

A risedronát hatása a csípőtáji csonttörések kockázatára időskorú nőkben

McClung MR és mtsai. N Engl J Med 2001. 344. 333-40.

Korábbi vizsgálatok szerint a pyridinyl-bisphosphonát risedronát (Actonel) postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nőknél csökkenti a csigolya- és az non-vertebrális csonttörések kockázatát. A szerzők osteoporoticus nőbetegeken, továbbá a csípőtáji törések egyéb (csontsűrűségtől független) rizikófaktorai által fenyegetett nőknél értékelték a risedronát-kezelés hatékonyságát.

Ez a Hip Intervention Program (HIP) jelenleg a legnagyobb prospektív, randomizált-kontrollált antioszteoporózis vizsgálat. A betegek száma meghaladja a korábbi vizsgálatokba bevont betegek számát, azon túl, hogy csípőtáji nem készült ilyen jellegű vizsgálat más szerrel.

A HIP study részét képezte a risedronate fázis-III programnak, ami jelenleg a legnagyobb gyógyszer-regisztrációs vizsgálati program, és több mint 15 000 beteget foglalt magába. A programban vizsgálatok történtek a csigolyatörések prevenciójára és kezelésére (VERT-North America és VERT-Multinational), a csontsűrűség-növekedésre (BMD-NA és BMD-MN), csípőtörésekre (HIP), szteroid-indukálta osteoporosis prevencióra és kezelésre, illetve Paget kórra. Más antioszteoporotikumok vizsgálatának nagy betegsége fázis-IV vagy más postmarketing felmérésekből, származik ezért a risedronate fázis-III programja nem összehasonlítható más készítménnyel.

Módszerek

Azonos protokollok alapján, két betegcsoportot állítottak össze 183 észak-amerikai, európai, új-zélandi és ausztrál klinikai központ járóképes, postmenopauzás nőbetegeiből. Az egyik csoportba 70-79 éves, osteoporoticus nőbetegek kerültek. Az osteoporosis diagnosztikai kritériuma (a femurnyakon mérve) T-pontszám: -4 volt. Diagnosztikai értékű volt a -3 alatti T-pontszám is, ha ezen kívül a csípőtáji törés legalább egy rizikófaktor is fennállt. Ezek a klinikai rizikófaktorok a következők voltak: az ülő helyzetből felállás nehezítettsége, járászavar, elesés okozta sérülés a vizsgálatot megelőző évben. Úgyisintén rizikófaktorok tekintették dohányzást, a családi anamnézisben fellelhető illetve a beteg kórelőzményében szereplő csípőtáji törést, valamint a legalább 11,1 cm-es csípőtengely-hosszt. A másik csoportot 80 éves vagy idősebb, legalább egy extraskelétális rizikófaktor által fenyegetett és -4 alatti femurnyak T-pontszámú, illetve a -3 alatti T-pontszámon kívül legalább 11,1 cm-es csípőtengely-hosszú nők alkották.

Mindkét csoport tagjait random válogatással sorolták be a 2,5 vagy 5,0 mg risedronát, illetve placebo-tablettával 3 éven keresztül kezelt csoportokba. A résztvevők napi 1000 mg elemi kalciumot tartalmazó kalcium-pótló (CaCO₃) készítményt is bevettek. D-vitamint (5000 NE/nap) a szűrés alkalmával 16 ng/ml-nél

(40 nmol/l) alacsonyabb 25-hydroxy-D-vitamin szérum-szint esetén adtak.

A kezelés hatékonyságának mérése. Az elsődleges vizsgálati végpont a röntgenvizsgálattal bizonyított csípőtáji törés bekövetkezése volt. A másodlagos végpontok egyike non-vertebrális osteoporotikus csonttörés (a csukló, lábszár, humerus, csípő, medence, vagy kulcs-csont röntgenvizsgálattal kórismézett törése) volt. Ezen kívül, 44 vizsgálati központban a kezelés elkezdése előtt, majd 6 hónapos időközönként DEXA-val mérték a csont ásványi anyag sűrűségét. Gerincfelvételeken ellenőrizték, hogy a betegek elszenvedtek-e már korábban csigolyatörést.

Eredmények

A résztvevők jellemzői. A vizsgálatba összesen 9331 résztvevőt vontak be. Az egyes betegcsoportokon belül hasonlóak voltak a risedronát-, illetve placebo-kezelésre besorolt betegek kezelés előtti jellemzői.

