

A postmenopauzás osteoporosis kezelésére hetente egyszer adagolt risedronát hatékonysága és tolerálhatósága

Brown, J., Kendler D., McClung, M. et al.: *Calcif. Tissue Int.* 2002. 71. 103-111.

A risedronát (Actonel) erőteljes csontreszorpció-gátló hatású pyridinyl-bisphosphonát, mely naponta egyszer, 5 mg-os dózisban adva szignifikánsan csökkenti az újabb csigolyatörés valamint a non-vertebrális (csukló-, csípőtáji, kulcscsont-, lábszár-, medence- és felkar-) törések kockázatát. A betegek jól tolerálják a risedronátot, melynek mellékhatásprofilja a klinikai vizsgálatok során hasonló volt a placebo-kezeléséhez.

A risedronát és a többi szájon át adható, nitrogéntartalmú bisphosphonát hatásait eredetileg napi adagolás mellett tanulmányozták, mert azt gondolták, hogy a csontreszorpció-gátló hatás fenntartásához állandó vérszint szükséges. Mindazonáltal, egyesek – például az egyidejűleg többféle készítményt szedő betegek – számára vonzóbb a heti egyszeri adagolás. Az orvos terápiás szabadságát is növeli, ha választhat a napi, illetve a heti egyszeri adagolás között. A risedronát farmakokinetikai jellemzői és hatásmechanizmusa alapján feltételezhető, hogy hosszabb időközönként adva sem csökken a csontsűrűsége kifejtett hatása.

A szerzők a hetente, illetve a naponta egyszer adagolt risedronát hatékonyságát és tolerálhatóságát kívánták értékelni osteoporosisban szenvedő, postmenopauzás nőknél. Heti dózisként 35 mg-t (az 5 mg-os napi adag hétszerese), illetve 50 mg-ot határoztak meg. Farmakokinetikai számítások alapján az utóbbi adásával biztosítható, hogy a risedronát plazmakoncentrációja 7 napon keresztül ne csökkenjen az 5 mg-os dózis napi adagolása során mért legalacsonyabb szérumszint alá. A heti, illetve a napi dózissal végzett kezelés hatékonyságát a lumbális csigolyák csontsűrűségében 1 év alatt bekövetkező változás alapján értékelték.

Anyag és módszer

A vizsgálatban ötvenéves vagy idősebb nők vehettek részt, ha a menopauza beállta óta legalább 5 év telt el és akiknek csontjain (a lumbális csigolyákon vagy proximális femurszakaszon) a mért csontsűrűség (BMD) T-pontszáma legfeljebb $-2,5$ volt, illetve ≤ -2 T-pontszám esetén korábban már elszenvedtek legalább egy csigolyatörést. A csigolyák csontvesztésének értékelését lehetővé tevő állapotokat és a csontanyagcserére ható gyógyszerek alkalmazását kizáró körülményeknek tekintették.

Randomizált, kettősvak, aktív-kontrollos párhuzamos betegcsoportokon végzett vizsgálatban 57 észak-amerikai központ vett részt. A résztvevőket egyenlő arányban sorolták be a három (1×5 mg/nap, 1×35 mg/hét, illetve

1×50 mg/hét risedronáttal kezelt) terápiás csoport valamelyikébe. A kettősvak vizsgálati feltételek fenntartása érdekében a risedronátot hetente egyszer szedő betegek a hét 6 napján placebo-készítményt kaptak. A vizsgálat mindegyik résztvevője 1000 mg elemi kalciumot tartalmazó készítményt is szedett naponta. A kezelés elkezdése előtt 30 nmol/l-nél alacsonyabb 25-OH D-vitamin szintű betegek perorális D-vitamin készítményt kaptak.

A lumbális csigolyák, a proximális femurszakasz BMD értékét DEXA-val mérték a kezelés elkezdése előtt, majd 6, illetve 12 havi kezelés után. A csigolyatöréseket Genant szemikvantitatív módszerével értékelték. Mérték a csontanyagcsere biokémiai markereit, a rutin haematológiai, klinikai kémiai és vizelet-paramétereket a kezelés elkezdése előtt, illetve a 6. és a 12. hónapban.

