

A csípőtáji törés megelőzésére hatékony gyógyszerek

Bolognese M. The Endocrinologist 2002. 12. 29-37.

Jelenleg többféle gyógyszer-család tagjai alkalmazhatók az osteoporosis megelőzésére és/vagy kezelésére. A szerzők szemletanulmányának célja kiválasztani ezek közül a csípőtáji törések megelőzésére leghatékonyabb szert. Azokat az irodalomban közölt randomizált prospektív klinikai vizsgálatokat dolgozták fel, amelyek számszerűen, új csípőtáji törést elszenvedett résztvevők hányada-ként kifejezve számoltak be a kezelés hatásáról.

Kalcium és D₃-vitamin, vagy az utóbbi analógjai

Az orvosi szakma véleménye szerint a kalcium és D-vitamin pótlás kedvezően befolyásolja a csontok egészségi állapotát. Ezért is használják ezeket „bázisszerként” az osteoporosis kezelésében. A korábbi vizsgálatok törés prevencióra vonatkozó adatai azonban nem meggyőzőek. Új, kontrollált, randomizált vizsgálatokra van szükség, amelyek folyamatban vannak. Jelenleg úgy gondoljuk, hogy a kalciumnak és D-vitaminok reszorpciógátló készítményekkel együtt adva van terápiás hatásuk.

Lazac calcitonin orrpermet

A lazac calcitonin orrpermet terápiás hatékonyságát 5 év időtartamú, 1255, osteoporosisban szenvedő, postmenopauzás nőbeteg elvégzett vizsgálat értékelte. A vizsgálat minden résztvevője 400 NE/nap D-vitamint és 1000 mg/nap elemi kalciumot is kapott. A betegeket random válogatással sorolták a naponta 100, 200, vagy 400 NE lazac-calcitoninnal, illetve placebo-készítménnyel kezelt 4 vizsgálati ág valamelyikébe. A 100 NE/nap dózisban adagolt lazac-calcitonin hatására a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan csökkent a törésgyakoriság, ugyanakkor a két magasabb dózisszint egyike sem bizonyult hatásosnak. A 200, illetve 400 NE napi dózissal végzett kezelés nem mérsékelte statisztikailag szignifikáns mértékben a kockázatot. További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy alkalmas-e a lazac-calcitonin orrpermet csípőtáji törések megelőzésére.

Szelektív oestrogen-receptor modulátorok

A SERM-ek közül egyedül a raloxifent törzskönyvezték postmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére. Az egyik, 3 év időtartamú, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat 7705 postmenopauzás nőn értékelte a 60, vagy 120 mg/nap dózisban adagolt raloxifen hatékonyságát. A placebo-csoport tagjainak 9,3%-a, míg a két raloxifen-csoport tagjainak 8,5%-a szenvedett el non-vertebrális csonttörést. A vizsgálati populációban összesen 58 csípőtáji törés következett be; ezek gyakoriságát nem befolyá-

solta szignifikánsan a raloxifen-kezelés. Nem bizonyított, hogy a raloxifen csökkenti-e a non-vertebrális, illetve ezen belül a csípőtáji csonttörések kockázatát.

Hormonpótló kezelés

Két prospektív, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálat hormonpótló kezelésben részesülő nőknél értékelte a csonttörés összegezett gyakoriságának változását. Az egyik vizsgálat 2763 résztvevőjét random válogatással sorolták a HRT-vel, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportok valamelyikébe. A két csoportban nem különbözött a csípőtáji törések összegezett gyakorisága. A vizsgálat eredményeit 3 évvel később ismételt elemzésre ugyanarra a következtetésre jutottak: az oestrogen+progestogen kombináció nem csökkenti a klinikai csonttörés, illetve ezen belül a csípőtáji törések gyakoriságát. Más vizsgálatban sem észlelték a non-vertebrális törés kockázatának számottevő csökkenését a placebo csoportra jellemző szinthez képest.

A HRT-ban részesülő nőket fenyegető töréskockázattal kapcsolatos adatok zöme nem prospektív, nem randomizált és placebo-kontroll nélküli vizsgálatokból származik. Kevés a bizonyíték arra, hogy a HRT valóban mérsékli-e a csonttörés kockázatát.

Risedronát

A bisphosphonátok az osteoclastok differenciálódásának és működésének gátlásával növelik a csonttömeget. A csontreszorpciót gátló gyógyszerek közül egyedül a risedronát (javasolt adagja prevenció, illetve terápia esetén egyaránt 5 mg naponta) hatásait értékelte olyan klinikai vizsgálat, amelyikben a kezelés hatékonysági mutatójaként monitorozták a csípőtáji csonttörés gyakoriságát. Ebben a vizsgálatban 9331 idős nőt soroltak random válogatással a 3 éven keresztül 2,5 vagy 5 mg/nap risedronáttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. A vizsgálat minden résztvevője 1000 mg kalcium karbonátot is kapott naponta. Ha a D-vitamin szint alacsony volt, D-vitamin pótlást is alkalmaztak.

A 70-79 éves, risedronáttal kezelt nőbeteg 1,9%-án, a placebo-kezelésben részesülők 3,2%-án következett be csípőtáji törés – vagyis a kezelés 40%-kal mérsékelte a relatív kockázatot. A kezelés elkezdéséig legalább egy csigolyatörést már elszenvedett nők esetében a risedronát a placebo-kezeléshez képest 60%-kal csökkentette a csípőtáji törés relatív kockázatát. Ezzel szemben a 80 éves vagy idősebb, javarészt egy vagy több extraskeletális rizikófaktor fennállása miatt bevont nőbetegeken nem volt különbség a risedronáttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokban regisztrált törésgyakoriság között. E

betegek tetemes hányadán nem végeztek osteodenzitometriát, illetve java részüket mindössze egyetlen azonosított klinikai rizikófaktor miatt vonták be a vizsgálatba. Ezt szem előtt tartva lehetséges, hogy ezen idős nők többsége nem is szenvedett osteoporosisban.

