



Magyar Urológia, XXII. évfolyam, 2. szám (2010)

- ¹Semmelweis Egyetem ÁOK, Urológiai Klinika (igazgató: Romics Imre dr.)
²Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Böszörményi-Nagy Géza dr.)
³RPS Research Germany GmbH, Nürnberg, Németország
⁴Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Varga József dr.)
⁵Semmelweis Kórház, Urológiai Osztály, Kiskunhalas (osztályvezető főorvos: Holman Endre dr.)

A Rowatinex[®] javítja a kőmentesség esélyét SWL-t követően – egy placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálat eredményei

Mavrogenis Stelios dr.¹, Bánfi Gergely dr.¹, Siller György dr.², Kohnen Ralf dr.³, Varga József dr.⁴, Holman Endre dr.⁵, Romics Imre dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők célja annak vizsgálata volt, hogy a Rowatinex[®] fokozza-e a testen kívül gerjesztett lökéshullámmal (SWL) történő vesekőzúzás miatt kialakult kődarabok kiürülését húgykőves betegekben. A vizsgálat során 222 olyan beteg, akinek 0,3-2,0 cm átmérőjű stabil vese- vagy uréterkőve volt, és szövődménymentes SWL-en esett át, véletlenszerűen beválasztásra került egy speciális terpén-keveréket (Rowatinex[®] 3×2 kapszula/nap) vagy egy placebót szedő csoportba. Összegezve, a placebocsoporthoz hasonlóan szignifikánsan több beteg volt kőmentes a vizsgálat végén a terpén-keveréket szedő csoportban (69 [78,4%] vs. 48 [52,2%]). A terpén-keverékkel végzett kezelés – a kezelt kő méretét tekintve is – hatásosabbnak bizonyult. Ráadásul a terpén-keverékkel végzett kezelés szignifikánsan csökkentette a kőmentes státusz eléréséhez szükséges átlagos időt 85,0 napról 49,5 napra (p=0,0028).

RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY ON THE EFFICACY OF ROWATINEX AFTER SWL

SUMMARY: The aim was to investigate the safety and efficacy of Rowatinex[®] in the treatment of patients with urolithiasis after extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL). 222 patients with clinically stable kidney or ureter stone of 0.3 to 2.0 cm undergoing complication-free SWL were randomised to receive a special terpen combination (Rowatinex[®] 3×2 capsules/day) or placebo. In all, when compared to placebo, significantly more patients under the terpen combination 69 [78.4%] vs. 48 [52.2%] were stone-free at the end of the study. Treatment with the terpen combination was also more effective when analysed with respect to the size of the treated stone. In addition, treatment with the terpen combination significantly reduced the median time to stone free status from 85.0 days to 49.5 days (p=0.0028).

KEY WORDS: SWL, urolithiasis, kidney stones, terpens, Rowatinex[®]

Napjainkban az SWL az első választandó terápia a legtöbb vesekő esetében, és a beszámolóik szerint a sikeres esetek aránya több mint 90% (1, 2). Ugyanakkor a jelenlegi álláspont szerint a kőmentesség szó szerint kőmentességet jelent, vagyis nem foglalja magában azokat a betegeket, akiknek 4 mm-nél kisebb méretű tünetmentes kőfragmentumai (klinikailag nem szignifikáns reziduális kövei) vannak (3, 4). Ez azt jelenti, hogy a sikeres esetek arányának összehasonlítását a fent definiált sikeres státus pontos definíciójának figyelembevételével kell végezni.