Eredmények

Összesen 1468 beteget vontak be a vizsgálatba. A terápiás csoportok kezelés előtti demográfiai jellemzői hasonlóak voltak. Mind a három csoport tagjainak körülbelül 65%-ának életkora legalább 65 év; az európai rasszú betegek részaránya mindhárom csoportban 90% felett volt. A vizsgálat kezdetekor a résztvevők csupán 6-7%-ban észleltek alacsony szérumszintű 25-OH D3-vitamin szintet és emiatt vitaminpótló kezelést végeztek. A betegek több mint 98%-a az útmutatásoknak megfelelően szedte a készítményt és a megfelelő terápiás fegyelmű betegek részaránya hasonló volt a három terápiás csoportban.

A lumbális csigolyák csontsűrűségének a kezelés előtti értékhez képest észlelhető átlagos, százalékos változása mindhárom csoportban és mindegyik ellenőrzés alkalmával statisztikailag szignifikáns volt. Tizenkét havi kezelés után az átlagos (százalékos) változás (\pm SE) az 5 mg/nap risedronáttal kezelt csoportban $4,0 \pm 0,18\%$, a 35 mg/hét risedronáttal kezeltben $3,94 \pm 0,18\%$, míg az 50 mg/hét csoportban $4,25 \pm 0,17\%$ volt. A kétféle, heti egyszeri adagolással végzett kezelés egyikének hatékonysága sem bizonyult kisebbnek a nap mint nap szedett risedronáténál. A lumbális csigolya-BMD napi, illetve heti egyszeri adagolással elért százalékos változásának átlagértékében mutatkozó különbség 12 hónap alatt $0,06\%$. A kezelésre reagáló betegek (akik lumbális csontsűrűsége nőtt a 12 hónap alatt) részaránya 90% volt; az egyes terápiás csoportok között ebben a tekintetben sem volt különbség.

A teljes csípőtáji régió, a femurnyak és a trochanter csontsűrűségének csoporton belüli átlagos, százalékos változása mind a három terápiás csoportban és minden

ellenőrzés alkalmával statisztikailag szignifikáns volt A csípőtáji régiók csontsűrűség változása nem különbözött szignifikánsan a hetente egyszer adagolt 35 vagy 50 mg risedronáttal kezelt csoportokban.

A csontanyagcsere ütemét tükröző markerek változásait 265 betegen (18%) követték nyomon. Az NTX/creatinin-hányados átlagértéke mindhárom terápiás csoportban szignifikánsan csökkent a kezelés előtti állapothoz képest. A hányados 12 hónap alatt, a kezelés előtti értékhez képest a három csoportban mutatkozó átlagos, százalékos változása nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben. A csont-ALP aktivitás átlagértéke úgyszintén szignifikánsan csökkent a három csoportban. A naponta, illetve a hetente adagolt risedronáttal kezelt csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Mindhárom terápiás csoportban hasonló volt a bármilyen, illetve gyógyszerfüggő mellékhatást panaszolókrészaránya. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fertőzés, ízületi fájdalom, valamint székrekedés. Mindegyik terápiás csoportban hasonló volt a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyók részaránya. A tápcsatornai mellékhatást elszenvedett betegek részaránya sem különbözött a 3 terápiás csoportban.

Mindössze 13 betegen következett be legalább egy, morfológiai vizsgálattal kimutatható csigolyatörés a 12 hónapos kezelés során. Az új csigolyatörések gyakorisága tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között. A mellékhatásként bejelentett, bármilyen non-vertebrális csonttörést elszenvedett betegek száma mindhárom csoportban hasonló volt. A klinikai kémiai paraméterek laboratóriumi ellenőrzésének eredményeit tekintve sem mutatkozott klinikai szempontból számottevő különbség.

