

A risedronát-kezelés osteoporoticus nőkben csökkenti az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázatát

Heaney, RP és mtsai. Osteoporosis International 2002. 13. 501-505.

Bármilyen hátrányos következményt előnyösebb megelőzni, mint kezelni – akármilyen is a kezelés hatékonysága. Különösen érvényes ez az osteoporoticus csonttörésekre, amelyek rendszerint halmozódó és gyakran marandó károsodást okoznak Postmenopauzás nőkben a lumbális csigolyák alacsony csontsűrűsége esetén fokozott a csigolya- és az extravertebrális fractura kockázata. A csigolyatörést már elszenvedett nőket a törések ismétlődésének kockázata is fenyegeti. A közelmúltban kimutatták, hogy a csigolyatörés a nőbetegek közel 20%-ában 1 éven belül megismétlődik. Nem ismert, hogy a kockázatt növekedés magára a korábbi csigolyatörésre vezethető-e vissza, vagy pedig az utóbbi csupán tükrözi a csontozat törékennyé válását. Mindenesetre, a károsodott gerincoszlopra ható, a testsúly hordozásával járó mechanikai terhelés változása lehetséges magyarázattal szolgál a törésveszély fokozódására.

Mindezt figyelembe véve, az alacsony csontsűrűségű nőbetegek gondozásának fontos klinikai célja az első csigolyatörés bekövetkezésének megelőzése. Kimutatták, hogy a csigolyatörést már elszenvedett nőbetegeken a pyridinyl-bisphosphonátok csoportjába tartozó risedronát akár 65%-kal csökkentheti a fractura megismétlődésének kockázatát. Korábban még nem végeztek klinikai vizsgálatot kifejezetten abból a célból, hogy a risedronát első csigolyatörés bekövetkezésére kifejtett hatásait értékeljék. A szerzők a risedronát klinikai tesztelését rendkívül nagy létszámú betegpopuláción végezték, amelynek alacsony lumbális csontsűrűségű, azonban csigolyatörést még nem szenvedett tagjai elemzésre alkalmas csoportot alkottak.

Az első csigolyatörés kockázatát 4, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat postmenopauzás résztvevőin elemezték. E nőbetegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége alacsony volt (átlagos T-pontszám = -3,3), csigolyatörést azonban még nem szenvedtek el. A betegeket 3 éven keresztül kezelték 5 mg/nap dózisban adagolt risedronáttal (n=328) vagy placebo-készítménnyel (n=312). Ezen kívül minden résztvevő napi 1000 mg kalciumot, illetve (alacsony 25-OH D-vitamin szint esetén) naponta legfeljebb 500 NE D-vitamint is kapott. Az első ízben bekövetkező csigolyatörés gyakorisága a placebo-csoportban 9,4%-os, a risedronáttal kezeltben 2,6%-os volt; ez 75%-os kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os megbízhatósági intervallum 37-90%; $p=0,002$). Egyetlen, új csigolyatörés bekövetkezésének megelőzéséhez 15 beteg kezelése szükséges. A betegeket életkor szerint csoportosítva hasonlóképpen számottevő csökkenést észleltek a 64,

illetve a 76 év átlagéletkor-csoportokban. Az előbbiben 70%-os (95% CI 8-90%), az utóbbiban 80%-os (95% CI 7-96%) volt a kockázatsökkenés ($p=0,03$, illetve $p=0,024$).

A vizsgálatok eredményei tehát azt bizonyítják, hogy a risedronát a kezelt betegpopulációban 75%-kal mérsékelte az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázatát. Ráadásul, a törésveszély csökkenése mind a 64 év, mind a 74 év átlagéletkorú betegcsoportokban hasonló mértékű volt. Ez amellet szól, hogy a kezelés első csigolyatörés elhárítását eredményező jótékony hatása az életes korú nőkn is érvényesül.

Gyakori ellenvetés, hogy elönytelenek a csigolyatörések teljes kiküszöbölését célzó terápiás stratégia ráfordítás/hatékonyság mutatói. Az alacsony NNT (number needed to treat) érték a csonttörések számának és gyakoriságának nagyfokú és egyidejű csökkenésére vezethető vissza. Ez a mutató meggyőzően cáfolja az alacsony csontsűrűségű, ám csigolyatörést még el nem szenvedett nők kezelését helytelenítő gazdasági megfontolásokat.

Más csontreszorpció-gátlók (pl. az alendronát és a raloxifen) is mérséklék az első csigolyatörés bekövetkezésének veszélyét, azonban a megfigyelt kockázatsökkenés kisebb mértékű a risedronát-kezeléssel elértnél.

Az utóbbi néhány évben publikált nagy számú vizsgálati eredmény meggyőzően szemlélteti az első csonttörés bekövetkezését kiváró terápiás stratégia betegekre háruló terheit. Az egyik vizsgálat legalább két korábbi csigolyatörést elszenvedett, placebo-készítménnyel kezelt résztvevőin 29%-os volt az újabb csigolyatörés kumulatív gyakorisága. A csonttörést korábban már elszenvedett betegeken sokkal sűrűbben fordult elő új csigolyatörés; ez még az említett vizsgálat aktív szerrel kezelt betegcsoportjára is igaz, ahol 29%-ról 18%-ra csökkent a töréskockázat. Mindez összhangban áll azzal a szakirodalomban publikált nézettel, mely szerint a korábbi fractura fontos, újabb csonttörésre hajlamosító tényező. Mindez az első csigolyatörés megelőzésének fontosságára figyelmeztet. Az első fractura után elkezdett kezelés ellenére tartósan fokozott marad a kockázat – a jelenlegi gyógymódok egyike sem képes azt a csonttörés előtti szintre lecsökkenteni.