A Rowatinex® speciális terpén-keveréket – esszenciális olajokat – tartalmazó készítmény, amely 31% pinént, 15% kamfént, 10% borneolt, 4% anetolt, 4% fenkont, valamint 3% cineolt tartalmaz olívaolajban (Rowa Pharmaceuticals Ltd., Írország). A készítményt mintegy 50 éve használják terápiás célra, a világ több mint 60 országában, az urolithiasis (vese- és/vagy uréterkövek), különösen az urolithiasishoz társuló görcsös és/vagy gyulladós állapotok kiegészítő kezelésére, valamint a kövek húgyutakból történő kihajtásának elősegítésére. Ennek alapját a különböző terpének kőképződést gátló, antibakteriális, gyulladáscsökkentő, görcsoldó és fájdalomcsillapító tulajdonságai biztosítják. A gyógyszerrel végzett első multicentrikus, randomizált, kettős vak, terápiás, parallel csoportokat vizsgáló klinikai vizsgálat célja, hogy alátámassza a Rowatinex® nagyobb hatásosságát a placebóval szemben, a kőmentes betegek tekintetében, az SWL-t követő 12 hetes kezelési időszak során.

Betegek és módszerek

A multicentrikus, placebokontrollált, ambuláns betegeken végzett vizsgálatnak a protokollját az Európai Urológiai Társaságnak (European Association of Urology) a vese- vagy uréterkövek ESWL-eljárás segítségével végzett aktív eltávolítására vonatkozó útmutatása (5) alapján alakítottuk ki. Ezen kívül a vizsgálatot jóváhagyta az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI), valamint a GSP (Jó Klinikai Gyakorlat) szabályai szerint, és a Helsinkii Nyilatkozat (2000) irányelveivel összhangban végeztük. A résztvevő kórházak Független Etikai Bizottsága jóváhagyta a vizsgálati tervet, és a résztvevő betegek aláírták a tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozatot.

A vizsgálat során Rowatinex® nevű terpén-keverék készítmény (3×2 kapszula/nap) biztonságosságát és hatásosságát vizsgáltuk klinikailag stabil vese- vagy uréterkövességben szenvedő betegeknél. A beválasztási kritériumok a következők voltak: szövődménymentes kövesség miatt végzett szövődménymentes SWL; nincs vizelési zavar; a kő átmérője nem nagyobb 20 mm-nél; korábban, az SWL-t megelőzően nem történt endourológiai beavatkozás (például nephrostoma, urétersínezés); nincs húgyúti elzáródás; nincs súlyos, kezeletlen kísérőbetegség; 18 évnél magasabb az életkor; a beteg aláírta a beleegyező nyilatkozatot. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a vesekő szövődményt okozott (például súlyos görcs, anuria vagy súlyos húgyúti infekció); 20 mm-nél nagyobb átmérőjű vesekövük volt; életkoruk 18 év alatti volt. Kizáró ok volt továbbá a terhesség vagy szoptatás, a terpén-keverékkel vagy a Rowatinex® egyéb összetevőjével szembeni allergia.

A vizsgálat elsődleges végpontja az SWL-lel létrehozott kőfragmentumok teljes mértékű eltávozása volt a kezelés után három hónappal (kőmentes betegek aránya). A kőmentességet a vese, az uréter és a húgyhólyag röntgen-, illetve ultrahangvizsgálata alapján állapítottuk meg. Valamennyi betegnél sor került rutin fizikális és laboratóriumi vizsgálatokra. A vesekövesség diagnózisát a vese, az uréter és a húgyhólyag röntgenvizsgálatával, intravénás pielográfiával, illetve ultrahangvizsgálattal állapították meg.

1. táblázat: Demográfiai, kövekre vonatkozó, kiindulási és a kezelés során kapott adatok