A résztvevők 64%-áról sikerült hiánytalanul összegyűjteni a vizsgálati adatokat (a bizonyított osteoporosisban szenvedők 69%-áról, illetve a klinikai rizikófaktorok miatt kezelték 58%-áról). A risedronát-, illetve placebo-kezelés átlagos időtartama és a kezelt betegek nyomon követésének időtartama hasonló volt (átlagosan 2,0, illetve 2,3 év). A lemorzsolódók és vizsgálatot értékelhetően befejezők klinikai jellemzői (például a femurnyakon mért ásványi anyag sűrűség) hasonlóak voltak.

Csípőtáji törések. 9331 beteg közül 232-en szenvedtek el csípőtáji törést. Ezek megoszlása a következő volt: a femurnyak törése 60%; intertrochanterikus törés 33%, és a combfej törése 3%. A törések fennmaradó 4%-ában nem jelölték meg a fractura helyét. A teljes vizsgálati populációra vonatkozóan a risedronáttal kezelt betegek körében 2,8%-os, a placebo-készítményt szedők között 3,9%-os volt a csípőtáji törés gyakorisága.

A 70-90 éves korú nők csoportjában a risedronátot szedők 1,9%-a, a placebóval kezelték 3,2%-a szenvedett el csípőtáji törést. Ebben a fiatalabb betegcsoportban hasonló volt a risedronát 2,5 mg-os, illetve 5 mg-os dózisainak hatása: a csípőtáji törés relatív kockázata az előbbi alkalmazása esetén 0,5 (95%CI: 0,3-0,9), az utóbbi adásakor 0,7 (95%CI: 0,4-1,1) volt. A 70-79 éves nők közül 4351 kórelőzményében szerepelt korábbi csigolyatörés. A vizsgálat kezdetéig 1703 beteg (39%) szenvedett el legalább egy csigolyatörést; risedronát-kezelés esetén a csípőtáji törés relatív kockázata ebben a csoportban 0,4 (95%CI: 0,2-0,8, $p=0,003$) volt. A fiatalabb és a vizsgálat kezdetéig csigolyatörést még nem elszenvedett nők relatív kockázata 0,6 (95%CI: 0,3-1,2; $p=0,14$) volt.

A szerzők azt találták, hogy a 11 cm-t meghaladó combnyak távolság illetve más rizikófaktorok (esések!), nagyobb mértékben befolyásolták a törések előfordulását, mint a BMD-növelés önmagában. A 80 évesnél idősebbek csoportjában a törések előfordulása magasabb volt mind a risedronate, mind a placebo csoportban, ugyanakkor egy ilyen idős populációban a betegek utánkövetése rendkívül nehéz. Ebből adódóan a vizsgálati protokoll 50%-os kiesési rátával számolt. Ezen okok miatt a törési incidencia csökkentése nem érte el a szignifikancia szintjét. E betegcsoport tagjainak többségét (58%-át) kizárólag klinikai rizikófaktorok (például a közelmúltban bekövetkezett elesés okozta trauma) alapján vonták be a vizsgálatba. Az osteoporoticus betegek 9,7%-a, az osteoporosisban nem szenvedők (T-pontszám $>-2,5$) 5,6%-a, illetve a nem ismert csontsűrűségű nők 3,6%-a szenvedett el csípőtáji törést. A 941 idősebb, $-2,5$ vagy kisebb T-pontszámú nő közül a risedronátot szedők 7,2%-a, a placebo-kezelésben részesülők 9,7%-a szenvedett el csípőtáji törést ($p=0,37$).

Non-vertebrális törések. A teljes vizsgálati populációt figyelembe véve a risedronáttal kezelt betegek 9,4%-án, míg a placebo-készítményt szedők 11,2%-án következett be non-vertebrális törés. A bizonyított osteoporosisban szenvedők között azonban a risedronáttal kezelték 8,4%-án, illetve a placebo-kezelésben részesülők 10,7%-án regisztráltunk non-vertebrális törést. Az osteoporoticus és a vizsgálat kezdetéig csigolyatörést már elszenvedett nők alcsoportjában a risedronátot szedők 10,3%-án, a placebo-készítményt szedők 16,1%-án következett be non-vertebrális törés.

