tüneteinek kezelésében. Az alkalmazási előírásoknak megfelelő adagolási módok a következők: Alprostadilnál 40–80 µg/nap három–négy héten keresztül, iloprostnál 0,5–2,0 ng/kg/perc három–négy héten keresztül.

Ennek megfelelően a beválogatási szempontok részletesen:

- a vizsgálat teljes publikációja (folyóiratcikk) elérhető;
- alprostadil, iloprost és placebo vizsgálati ágak bármilyen elrendezésben;
- az alkalmazási előírásnak megfelelő adagolás;
- nyelvi megkötés: angol, német vagy magyar.

A beválogatási feltételek mellett a következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk:

- három hétnél rövidebb követési idő;
- három hétnél rövidebb adagolás;
- intraarterialis adagolás;
- Fontaine I. és II. stádium;
- revascularisatióra alkalmas betegpopuláció.

A vizsgálatokat *Jadad* módszere szerint értékeltük, amely a randomizáció és vakság megvalósításának helyességét, kiesések és visszavonások szerepeltetését ellenőrzi [5].

### Adatgyűjtés

A megbízhatóságot szem előtt tartva a klinikai vizsgálatok publikációiból az adatgyűjtést két elemző végezte egymástól függetlenül. Minden vizsgálatból összegyűjtötték a következő adatokat: beválogatási és kizárási kritériumok, összehasonlított kezelések és adagolások, az egyes kezelési ágakban a beválogatott betegek száma, a randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, hatásossági végpontok, mellékhatások.

### Metaanalízis

A változatos elrendezésű klinikai vizsgálatok (RCT) között mind az aktív hatóanyagokat összehasonlító direkt vizsgálatok, mind a placebokontrollos vizsgálatok ered-

ményei is rendelkezésre állnak. Ezért célszerű olyan technológiát választani, amely mindkettő vizsgálat típus együttes elemzésére alkalmas, ugyanis csak ebben az esetben tudjuk a legnagyobb betegszámra alapozva elvégezni a metaanalízist.

Ahhoz, hogy az összes ismert adattal konzisztens becslést tegyünk a hatásosságra, szükséges a direkt és indirekt bizonyítékok szintézise. Erre a szintézisre alkalmas az úgynevezett mixed treatment comparison módszer. Az elemzés során *Lu és munkatársai* módszerét követtük [6]. A rendelkezésre álló vizsgálatokban nem volt egy azonos közös komparátor, ezért a következő modellt alkalmaztuk:

$$\text{logit}(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & k = b; & b = A, B, C \\ \mu_{jb} + \delta_{jkb} & k > b; & b = A, B, C \end{cases}$$

ahol  $p_{jk}$  a vizsgált végpont valószínűsége a  $j$  vizsgálatban  $k$  kezelés mellett,  $\mu_{jb}$  a vizsgált végpont esélyének logaritmus (log odds) a kontrollkezelés  $b$  mellett a  $j$  vizsgálatban,  $\delta_{jkb}$  a  $j$  vizsgálatban a  $k$  aktív kezelés esélyarányának logaritmus (log odds ratio)  $b$  kezeléshez hasonlítva. (A „ $k > b$ ” azt jelenti, hogy  $k$  a  $b$ -t követi az ábécében; a modell felépítése szerint az aktív és komparátorkezelések önkényesen választhatóak az adott páronkénti összehasonlításból, de sorrendben kell végighaladni a vizsgált kezeléseket között. Erre utal a  $k > b$  kitétel.)

A modellben binomiális eloszlást feltételeztünk:

$$r_{jk} \sim \text{bin}(p_{jk}, n_{jk}).$$

Ez a modell alkalmas arra, hogy a rendelkezésre álló direkt és indirekt eredményeket egyszerre vegye figyelembe, és így nagyobb megbízhatósággal becsüli a hatásosságot, mintha külön-külön értékeltük volna ezeket az eredményeket. A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok között vannak olyanok, amelyek a prosztanoidokat hasonlítják placebohoz, ezek a vizsgálatok alkalmasak arra, hogy a „klasszikus” metaanalízis alkalmazásával az egyes hatóanyagok placebohoz viszonyított hatásosságát pontbecsléssel közelítsük. Az aktív hatóanyagok egymáshoz viszonyított hatásossága ebben az esetben nem számszerűsíthető. Ezt a számszerűsítést lehet megtenni az indirekt összehasonlítás segítségével, ha van közös komparátor. Ebben az indirekt összehasonlításban a direkt klinikai vizsgálatok eredményei nem vonhatóak be, hiszen itt nem szerepel a közös komparátor (jelen esetben a placebo). Az úgynevezett kevert típusú összehasonlítások (mixed treatment comparison) alkalmasak arra, hogy a kétfajta bizonyítékot egy elemzésben kezeljék. Az elemzésünkben alkalmazott modell is egy ilyen kevert típusú összehasonlítás.