		Placebocsoport	Kezelt csoport	Összes
Demográfiai adatok				
<i>Nem</i>				
Férfi	n (%)	53 (54,1)	62 (58,5)	115 (56,4)
Nő	n (%)	45 (45,9)	44 (41,5)	89 (43,6)
Összes	n	98	106	204
<i>Életkor</i>				
	Középérték	48	51	50
	Min-max	18–78	18–82	18–82
A kezelt kövekkel kapcsolatos adatok (ITT)				
<i>Jobb oldal</i>				
	n (%)	59 (60,2)	55 (51,9)	114 (55,9)
<i>Elhelyezkedés</i>				
Felső kehely	n (%)	7 (7,1)	5 (4,7)	12 (5,9)
Alsó kehely	n (%)	19 (19,4)	26 (24,5)	45 (22,1)
Középső kehely	n (%)	14 (14,3)	11 (10,4)	25 (12,3)
Pyelon-PU átmenet	n (%)	10 (10,2)	9 (8,5)	19 (9,3)
<i>Méret (mm)</i>				
	Középérték	8,0	7,0	8,0
	Min-max	3-20	3-19	3-20
<i>Bal oldal</i>				
	n (%)	40 (40,8)	51 (48,1)	91 (44,6)
<i>Elhelyezkedés</i>				
Felső kehely	n (%)	7 (7,1)	7 (6,6)	14 (6,9)
Alsó kehely	n (%)	16 (16,3)	24 (22,6)	40 (19,6)
Középső kehely	n (%)	9 (9,2)	7 (6,6)	16 (7,8)
Pyelon-PU átmenet	n (%)	4 (4,1)	8 (7,5)	12 (5,9)
<i>Méret (mm)</i>				
	Középérték	6,5	6,5	6,5
	Min-max	3-20	2-17	2-20

Megjegyzések: A táblázat a betegek/kövek számát és százalékos arányát mutatja (zárójelben) az egyes csoportokban és összesítve n: a betegek száma, %: a betegek százalékos aránya, középérték: számtani középérték, SD: standard deviáció, tartomány: minimum-maximum, *a kő kémiai összetétele mindössze 44 betegnél volt ismert

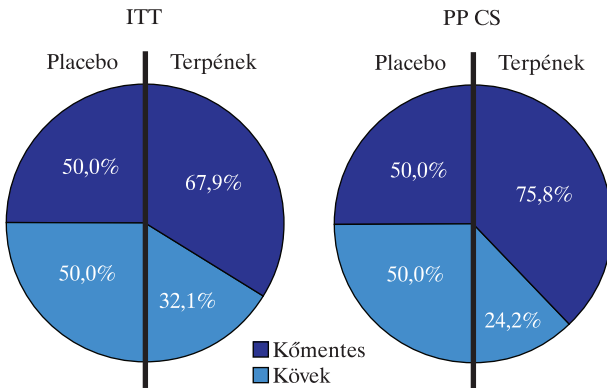
Eredmények

A betegek és adataik

A betegek, illetve a kövek demográfiai és egyéb kiindulási jellemzőinek vonatkozásában nem mutatkoztak szignifikáns különbségek a valódi vizsgálati készítményt és a placebót szedő csoport között. Ami a korábbi kövek előfordulását és azok kémiai összetételét illeti, nem számoltak be korábbi kövességről a terpén-keveréket szedő csoport betegeinek 57,5%-ában, illetve a placebót szedő betegek 42,9%-ában.

Kő-jellemzők és kezelési paraméterek

A kezelt betegek esetében a kövek valamivel nagyobb számban fordultak elő a jobb oldalon (55,9%), mint a bal oldalon (44,6%). A kő elhelyezkedését tekintve a megoszlás nagyjából hasonló volt a két kezelési csoportban. A kövek méretében nem volt megfigyelhető különbség a két kezelési csoportban (1. táblázat). Összegezve, a kezeléssel kapcsolatos compliance nagyon jónak tekinthető.



1. ábra: Az ESWL-t követő 12 héten belül kialakuló kőmentes állapotú betegek részaránya az ITT (kezelni szándékozott) és PP CS populációiban

Hatásosság

A kettős vak vizsgálati időszak végén (12. héten), a placebót szedőkhöz képest szignifikánsan több beteg volt kőmentes a terpén-kombinációt szedők közül (1. ábra).

A 2. táblázat a placebo-, illetve a terpén-keverék csoportba tartozó kőmentes betegek kumulatív számát mutatja. Látható, hogy a kőmentes betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p=0,0001$) a terpén-kombinációs csoportban mint a placebo-csoportban. A vizsgálattal azt mutatták, hogy a terpén-keverék szignifikáns mértékben csökkentette a kőmentes státusz eléréséhez szükséges átlagos időt 85,0 nappól 49,5 napra ($p=0,0028$).