Megbeszélés

Ezidáig mintegy 16 000 betegen bizonyították, hogy a naponta, 5 mg dózisban adagolt risedronát hatékony és jól tolerálható gyógyszer postmenopauzás és glucocorticoid-okozta osteoporosis megelőzésére és kezelésére. Egy év alatt a kezelés előtti értékhez képest kb. 4%-kal nő a lumbális csigolyák, illetve 1,5-3%-kal a femurnyak és a trochanter csontsűrűsége. Ezzel párhuzamosan 12 hónap alatt szignifikánsan, akár 65%-kal csökken a radiológiai elváltozásokkal járó csigolyatörés kockázata. A naponta adagolt risedronát kezelés 3 év alatt a non-vertebrális törések kockázatát is szignifikánsan mérsékli. A szerzők azt bizonyították, hogy a hetente 1×35 vagy 1×50 mg dózisban adott risedronát a naponta adagolt 5 mg-os dózishoz hasonló hatékonysággal növeli a lumbális csigolyák csontsűrűségét, illetve csökkenti a csontanyagcsere ütemét. Figyelemre méltó, hogy a csípőtáji csont régió mindegyik mérési helyén már 1 éves kezelés után szignifikáns volt a BMD növekedése. Ennek alapján feltételezhető, hogy a risedronát heti egyszeri adagolásá-

val csökkenthető a csonttörés kockázata. Ezt megerősíti hogy: az 1 éves kezelés során bekövetkezett csigolyatörések gyakorisága igen alacsony, 1%-os volt.

Mindhárom betegcsoportban csökkent az N-telopeptid/creatinin-hányados és a csontspecifikus alkalikus foszfatase aktivitása. A csontanyagcsere ütemét tükröző markerek szintjeinek szignifikáns csökkenése már 3 hónapos kezelés után észlelhető volt – vagyis a risedronát-kezelés hatása rövid időn belül érvényesült.

A mellékhatás-profil és ezen belül a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező reakciók gyakorisága hasonló volt a három betegcsoportban. Ezen eredményeik összhangban állnak az 5 mg/nap dózisban adagolt risedronát hatásait tanulmányozó vizsgálatok kedvező tapasztalataival

Összefoglalás

A szerzők osteoporoticus nőbetegeken hasonlították össze a hetente egyszer (35 mg, illetve 50 mg) dózisban adagolt risedronát hatékonyságát és tolerálhatóságát az 1×5 mg/nap risedronáttal végzett kezelésével. Randomizált, kettősvak, aktív kontrollos, 2 év időtartamú vizsgálatuk során az első év leteltekor értékelték a kezelés hatékonyságát. A vizsgálatban ötvenéves vagy idősebb, legalább 5 éve postmenopauzás nők vettek részt, akik csontjain (a lumbális csigolyákon vagy proximális femurszakaszon) a mért csontsűrűség (BMD) T-pontszáma legfeljebb -2,5 volt, illetve ≤-2 T-pontszám esetén korábban már elszenvedtek legalább egy csigolyatörést.

A vizsgálat résztvevőit naponta 1×5 mg, vagy hetente 1×35 mg, illetve 1×50 mg risedronáttal kezelték. Ezen kívül, mindegyik beteg naponta 1 gramm elemi kalciumot és D-vitamint is kapott – utóbbit csak akkor, ha a kezelés előtt alacsony volt a szérumszintje. A kezelés hatékonyságát a lumbális csigolyák csontsűrűségének 12 hónapos kezeléssel elért százalékos változása alapján ítélték meg.

Összesen 1456 nőbeteget soroltak random válogatással a terápiás csoportokba, közülük 1209 (83%) fejezte be értékelhetően a 12 hónapos kezelést. A lumbális csigolyák csontsűrűsége eddigre a következőképpen alakult a kezelt csoportokban: 5 mg/nap risedronát – 4,0% (0,2%); 35 mg/hét risedronát – 3,9% (0,2%); 50 mg/hét risedronát – 4,2% (0,2%). Ily módon, a risedronát naponta, illetve hetente egyszer adagolva azonos hatékonyságúnak bizonyult. Tizenkét havi kezelés után a kezelés hatékonyságának másodlagos mutatói, illetve biztonságosságának ismérvei sem különböztek jelentősen a három csoportban.

A heti 1×35 mg vagy 1×50 mg dózis hatékonysága és biztonságossága egyenértékű az 5 mg-os napi adagéval. Ennélfogva, a postmenopauzás osteoporosis miatt kezelésre szoruló, a heti egyszeri gyógyszeresedést előnyben részesítő nőbetegek számára a 35 mg-os dózis tekinthető a legmegfelelőbbnek.

Forgács Sándor dr.