A modellszimuláció futtatására a WinBUGS 1.4.3 programot használtuk, a modell teljes kódja az *1. táblázatban* található.

1. táblázat | A mixed treatment comparison modelljének WinBUGS kódja

```

model {
for(i in 1:N) {
  logit(p[s[i],t[i]]) <- mu[s[i]] + d[t[i]] - d[b[i]]
  r[i] ~ dbin(p[s[i],t[i]],n[i])
}

for(j in 1:NS) {
  mu[j] ~ dnorm(0,.0001)
}

d[1] <= 0
for(k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001)}

# páronkénti esélyhányadosok
for(c in 1:(NT-1))
  {for(k in (c+1):NT)
    {lor[c,k] <= d[k] - d[c]
     log(or[c,k]) <= lor[c,k]
    }
  }
}
    
```

## Eredmények

### Beválogatott vizsgálatok

A 2009–2011 közötti keresés 17 találatot hozott, azonban ebben az időszakban nem publikáltak a beválogatási feltételeknek megfelelő új RCT-t. A korábbi találati listákból három RCT-t [7, 8, 9] válogattunk be, ahol legalább egy ágon alprostadilt kaptak a betegek, és hat RCT-t [7, 10, 11, 12, 13, 14], ahol iloprostkezelést kaptak legalább egy ágon a betegek (2. táblázat). Ezek közül egy vizsgálat volt, amelyben mindkét prosztanoid

szerepelt, ezért összesen nyolc vizsgálat került beválogatásra.

### Vizsgálatok bemutatása

Összesen nyolc randomizált kontrollált vizsgálat felelt meg keresési kritériumainknak. Ebből öt tanulmány [10, 11, 12, 13, 14] az iloprostterápiát hasonlítja össze a placebóval, két tanulmány a PGE1 (alprostadil) terápiát hasonlítja placebóval [8, 9], egy tanulmány [7] pedig a PGE1- és az iloprostterápiát közvetlenül. A következőkben mindhárom összehasonlítást áttekintjük.

### Alprostadil vs. Placebo

Az alprostadil vs. placebo kontextusban két klinikai vizsgálatot elemeztünk. A vizsgálatokba bevont betegek száma összesen 119 volt. Diehm 1988-as tanulmánya nyugalmi fájdalomban szenvedő PAOD-betegekkel foglalkozik, míg Stiegler 1992-es tanulmányában azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akiknél a IV. stádiumú PAOD-betegség 2-es típusú cukorbetegséggel társul. Kizárási kritériumok az első tanulmányban a vascularis rekonstrukciós műtét, amelyre a beteg arteriográfiával igazoltan alkalmas, dekompenzált szívelégtelenség, myocardialis infarctus az utóbbi hat hónapban, akut vagy dekompenzált vese- és májbetegségek, nem kontrollált diabetes mellitus, bizonyított perifériás neuropathia és párhuzamos kezelés vaszko-aktív vagy reológiai szerekkel. Stiegler nem közölt ilyen kritériumokat.

2. táblázat | Alprostadil randomizált, placebo- vagy aktív kontrollós vizsgálatok, Fontain III-IV. stádium

Vizsgálat	Vizsgálati ágak	Elrendezés	Betegek
Diehm, 1987, Diehm, 1988	Alprostadil iv. 1×60 µg három hétig placebo	Kettős vak	Nyugalmi fájdalom, Fontaine III. stádium
Stiegler, 1992	Alprostadil iv. 1×60 µg négy hétig placebo	Kettős vak	Diabetes, fekély, Fontaine IV. stádium
Alstaedt, 1993	Alprostadil iv. 2×40 µg négy hétig iloprost iv. 0,2–0,5 ng/kg/perc	Nyílt követés	Fekély, Fontaine IV. stádium
Balzer, 1991	Iloprost iv. 0,2–0,5 ng/kg/perc placebo	Kettős vak	Nyugalmi fájdalom, Fontaine III. stádium
Brock, 1990	Iloprost iv. 2,0 ng/kg/perc placebo	Kettős vak	Diabetes, fekély, Fontaine IV. stádium
Dormandy, 1991	Iloprost iv. 2,0 ng/kg/perc négy hétig placebo	Kettős vak	Nyugalmi fájdalom vagy fekély, Fontaine III. vagy IV. stádium
Guilmot, 1991	Iloprost iv. 2,0 ng/kg/perc három hétig placebo	Kettős vak	Nyugalmi fájdalom vagy fekély, Fontaine III. vagy IV. stádium
Norgern, 1990	Iloprost iv. 2,0 ng/kg/perc három hétig placebo	Kettős vak	Fekély, Fontaine IV. stádium