A terpén-keverék általánosságban hatásosabbnak bizonyult a kezelt kő méretét tekintve is (3. táblázat). Mindkét alcsoportban (≤ 8 mm vagy > 8 mm), a terpén-kombináció hatásossága még kifejezettebb volt a (3. táblázat). Ezen felül a terpén-keverék hatásosabbnak tűnt a bal és jobboldali felső és alsó vesekelyhekben ülő kövek esetében.

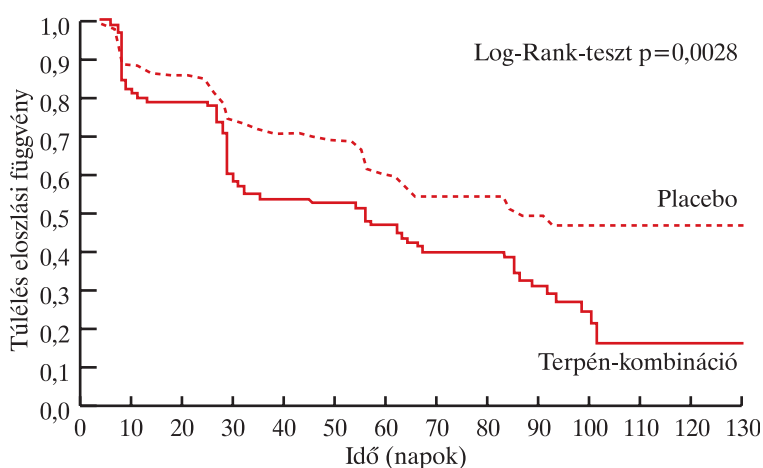
Vizuális analóg skála (VAS) segítségével mért fájdalom

A fájdalom elemzése a klinikai vizsgálat során azt mutatta, hogy a fájdalom a kiindulási állapotban nagyon alacsony szintű volt, és nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a terpén-keveréket és a placebót szedő csoport között (ITT: $2,1 \pm 2,6$ vs. $2,1 \pm 2,3$). A fájdalmat tehát nem a kezelés, hanem csak az eltelt idő befolyásolta ($p < 0,0001$ ANCOVA-modell). Következésképpen nem mutatkozott különbség a kezelési csoportok között a reszponder/remitter arány vonatkozásában.

2. táblázat: Kőmentes betegek száma (kumulatív)

3. táblázat: A kezelt kő mérete, oldalisága és elhelyezkedése alapján kategorizált kőmentes betegek száma

Statisztika	Placebo-csoport (n=92)	Kezelt csoport (n=88)	Kategorizált kőmentes betegek száma	
			Placebo PP (n=92)	Terpén-keverék PP (n=88)
1. nap–1. hét n (%)	14 (15,6)	21 (23,9)		
1. nap–4. hét n (%)	28 (30,4)	44 (50,0)		
1. nap–8. hét n (%)	41 (44,6)	56 (63,6)		
1. nap–12. hét n (%)	48 (52,2)	69 (78,4)		
1. nap–14. hét n (%)	52 (56,5)	72 (81,8)		
Méret:				
Méret ≤ 8 mm	35 (57,4)	53 (82,8)		
Méret > 8 mm	13 (41,9)	15 (65,2)		
Összes	48 (52,2)	68 (78,1)		



2. ábra: A per populációk túlélési eloszlási függvényei

Mellékhatások

A terpén-keveréket szedő csoportban 4 beteg (3,6%) lépett fel hét enyhe-mértékelt mellékhatás, (hasmenés [n=3]), hányinger, hányás, fejfájás, szédülés). A placebo-csoportban két beteg (1,8%) két enyhe mellékhatás (hasmenés [n=2]) jelentkezett a vizsgálati szer szedésével kapcsolatban.