Ezen kívül, az 5 mg/nap risedronáttal kezelt betegcsoportban szignifikánsan, 3 éves kezelés alatt 4,4%-kal nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége. A BMD ezen növekedése önmagában nem indokolja a csonttörés kockázatának megfigyelt, nagyfokú csökkenését. Ez egybevág azzal a számos vizsgálat során tett megfigyeléssel, miszerint a

töréskockázat klinikai szempontból jelentős mérséklésének nem előfeltétele a BMD jelentős növekedése.

Bizonyított, hogy ha egy nőbeteg kórelőzményben csonttörés szerepel, a riszedronát-kezelés mérsékli a csigolyatörés kockázatát. A szerzők eredményei alátámasztják, hogy osteoporoticus (lumbális csigolyák átlagos T-pontszáma: -3,3), csigolyatörést még nem szenvedett nők riszedronát-kezelésével klinikai szempontból jelentős és statisztikailag szignifikáns mértékben csökkenthető az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázata. Ez a hatás a postmenopauzás nők fiatalabb és idősebb korcsoportjaiban egyaránt érvényesül. Ezen eredmények

alapján helyénvaló szűréssel idejekorán azonosítani a csonttörés veszélyének kitett betegeket, és azonnali beavatkozással megelőzni a progresszív, rokkantsághoz vezető csigolya deformitás kialakulását. Az első csigolyatörés bekövetkezésének megelőzése érdekében már akkor is megfontolandó a riszedronát-kezelés, ha alacsony a csigolyák csonttömege – ezzel ugyanis a beteg életkorától függetlenül meggátolható az osteoporosis progressziója. Osteoporoticus nők riszedronát-kezelésével a menopauza korai és késői szakában egyaránt szignifikáns mértékben csökkenthető az első csigolyatörés kockázata.

Forgács Sándor dr.

A riszedronát cellulóz-bevonatú tabletta és zselatin-kapszula gyógyszerformáinak nyelőcső-tranzitideje

Perkins AC és mtsai. *Int J Pharm.* 1999. 186. 169-175.

A riszedronát nátrium [1-hidroxi-2-(3-pyridinyl)-ethyliden-bisphosphoninsav mononátrium sója] pyridinyl-bisphosphonat. A Paget-kór, az osteoporosis és más csontanyagcsere-betegségek kezelésére fejlesztették ki. A pyridinyl-típusú bisphosphonátok csoportjába tartozó riszedronát szájon át adható, csontreszorpció-gátló gyógyszer.

A tápcsatornán áthaladó tabletták és kapszulák sorsát különféle tényezők (többek között nagyságuk, alakjuk, sűrűségük és felszíni jellemzőik) befolyásolják. Hasonlóképpen fontosak az élettani körülmények, pl. a testhelyzet, valamint a gyógyszer lenyeléséhez elfogyasztott folyadék mennyisége. Az öregedés során fellépő kórelőleltani változások (pl. az oropharyngealis, illetve nyelőcső-dysphagia és talán a gastro-oesophageális reflux) hátrányosan befolyásolják a gyógyszerek transzportját a nyelőcsőben. Ezekben az állapotokban nagyobb az esély, hogy a gyógyszer megreked a nyelőcsőben, illetve megnyúlik a tranzit-idő. Számos különböző, szájon át adott gyógyszer idézhet elő erosiókat a nyelőcső nyálkahártyáján. Szövetkárosodás abban az esetben következik be, ha a készítmény a nyálkahártyára tapadva a nyelőcsőben reked és a kioldódó hatóanyag nagy lokális koncentrációt ér el a nyálkahártya felszínén. A károsodás a nyelőcső alsó-középső szegmentumában a leggyakoribb.

A riszedronát eredeti gyógyszerformáját, a szájon át adható zselatin-kapszulát jól tolerálják a betegek. Hosszú

távú kezelésre azonban a nyelőcső épségének megóvása érdekében új, cellulóz-bevonatú riszedronát tablettát fejlesztettek ki. A szerzők az új készítmény és az eredeti zselatin-kapszula nyelőcső-tranzitját hasonlították össze. Huszonöt éves korú (átlagosan 66 éves), egészséges (dysphagiában nem szenvedő) önkéntesen, randomizált, gyógyszerelváltásos vizsgálatot végeztek. A résztvevők különböző alkalmakkor, 50 ml vízzel nyeltek le radioizotóppal jelzett placebo-készítményeket. A lenyeléshez elfogyasztott folyadék 50 ml-nyi mennyisége szándékosan kisebb a szokványosnál, hogy lehetővé tegye a filmbevonatú tabletta és a zselatinkapszula nyelőcső-tranzit időinek összehasonlítását. Ez után ülő helyzetben, gammakamerával 10 percen keresztül készítették dinamikus scintigrammokat. A kapszula lenyelése után az önkéntesek 28%-ában figyelték meg a nyelőcső-tranzit (15 másodpercet meghaladó) lassulását; a tabletta alkalmazásakor ezt nem észlelték ($p < 0,05$). A kapszula tranzitideje átlagosan 23,8 mp, a tablettáé 3,3 mp volt.

Egy klinikai vizsgálatban 3684 osteoporosisban szenvedő beteget 3 éven keresztül kezeltek riszedronát filmbevonatú tablettával, melynek tápcsatornai tolerálhatósága nem különbözött a placebo-készítményétől.

A filmbevonatú tabletta rövidebb tranzitideje amellet szöl, hogy célszerűbb a cellulózbevonatú tabletta gyógyszerformát választani a zselatinkapszula helyett.