Kizárt vizsgálatok:

- rövid (egy–három nap) kezelési idő: Telles, 1984; Schuler, 1984; Eklund, 1982; Schellong, 2004;
- intraarterialis adagolás: Böhme, 1989; Trübestein, 1987;
- csak kongresszusi absztraktként publikáltak: Menzoian, 1995;
- adagolás szájon át: Dormandy, 2000a és Dormandy, 2000b;
- minden ágon iloprost: Beischer, 1998.

A kezelés *Diehm* 1988 esetében a kezelt csoportnál napi 1×60 µg alprostadil iv. 250 ml intravénás infúzióban, napi négy órán keresztül; *Stiegler* 1992 esetében pedig 2×40 µg alprostadil 250 mg sóoldatban napi két alkalommal két órán keresztül intravénás infúzióban. A placebocsoport cyclodextrint kapott, 250 mg sóoldatban, a PGE1- (alprostadil-) terápiával megegyező ütemezéssel. A terápia hossza 21 nap [8], illetve 21–28 nap [9] volt. A vizsgálatok végpontjai a következők voltak: a nyugalmi fájdalom csökkenése [8, 9], a nyugalmi fájdalom teljes megszűnése (Fontaine III. vagy IV. stádiumból a II. stádiumba átmenet) [8], fájdalomcsillapító szedésének csökkenése [8, 9], fekélygyógyulás [9]. A vizsgálatok JADAD pontszámai *Diehm és munkatársainak* vizsgálatánál három, *Stiegler és munkatársainak* vizsgálatánál két pont volt.

### Iloprost vs. Placebo

Öt iloprost vs. placebo elrendezésű tanulmányt válogattunk be elemzésünkbe, amelyekbe összesen 605 beteget vontak be [10, 11, 12, 13, 14]. Négy tanulmány ischaemiás betegekkel foglalkozik, egy tanulmány [11] kizárja azokat a betegeket, akiknél trophicus laesio nem áll fenn. A vizsgálatokban a legtöbb esetben kizáró ok volt a vénás fekély, a súlyos kísérő betegség, illetve az, ha a betegek arteriográfiás vizsgálat szerint alkalmasak vascularis rekonstrukcióra. Az iloprostterápia esetében a betegek intravénás infúzióban hat órán át kapták a hatóanyagot. Az első három napon az infúzió dózisa: 0,5 ng/kg/perc volt, ezután félóránként emelkedett 0,5 ng/kg/perccel, amíg elérte a legnagyobb tolerált dózist, maximum 2 ng/kg/percet. Az első három nap alatt beállításra került a legmagasabb tolerált dózis, majd ezt kapta a beteg napi hat órán át intravénás infúzióval keresztül. Ha mellékhatás lépett fel, akkor a dózist 0,5 ng/kg/perccel csökkentették, amíg a tünetek meg nem

szűntek. A terápia hossza két tanulmány esetében 14 nap volt [11, 14], egy tanulmány esetében 21 nap [13], egy tanulmány esetében 28 nap [12], illetve egy tanulmány esetében 14 vagy 28 nap, a fekély fennállásától függően [10]. A végpontok főként a következőképpen alakultak: a nyugalmi fájdalom teljes megszűnése vagy enyhülése három vizsgálatban [10, 11, 13], a fájdalomcsillapító szedésének csökkenése négy vizsgálatban [11, 12, 13], teljes vagy részleges fekélygyógyulás négy vizsgálatban [10, 12, 13, 14]. Összehasonlíthatóságukat nehezíti, hogy a tanulmányok nem ugyanazokat a végpontokat használták, vagy nem egységesen mérték. A JADAD szerinti értékelésben *Dormandy* 1991-es vizsgálata öt pontot, *Guilmot* 1991-es és *Balzer* 1991-es RCT-je négy pontot, *Brock* 1990-es tanulmánya három pontot és *Norgren* vizsgálata két pontot kapott.