Ásványi anyag sűrűség. A kezelés ideje alatt 1765 nőbeteg (19%) mérték a csontsűrűséget. E betegek közül 1236 a 70–79 éves, bizonyított osteoporosisban szenvedők csoportjába, 529 a 80 éves vagy idősebb résztvevőkébe tartozott. A fiatalabb korcsoport risedronátot szedő tagjain a femurnyak- és a trochanter-BMD átlagértéke már 6 havi kezelés után nagyobb volt a kezelés előttinél, illetve ekkor és ettől kezdve a placebo-készítményt szedők csontsűrűségénél is. Három éves kezelés után a 2,5 mg risedronátot szedő betegek femurnyak-BMD értéke 2,1%-kal, az 5,0 mg-os dózissal kezelt betegeké 3,4%-kal volt nagyobb a placebo-készítményt szedőkéinél. A trochanter csontsűrűsége (ugyanebben a sorrendben) 3,8%-kal, illetve 4,8%-kal volt magasabb. A fiatalabb korcsoport 3 éven keresztül placebo-kezelésben részesülő tagjainak csontsűrűsége egyik mérési helyen sem változott.

Mellékhatások. A risedronát-, illetve placebo-csoportokban regisztrált mellékhatások összegezett gyakorisága és egyes típusainak előfordulása (a tápcsatorna felső szakaszán jelentkezőket is beleértve) az életkortól függetlenül nem különbözött jelentősen.

Megbeszélés

A nagyszabású vizsgálat eredményei azt tükrözik, hogy osteoporosisban (alacsony femurnyak-BMD esetén) risedronát-kezeléssel megelőzhető a csípőtáji törés. Ha vi-

szont az utóbbinak csak a klinikai rizikófaktorai állnak fenn (akár osteoporosis nélkül is), akkor ezt nem sikerül elérni.

A bizonyított osteoporosisban szenvedő (70–79 éves) nők csoportjában a placebo-készítményt szedők 3,2%-a szenvedett el csípőtáji törést a vizsgálat 3 éve alatt. Ez magasabb az azonos korú, válogatatlan és kezeletlen nő-lakosságban megfigyelt 0,6–0,8%-os éves gyakoriságnál. Az osteoporoticus, placebo-kezelésben részesülő csoportban a vizsgálat kezdetéig csigolyatörést elszenvedett betegek 5,7%-án, míg a csigolyatörést el nem szenvedettek csupán 1,6%-án következett be csípőtáji törés. Ez megerősíti azon korábbi megfigyeléseket, miszerint korábbi csigolyatörés esetén fokozott a csípőtáji törés bekövetkezésének a kockázata.

A csípőtáji törések jelentkezésében a csont geometriának és az esések előfordulásának is szerepe van. Azt a következtetést is le lehetett vonni, hogy a 80 év alatti csökkent csontsűrűségű betegekben a gyógyszeres kezelés még rendkívül hatékony lehet, de ezen életkor fölött más rizikófaktorokkal is számolni kell.

Placebo-kezelés esetén a vizsgálatba javarészt a klinikai rizikófaktorok fennállása miatt bevont idősebb betegek körében gyakoribb volt a csípőtáji törés, mint a fiatalabb és bizonyított osteoporosisban szenvedők között. Több klinikai rizikófaktor társulása nagyobb biztonsággal tükrözi a csípőtáji törés fokozott kockázatát, mint ha csupán egyetlen kockázati tényező azonosítható. A 80 éves vagy idősebb nőkből álló betegcsoportban a femurnyak csontsűrűségének mérésével nem feltétlenül mérhető fel megbízhatóan a kezelés várható hatékonysága.

A vizsgálat résztvevői jól tolerálták a risedronát-kezelést. A gyógyszeresedés abbahagyásnak okai, illetve a lemorzsolódókon regisztrált mellékhatások hasonlóak voltak a risedronáttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokban.

Következtetések

Idős, osteoporoticus nőbetegeken a risedronát szignifikánsan csökkenti a csípőtáji törés kockázatát. Ez a hatása nem érvényesül, ha a kezelés javallata nem az alacsony csontsűrűség, hanem más rizikófaktorok fennállása. A csípőtáji törés megelőzése érdekében tervezett gyógyszeres kezelésre alkalmas betegeket osteodenzitometriával kell kiszűrni. Osteoporosisban (alacsony femurnyak-BMD esetén) a risedronát mérsékli a csípőtáji törés kockázatát. Magas életkorban, több rizikófaktorral rendelkező betegeken a III. generációs biszfoszfonát kezelés hatékonysága kevésbé érvényesül, tekintettel, hogy más törést befolyásoló tényezők is szerepet játszanak. A risedronát kezelés előrehaladott osteoporosisban (alacsony csontsűrűségű és csigolyatörést már elszenvedett betegeken) bizonyul a leghatékonyabbnak.