Egy másik vizsgálatban a risedronát-kezelés 3 év alatt 39%-kal csökkentette a non-vertebrális törések gyakoriságát. Egy további randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat során 1226 postmenopauzás, két vagy több csigolyatörést már elszenvedett postmenopauzás nőt kezeltek 5 mg/nap risedronáttal. A risedronát hatására 33%-kal csökkent a non-vertebrális törés kockázata.

A vizsgálatok eredményeit összevontan elemezve megállapítható, hogy postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nők esetében az 5 mg/nap dózisban adagolt risedronát statisztikailag szignifikáns mértékben, 36%-kal csökkenti a non-vertebrális törések relatív kockázatát.

Alendronát

Az egyik randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat 994, postmenopauzás osteoporosisban szenvedő résztvevőjét 3 éven keresztül 5 vagy 10 mg/nap, illetve 5 éven keresztül 20 mg/nap, majd a harmadik évben 5 mg/nap alendronáttal kezelték. Ebben a betegcsoportban az alendronát-kezelés nem befolyásolta számottevően a non-vertebrális és ezen belül a csípőtáji törések gyakoriságát.

Egy másik randomizált klinikai vizsgálat során 4 éves alendronát-kezelés zárult hasonló eredménnyel. A 4272, alacsony femurnyak-BMD értékű nőbetegeket az első 2 évben 5 mg/nap, a második 2 évben 10 mg/nap alendronáttal vagy placebo-készítménnyel kezelték. Az aktív kezelésben részesülő csoportban 0,9%, a placebo-csoportban 1,1% volt a csípőtáji törések gyakorisága ($p=N. S.$).

Egy harmadik 2027 a femurnyakon mérve osteopeniás és csigolyatörést korábban már elszenvedett nőbeteget elvégzett, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat során 2 éven keresztül 5 mg/nap, majd további 1 éven keresztül 10 mg/nap dózisban adták az alendronátot. Bár a non-vertebrális törések összegezett gyakorisága nem különbözött, az alendronát-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a csípőtáji törések gyakorisága.

A bisphosphonat vizsgálatokat összefoglalva azt látjuk, hogy a risedronáttal több betegen, illetve hosszabb kezelési időn keresztül szereztek tapasztalatokat csípőtáji törések gyakoriságát tanulmányozó vizsgálatok keretében, mint bármelyik másik bisphosphonáttal. A risedronát az elvégzett 3 vizsgálat közül kétfőben szignifikánsan csökkentette a non-vertebrális törések gyakorisá-

gát. Az egyetlen, a csípőtáji törés gyakoriságát elsődleges, a csontreszorpciót gátló kezelés hatékonysági mutatójaként monitorozó vizsgálat megállapítása szerint a risedronát a csípőtáji törések összegezett gyakoriságát is szignifikánsan mérsékelte.

Az alendronát a kezelés csípőtáji törések gyakoriságára kifejtett hatását tanulmányozó randomizált klinikai vizsgálatok egyikében sem csökkentette szignifikáns mértékben a non-vertebrális csonttörés összegezett gyakoriságát. Három, az alendronát hatékonyságát értékelő vizsgálat közül az egyikben a csípőtáji törések gyakoriságának szignifikáns csökkenését észlelték, ám az alcsoportok visszaelemzésével igazolták a hatékonyságot, ami nem azonos egy prospektív klinikai vizsgálat eredményével. A non-vertebrális törések összességére vonatkozóan hatékonyságot nem sikerült kimutatni.

Következtetések

Bizonyított, hogy D-vitamin és kalcium kombinált alkalmazásával csökkenthető az időskorúak által elszenvedett csípőtáji törések gyakorisága. Mindazonáltal, ezt a kombinációt bisphosphonáttal kiegészítve tovább fokozható a kezelés hatékonysága. Az ez idáig egyetlen, a csontreszorpció-gátló kezelés csípőtáji törés gyakoriságára kifejtett hatását elsődleges hatékonysági mutatóként monitorozó vizsgálat során a risedronát idős, osteoporotikus nőbetegeken hatásosnak bizonyult.

A csípőtáji törések gyakoriságáról adatokat közlő három randomizált, az alendronát hatásait értékelő vizsgálat során nem észlelték a non-vertebrális törés kockázatának statisztikailag szignifikáns mértékű csökkenését.

A HRT, a lazac-calcitonin orrpermet és a raloxifen feltetelezett, osteoporotikus eredetű csípőtáji törések gyakoriságát nem támasztják alá prospektív, randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatok.

A risedronát hatásait elemző analitikai modellekkel bizonyították, hogy a gyógyszer csonttörések gyakoriságát csökkentő hatása csupán harmadrészen vezethető vissza a csontsűrűség növekedésére. Ily módon, az alacsony BMD csupán helyettesítő végpont, mely a csonttörés kockázatának fokozottan kitett betegek kiszűrését segíti – a csontsűrűség növekedésén kívül további tényezőknek is köszönhető a csonttörés kockázatát mérséklő gyógyszerek hatékonysága.

A klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint a risedronát, kalcium és D-vitamin kombinációjával eredményesen csökkenthető a non-vertebrális törések gyakorisága.