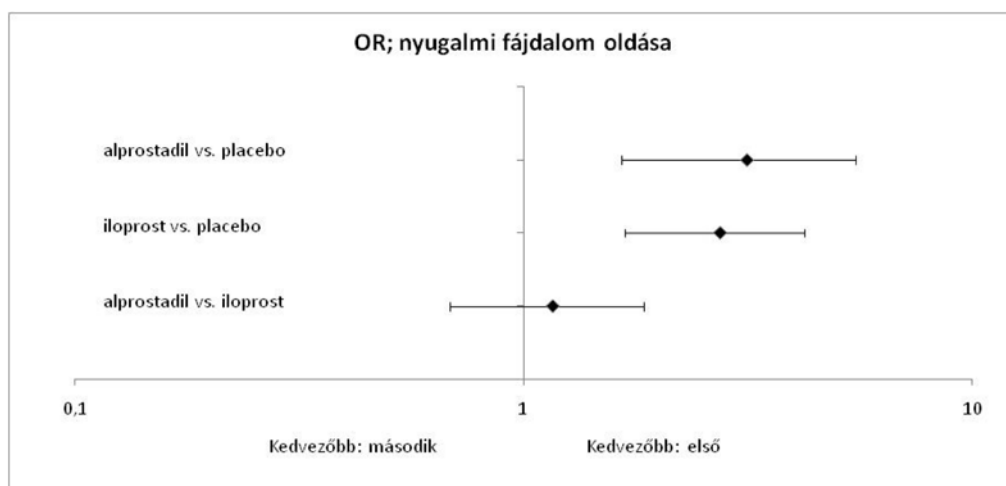
### Alprostadil vs. Iloprost

*Alstaedt és munkatársai* tanulmányukban a két prosztanoid direkt összehasonlítását végezték el [7]. A vizsgálatba Fontaine IV. stádiumban lévő, legalább 21 napja stabil tüneteket mutató PAOD-betegeket vontak be. Kizárási kritériumok a vascularis rekonstrukciós műtét, I-es típusú diabetes mellitus, amputáció az előző négy hétben, dekompenzált szívelégtelenség, myocardialis infarctus az utóbbi hat hónapban, akut vagy dekompenzált vese- és májbetegségek, és perifériás neuropathia voltak. A kezelés az iloprost esetében megegyezik a fent bemutatottakkal, PGE1-kezelés pedig megegyezik *Stiegler és munkatársainak* (1992) vizsgálatával. A terápia hossza 28 nap volt. A vizsgálat végpontjai a következők voltak: 50%-os vagy annál nagyobb javulás a fekély méretét és mélységét tekintve, javuló üszkösödés; globális klinikai értékelés (a trophicus laesio mérete, hámosodás, a fájdalom javulása, a fájdalomcsillapító-használat) négy kategóriában: jelentős javulás/javulás/nem válto-

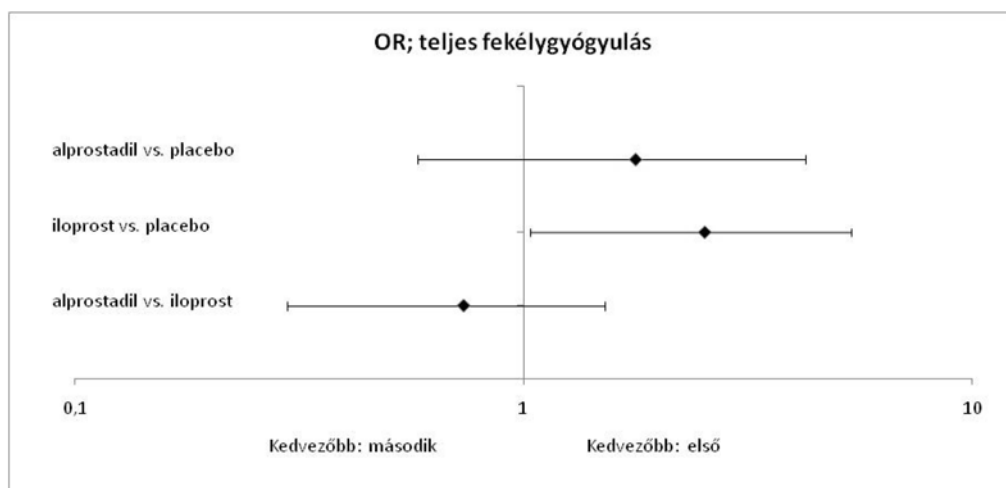
3. táblázat | A bevont klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