Megbeszélés

A terpén-kombináció statisztikailag hatásosabbnak bizonyult a placebónál a kőmentes betegek részarányában mutatkozó 17,9%-os különbséggel (67,9% a terpén-kombinációs és 50% a placebo-csoportban). Ennek a különbségnek az alapján az egy terápiás válasz létrejöttéhez szükséges kezelendő betegszám (number needed to treat, NNT) 5,6-nek adódott, amely klinikailag releváns. A terpén-keverék hatásosság kifejezett volt a PP-populációban, 26,12%-kal több reszponder, és klinikailag magasán szignifikáns, 3,8-as NNT. A betegek kőmentessé válásához szükséges átlagos idő 56 napnak adódott a terpén-kombinációs csoportban, és 85 nap a placebo-csoportban. Ez a közel egy hónapnyi különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,0061$). A kőmentes betegek számának elemzése – a 8 mm-nél nem nagyobb, és a 8 mm-nél nagyobb kiindulási méretű kő esetén – nem mutatott különbséget a terpén-kombináció hatásosságában, amely nagyobb volt a placebo-csoporthoz viszonyítva, bár kifejezettebbnek adódott azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat indulásakor kisebb méretű volt a kő.

Ezek az eredmények összhangban vannak az SWL után keletkező fragmentumokra vonatkozóan közölt, 49% és 77% közé eső sikerarányokkal (6, 7).

Az úgynevezett „klinikailag nem szignifikáns” reziduális kődarabok képesek elzáródást okozni, és fontos szerepet játszanak a kövek kiújulásában, újdonszaporodásában. A másodlagos beavatkozások alkalmazását szelektíven ajánlják azon betegek esetében, akiknek a reziduális kövekkel összefüggésben jelentős obstrukciós tünetek vannak (4). *El-Nahas és munkatársai* (2006) meghatározták az SWL után keletkezett reziduális fragmentumok klinikai sorsának előrejelző faktorait 99 olyan férfi és 55 olyan nőbetegben (átlagéletkor 43,1 év), akiknek a reziduális fragmentumai ≤ 5 mm méretűek voltak, több mint 3 hónappal a vesekövesség miatt végzett SWL-t követően. Kőmentesség 21 betegnél (13,6%), a fragmentumok ismételt növekedése 52 be-

tegnél (33,8%), a változatlan méretű fragmentumok tartós jelenléte 81 betegnél (52,6%) volt megfigyelhető. A klinikailag szignifikáns eredmény szignifikáns független előrejelzői: fragmentum mérete ≥ 4 mm, rekuráló kőbetegség az anamnézisben ($p < 0,001$). A szerzők szerint a „klinikailag nem jelentős reziduális fragmentumok” kifejezés nem illik minden betegre, akiknél SWL után fragmentumok találhatóak, mivel a vizsgálatukban résztvevő betegek 48,7%-ának voltak olyan fragmentumai, amelyek klinikailag szignifikánssá váltak. Ezen kívül a szerzők megállapították, hogy a 4-5 mm-es fragmentumok és a rekuráló kőbetegség klinikai szignifikanciát vetítenek előre (2). Megerősítették *Khaitan és munkatársai* korábbi megállapítását (2002), amely szerint a korábbi „nem szignifikáns” reziduális kövek mintegy 50%-a klinikailag szignifikánssá válik, eggyel több szövődménnyel. Ezért fontos, hogy a kőmentes állapotot valóban kőmentes esetekben mondjuk csak ki, és ne tartozzanak ide a klinikailag nem szignifikáns reziduális kövek, amelyeknek mérete ≤ 4 mm.

A jelen vizsgálatban a terpén-keverékre vonatkozó eredmények összhangban vannak annak a korábbi, nyílt, nemkontrollált prospektív vizsgálatnak az eredményeivel, amely azt vizsgálta, hogy a terpén-kombináció (Rowatinex[®]) elősegíti az SWL-lel létrehozott kőfragmentumok vagy törmelék kiürülését. 50 betegből (28 férfi, 22 nő; életkor 22-80 év; átlagéletkor: 44 év) a 14 napra 30 (60%), a 28. napra pedig 41 (82%) beteg vált kőmentessé (8). A terpén-keverék (Rowatinex[®]) hatásosságát a nephrolithiasishoz, urolithiasishoz társuló tünetek csökkentésében már korábban is leírták nyílt vizsgálatokban (9, 10).