Végpont	Guilmot, 1991		Dormandy, 1991		Norgren, 1990		Brock, 1990		Balzer, 1991		Diehm, 1988		Stiegler, 1992		Alstead, 1993	
	Ilopr.	Plac.	Ilopr.	Plac.	Ilopr.	Plac.	Ilopr.	Plac.	Ilopr.	Plac.	Alp.	Plac.	Alp.	Plac.	Alp.	Ilopr.
Betegszám	87	41	80	71	50	53	56	53	55	58	22	24	42	43	129	138
Kezelés megszakítása	11	10	34	28	5	6	3	1	10	3	-	-	-	-	29	50
Nyugalmi fájdalom oldódása	-	-	-	-	-	-	-	-	39/55 (71%)	34/58 (59%)	-	-	68%*	33%*	-	-
teljes megszűnése	19/38 (50%)	3/16 (19%)	28/66 (42%)	16/62 (26%)	-	-	13/25 (44%)	4/17 (29%)	35/55 (78%)	27/58 (49%)	8/22 (36%)	1/24 (4%)	-	-	50/98 (51%)	55/105 (53%)
Fekélygyógyulás részleges	47/78 (60%)	15/37 (41%)	18/43 (42%)	7/44 (15%)	19/46 (41%)	13/52 (25%)	31/56 (55%)	12/53 (23%)	-	-	-	-	-	-	-	-
teljes	-	-	-	-	6/46 (12%)	4/52 (7%)	8/56 (14%)	5/53 (9%)	-	-	-	-	6/36 (17%)	2/37 (5%)	7/129 (5%)	14/138 (18%)
Bármely mellékhatás	75/87 (86%)	17/41 (41%)	63/80 (79%)	28/71 (39%)	43/50 (86%)	22/53 (42%)	-	-	-	-	9/22 (41%)	2/24 (8%)	-	-	40/129 (31%)	102/138 (74%)

\*Százalékos javulás.



1. ábra | Alprostadil vs. iloprost, nyugalmi fájdalom oldása, direkt és indirekt adatok kombinációja



2. ábra | Alprostadil vs. iloprost, fekélygyógyulás, direkt és indirekt adatok kombinációja

zott/romlott; a fájdalom változása; fájdalomcsillapító alkalmazása; amputáció; halál. A vizsgálat JADAD-pontszáma négy pont volt.

A vizsgálatok eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

### *Kevert összehasonlítású metaanalízis eredményei*

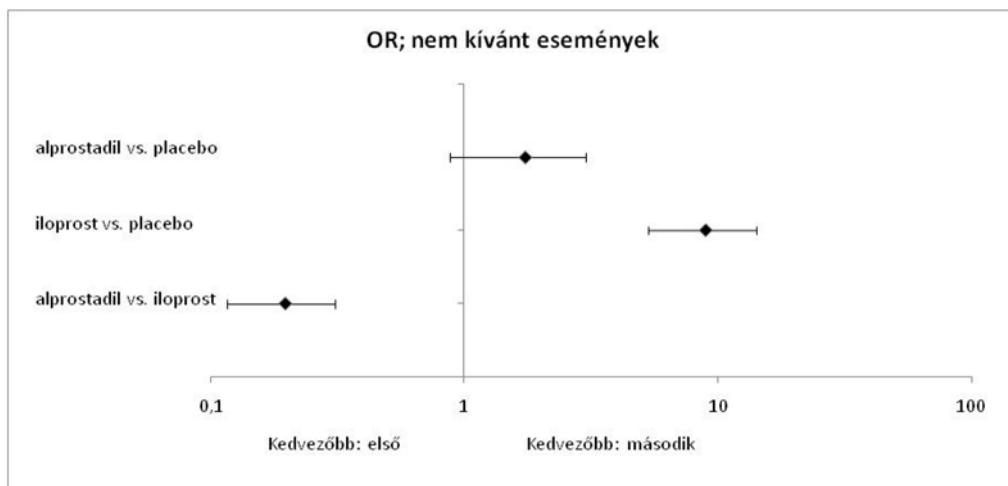
Az alprostadil és az iloprost klinikai hatásosságát a PAOD Fontaine III. és IV. stádiumban közepes és jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. Az alprostadil (esélyarány, OR: 3,2, 95%-os konfidencia-intervallum, KI: 1,7–5,5), és az iloprost (OR: 2,7, 95%-os KI: 1,7–4,2) a placebónál szignifikánsan nagyobb arányban oldja a nyugalmi fájdalmat, egymáshoz viszonyított hatásosságuk között nincs szignifikáns eltérés (OR: 1,2, 95%-os KI: 0,7–1,9). Mind az alprostadil (OR: 1,8, 95%-os KI: 0,6–4,3), mind az iloprost

(OR: 2,5, 95%-os KI: 1,0–5,4) kedvező hatással van a fekélygyógyulásra a placebohoz hasonlítva, a két gyógyszer egymáshoz viszonyított hatásossága nem tér el szignifikánsan (OR: 0,7, 95%-os KI: 0,3–1,5). Az eredményeket az 1., 2. és 3. ábrán foglaltuk össze.

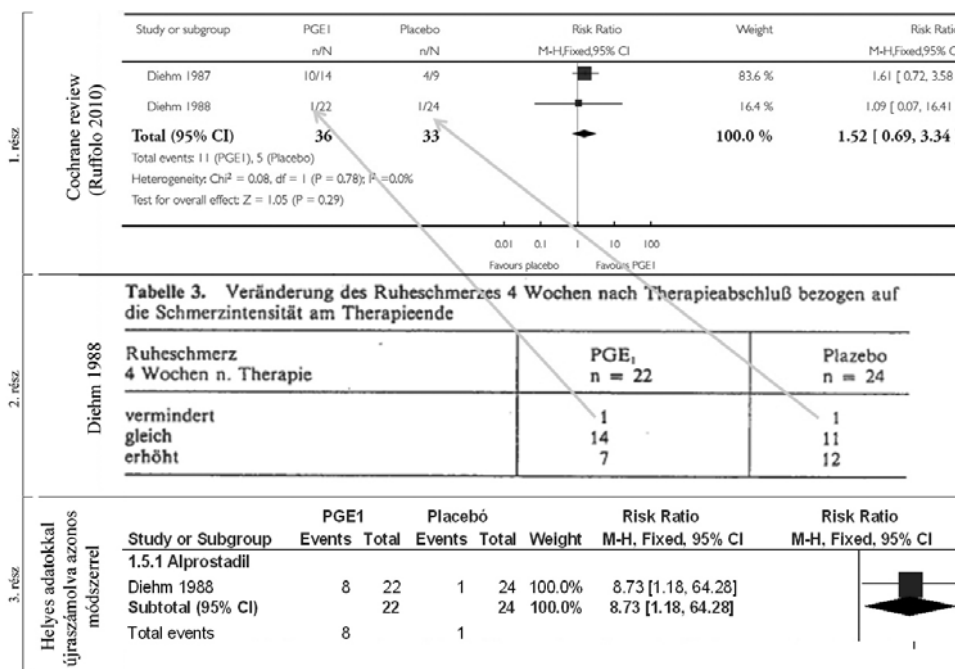
Az alprostadil- és az iloproszterápiát összehasonlítva nincs szignifikáns különbség a két kezelés között sem a nyugalmi fájdalom oldása, sem a fekélygyógyulás tekintetében. A nem kívánt eseményeket vizsgálva viszont az alprostadilterápia bizonyult kedvezőbbnek.

### **Következtetések**

Tanulmányunkban áttekintettük a kritikus végtag-ischemiában alkalmazott prosztanoidok – az alprostadil és az iloprost – hatásosságáról rendelkezésre álló tudományos bizonyítékokat. Majd elvégeztük az adatok metaanalízisét, és megvizsgáltuk, hogyan befolyásolják ezek a gyógyszerek a betegek életminőségét rontó nyu-



3. ábra | Alprostadil vs. iloprost, nem kívánt események, direkt és indirekt adatok kombinációja



4. ábra | Hibás adatbevitel a Cochrane-review-ban

Az ábra 1. részén a Cochrane-review-ban szereplő eredeti ábra látható.  
 Az ábra 2. részén az adatok forrása. Az ábramagyarázatból kitétnék, hogy a táblázatban szereplő számok nem arra a végpontra vonatkoznak, mint amire a Cochrane-review metaanalízise.  
 Az ábra 3. részén a helyes adatok alapján újraszámolt eredmény látható, ami jelentősen eltér az eredeti számolástól

galmi fájdalmat és fekély méretét. Korábban még nem publikáltak olyan metaanalízist, ahol egy elemzésben kombinálták össze a direkt és indirekt bizonyítékokat, ezért jelen tanulmány a legnagyobb esetszámon alapuló metaanalízis.