Ezen kívül a terpén-keverék (Rowatinex[®]) placebóval szembeni előnyeit már bizonyították egy urolithiasisban szenvedő betegeken végzett, prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban, ahol abból indultak ki, hogy egyéb, agresszívebb intézkedések megtétele előtt a Rowatinex[®]-szel végzett korai kezelés alkalmazása indokolt (11).

A terpén-keveréknek a vese és a húgyutak betegségeihez társuló sokféle tünetre gyakorolt klinikai hatásosságával kapcsolatos eredmények a Rowatinex[®] speciális terpén-keverék kőképződést gátló, antibakteriális, gyulladásgátló, görcsoldó és fájdalomcsillapító hatásain alapulnak, amelyeket a preklinikai vizsgálatok alátámasztottak (12, 13), és amelyek előnyösek más monoterápiákkal szemben (12, 14, 15, 16).

Összegzés

Ez az első randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat, amely bizonyítja a terpén-keveréknek a placebóhoz viszonyított nagyobb hatásosságát – a kőmentes betegek számát és az SWL-t követő 12 hetes kezelési periódusban – a kőmentes állapot eléréséhez szükséges időtartamot tekintve. A terpén-keverékkel végzett kezelés jól tolerálható és biztonságos volt. A terpén-keverék a placebóval összehasonlítva hatékonyabb kezelésnek bizonyult az SWL-lel létrehozott kőfragmentumok eltávolításában.

Irodalom

1. Dawson C, Whitfield HN. The long-term results of treatment of urinary stones. Br J Urol 1994; 74: 397–404.
2. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Madbouly K, et al. Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. J Endourol 2006; 20: 870–874.
3. Galvin DJ, Pearle MS. The contemporary management of renal and ureteric calculi. BJU

- Int 2006; 98: 1283–1288.
4. *Tiselius HG*. Advisory Board of European Urolithiasis Research and EAU Health Care Office Working Party for Lithiasis. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int* 2001; 88 (2): 158–168.
 5. European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis 2001.
 6. *Abe T, Akakura K, Kawaguchi M, et al*. Outcomes of shockwave lithotripsy for upper urinarytract stones: a largescale study at a single institution. *J Endourol* 2005; 19: 768–773.
 7. *Mukamel E, Engelstein D, Simon D, et al*. The value of ROWATINEX in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol (Paris)* 1987; 93 (1): 31–33.
 8. *Tan YH, Wong M*. How significant are clinically insignificant residual fragments following lithotripsy? *Curr Opin Urol* 2005; 15: 127–131.
 9. *Asai J, Tsay YC, Miyake K, et al*. Treatment of urolithiasis with terpen preparation, ROWATINEX. Department of Urology, Faculty of Medicine, Nagoya University, Japan. 1959.
 10. *Dufour A, Andre P*. A report on the experiments carried out with ROWATINEX. Hospital of Paris. 1961.
 11. *Engelstein D, Kahan E, Servadio C*. ROWATINEX for the treatment of ureterolithiasis. *J Urol* 1992; 98 (2): 98–100.
 12. *Caramia G, Di Gregorio L, Tarantino ML, et al*. Uric acid, phosphate and oxalate stones: treatment and prophylaxis. *Urol Int* 2004; 72 (Suppl 1): 24–28.
 13. *Cipriani P, Mancini C*. Microbiological activity of a terpen product used in the treatment of urinary diseases. *Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia* 1972; 77: 2.
 14. *Gurocak S, Kupeli B*. Consumption of historical and current phytotherapeutic agents for urolithiasis: a critical review. *J Urol* 2006; 176: 450–455.
 15. *Healy KA, Ogan K*. Nonsurgical management of urolithiasis: an overview of expulsive therapy. *J Endourol* 2005; 19: 759–767.
 16. *Siller G, Kottász S, Pálfi Z*. Rowatinex[®] kapszula hatékonyságának vizsgálata ESWL-kezelés után keletkezett kőfragmentumokra. *Magyar Urológia* 1998; 10 (2): 139–146.