A metaanalízis eredményei szerint az alprostadil és az iloprost hatásossága között nincs szignifikáns különbség sem a nyugalmi fájdalom oldása, sem a teljes fekélygyógyulás tekintetében. Mindkét gyógyszer kedvező hatással van a nyugalmi fájdalom oldására és a fekély gyógyulására.

Korábban két olyan metaanalízist publikáltak, amelyek a prosztanoidokat vizsgálták kritikus végtag-ischemiában [2, 3]. Metaanalízisünk eredményeit összevetettük ezeknek a korábbi metaanalíziseknek az eredményeivel. *Ruffolo és munkatársai* egy Cochrane-review-ban foglalták össze eredményeiket, amint azt látni fogjuk, ennek a tanulmánynak a következtetései részben ellentmondanak jelen tanulmány eredményeinek. *Creutzig és munkatársai* metaanalízisükben megállapították, hogy az alprostadil kedvező, szignifikáns hatással van a nyugalmi fájdalom oldására és a részleges

vagy teljes fekélygyógyulásra. Ez a megállapítás összhangban van az eredményeinkkel.

A *Ruffolo és munkatársai* által 2010-ben publikált Cochrane-review konklúziója részben eltér eredményeinktől [3]. A Cochrane-review szerint az iloprost placebohoz hasonlítva szignifikánsan nagyobb arányban oldotta a nyugalmi fájdalmat és gyógyította meg a fekélyeket, még az alprostadil és a placebo között sincs szignifikáns különbség ezeken a végpontokon. Az eltérő konklúzió hibás adatfeldolgozásra és az egymásnak nem megfelelő végpontok összevetésére vezethető vissza.

A szerzők megállapítják a tanulmány 14. oldalán, hogy a PGE1 (alprostadil) placebohoz viszonyítva nem csökkent szignifikánsan a nyugalmi fájdalmat. Megállapításukat két vizsgálatra (Diehm, 1987 és Diehm, 1988) alapozzák. A 4. ábra 1. részén látható a Cochrane-review kérdéses része, itt a *Diehm, 1988* vizsgálatnál egy-egy betegnél számoltak a nyugalmi fájdalom megszűnésével. Ez az adat azonban téves, az eredeti közlemény 3. táblázatából származik (4. ábra 2. része: a nyilak kezdő végei mutatják a kérdéses adatokat). *Diehm és munkatársai* ebben a táblázatban két időpontot hasonlítanak össze, a gyógyszeres kezelés abbahagyását és az ezt követő negyedik hét végét, amikor is nem várható a fájdalom mérséklődése, hiszen nem is történik kezelés. Ezek a számok arra vonatkoznak, hogy a kezelés hatása fennmarad-e a kezelés abbahagyása után. Ezeket a számokat nem lehet összevetni azokkal az eredményekkel, amelyek a hatásosságot a kezelés elején és végén hasonlítják össze. *Diehm és munkatársai* közlik a háromhetes kezelés végére vonatkozó adatokat is. Eszerint a PGE1-csoportban nyolc betegnek (36%), a placebo csoportban egy betegnek (4%) szűnt a nyugalmi fájdalom a kezelés végére. A fentiek figyelembevételével újraszámoltuk az eredményeket *Ruffolo és munkatársai* módszerével (4. ábra 3. rész). Az alprostadil szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a nyugalmi fájdalmat, mint a placebo (RR: 8,73, 95%-os KI: 1,18, 64,28) ellentétben a Cochrane-review állításával.

A Cochrane-review-ban a fekélygyógyulással kapcsolatos eredményekből levont következtetésekkel sem értünk teljesen egyet. A fekélygyógyulással kapcsolatban két végpontot alkalmaztak a vizsgálatokban, a teljes fekélygyógyulást és a részleges fekélygyógyulást. Nyilván lényeges eltérés lehet a két végpont között, hiszen a fekély részleges gyógyulása lényegesen könnyebben elérhető, mint a teljes gyógyulás. Ugyanakkor a részleges gyógyulás definíciója is vizsgálatról vizsgálatra eltérő, hol enyhébb, hol szigorúbb. Az, hogy az iloprost a részleges fekélygyógyulást szignifikánsan javítja, az alprostadil pedig a teljes fekélygyógyulást nem javítja szignifikánsan, nem összevethető megállapítások. Csak azonos végpontok összehasonlításából vonhatunk le megfelelő következtetéseket. Jelen elemzésben elvégeztük ezeket az összehasonlításokat. Eredményeink szerint a teljes

fekélygyógyulást mindkét gyógyszer kedvező irányba befolyásolja, köztük szignifikáns eltérés nem volt.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a jelen tanulmány eredményei és a korábban publikált metaanalízisek alapján nagy biztonsággal megállapítható, hogy a prostanoidok kedvező hatásúak a jelentős életminőségvesztéssel járó nyugalmi fájdalom mérséklésében és a részleges fekélygyógyulásban. A két gyógyszer között jelentős eltérés nincs.

## Köszönetnyilvánítás

A tanulmány a TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0005 program, „A tudás alapú gazdaság Magyarországon, az innovációs szemlélet erősödésének és a K+F teljesítmények növelésének feltételei: Innovációk menedzselése a hálózatokban – az IT szerepe alprojekt” támogatásával készült.

## Irodalom

- [1] Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja a krónikus kritikus végtagischaemiáról. Egészségügyi Közlöny, 2009, 21, 2991–2995.
- [2] *Creutzig, A., Lehmacher, W., Elze, M.*: Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa*, 2004, 33, 137–144.
- [3] *Ruffolo, A. J., Romano, M., Ciapponi, A.*: Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, CD006544.
- [4] *Higgins, J. P. T., Green, S.*: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]: The Cochrane Collaboration, 2009.
- [5] *Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D. és mtsai*: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials*, 1996, 17, 1–12.
- [6] *Lu, G., Ades, A. E.*: Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat. Med.*, 2004, 23, 3105–3124.
- [7] *Alstaedt, H. O., Berzewski, B., Breddin, H. K. és mtsai*: Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 1993, 49, 573–578.
- [8] *Diehm, C., Hübsch-Müller, C., Stammli, F.*: Intravenöse Prostaglandin E1-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium III – eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In: *Heidrich, H., Böhme, H., Roggatti, W. (Hrsg.) Prostaglandin E1 – Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit.* Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1988, 133–143.
- [9] *Stiegler, H., Diehm, C., Grom, E. és mtsai*: Placebo controlled, double-blind study of the effectiveness of i.v. prostaglandin E1 in diabetic patients with stage IV arterial occlusive disease. *Vasa Suppl.*, 1992, 35, 164–166.
- [10] Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Eur. J. Vasc. Surg.*, 1991, 5, 511–516.
- [11] *Balzer, K., Bechara, G., Bisler, H. és mtsai*: Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int. Angiol.*, 1991, 10, 229–232.



- [12] Brock, F. E., Abri, O., Baitsch, G. és mtsai: Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1990, 120, 1477–1482.
- [13] Guilmot, J. L., Diot, E.: Treatment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin. *Drug Invest.*, 1991, 3, 351–359.
- [14] Norgren, L., Alwmark, A., Angqvist, K. A. és mtsai: A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1990, 4, 463–467.

(Brodzky Valentin dr.,  
Budapest, Fővám tér 8., 1093  
e-mail: valentin.brodzky@uni-corvinus.hu)

## Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok szakmai és továbbképző programjait, az egészségüggyel, az orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok felhívásait, ösztöndíj-felhívásait és a kórházak, az egészségügyi intézmények pályázati hirdetményeit kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

**Szódíj: 25 Ft + áfa**  
**Előfizetőink hirdetéseit 70 szó terjedelemben térítésmentesen jelentetjük meg.**

A hirdetés megrendelhető e-mailen, a [Budai.Edit@akkr.hu](mailto:Budai.Edit@akkr.hu) címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.

Is it time to inject some fresh challenges into your Emergency Medicine career?



**Northern Ireland could be the solution**

Locumotion has training positions for Junior Doctors in Emergency Medicine available in Northern Ireland.

Salary Range from £29,705 to £39,300 (based on experience)



**LOCUMOTION**  
Delivering Excellence in Global Medical Recruitment

For more information please contact Anna on +353 1 299 3550 or at [agontarczyk@locumotion.com](mailto:agontarczyk@locumotion.com).