

Risedronat az ASBMR-en

Minneapolis 2003. szeptember

Az American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2003 évi 25. kongresszusán Minneapolisban számos előadásban foglalkoztak az osteoporosis kutatás legújabb eredményeivel. Ezek közül jelen összeállításban a risedronattal kapcsolatos beszámolókat foglaljuk össze. Más kérdésekre még visszatér folyóiratunk.



kockázatát. Ezen kívül, az alendronáttal kezelt betegeket fenyegetőnél is alacsonyabb volt a risedronátot szedő betegeken bekövetkező non-vertebrális kezelés kockázata – a különbség 6 hónapos kezelés után a statisztikai szignifikancia határának felett meg, illetve 12 havi kezelés után már szignifikáns volt.

A risedronát hatékonyabb védelmet biztosít a csonttöréssel szemben, mint az intranasalis calcitonin, illetve az alendronát kezelése

N. Watts és mtsai

A risedronát már a kezelés első évében csökkenti a csigolyatörés kockázatát – sőt újabb klinikai adatok alapján már a 6. hónapban kimutatható ez a hatása.

A szerzők a risedronát és más, osteoporosis kezelésére használatos gyógyszerek csonttörés-megelőző hatékonyságát megfigyeléses vizsgálattal hasonlították össze. 45 éves vagy idősebb, bisphosphonát- vagy intranasalis calcitonin-kezelést elkezdő betegeket vizsgáltak egy integrált, orvosi-gyógyszerészeti ellátási bizonylatokat nyilvántartó adatbázisa alapján. A vizsgálati populáció 93%-ban nőbetegekből állt; a résztvevők átlagéletkora 69 év volt. Nem vonták be a vizsgálatba azokat a betegeket, akiknek a megelőző 6 hónapban bisphosphonátot, intranasalis calcitonint, vagy raloxifent rendeltek. A becsült kockázat-értékeket életkor, nem, oestrogen-kezelés, korábban elszenvedett fragilitásos törés, illetve általános morbiditási mutató (az egyidejűleg szedett gyógyszerek száma) alapján helyesbítették. A vizsgálat során a non-vertebrális (kulcsont-, felkar-, csukló-, medence-, csípőtáji-, lábszár-) törések risedronáttal, alendronáttal, vagy intranasalis calcitoninnal kezelt betegcsoportokban észlelhető gyakoriságát hasonlították össze.

Az első elemzés során a csonttörés 6 hónapra vetített gyakoriságát értékelték 7081 olyan betegen, akinek a 2000. júliustól 2001. decemberéig terjedő időszakban rendeltek először risedronátot (5 mg/nap vagy 30 mg/hét dózisban), alendronátot (5/10 mg/nap vagy 35/70 mg/hét dózisban), illetve lazac calcitonint. A második, a csonttörések gyakoriságát 12 hónapos időszakban vizsgáló elemzés 5024 résztvevőjének gyógyszeres kezelését a 2000. júliustól 2001 júniusáig terjedő időszakban kezdték el.

Az intranasalis calcitoninnal összevetve, a risedronát 6, illetve 12 hónapos kezelés után statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a non-vertebrális csonttörés

Relatív kockázat (95%-os megbízhatósági intervallumok)

| | Risedronat vs. Alendronat | | Risedronat vs. Calcitonin | |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | 6 hónap | 12 hónap | 6 hónap | 12 hónap |
| Non-vertebrális törések | 0,46† (0,20-1,06) | 0,41* (0,18-0,94) | 0,31* (0,12-0,81) | 0,25** (0,10-0,64) |

† $p=0,067$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Összegezve mindezt, egy nagy, adminisztrációs adatbázist felhasználva megállapították, hogy az újonnan elkezdett terápia első 12 hónapjában szignifikánsan alacsonyabb a non-vertebrális csonttörés kockázata, ha risedronátot alkalmaznak, mint ha alendronáttal vagy intranasális calcitoninnal végzik a kezelést. A vizsgálat eredményei – a klinikai vizsgálatok tapasztalataival összhangban – amellet szólnak, hogy a risedronát hatékonyan és rövid időn belül mérsékli a csonttörés kockázatát.

A risedronát kezelés csökkenti az osteoporoticus férfiak által elszenvedett csigolyatörések gyakoriságát

Ringe DJ és mtsai. (Leverkusen)

Bár a csigolyatörések férfiakat a nőknél ritkábban sújtják, új keletű becslés szerint gyakoriságuk 6/1000 beteg életév. Férfiakban a glucocorticoidok alkalmazása, a hypogonadismus és más rendszerbetegségek, bizonyos gyógyszerek és életmódfüggő tényezők az osteoporosis legfőbb kiváltó okai – gyakran azonban egyáltalán nem azonosítható a kórok. Nőkön szerzett tapasztalatok szerint a risedronát már 6 havi kezelés után szignifikánsan csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések kockázatát, illetve ez a hatása tartósan érvényesül.

A szerzők primer vagy szekunder osteoporosisban szenvedő férfiakon tanulmányozták a risedronát csigolyatörések gyakoriságára, a csigolyák és a csípőcsontok BMD-értékére kifejtett hatását. Nyílt, prospektív vizsgálat 280 résztvevőjének átlagéletkora 57 év (33-77 év) volt, egy részük korábban már elszenvedett osteoporoticus csigolyatörést. T-pontszámuk a lumbális csigolyákon

mérve $-2,5$ SD-nyivel, a csípőtáji régióban mérve $-2,0$ SD-nyivel volt alacsonyabb a referencia értéknel.

A betegeket párosával sorolták be a két terápiás csoportba. Az „A” csoport tagjai ($n=140$) naponta 5 mg risedronátot, 100 mg kalciumot és 800 NE D-vitamint kaptak; 69 -en közülük korábban már elszenvedtek csigolyatörést. A „B” csoport csigolyatörést már elszenvedett tagjait ($n=71$) 1 $\mu\text{g}/\text{nap}$ alfacalcidollal és 500 mg/nap kalciummal kezelték, míg a csoport csigolyatörést még el nem szenvedett tagjai ($n=70$) napi 1000 mg kalciumot és 800 NE D-vitamint kaptak. Az „A” csoportban 55 (39%), a „B” csoportban 56 betegen (40%) kóriszméztek szekunder osteoporosist. A csontsűrűséget, a testmagasságot és a radiológiai elváltozásokat a kezelés elkezdése előtt, majd 12 havi kezelés után vizsgálták; a hátfájdalom intenzitását négyfokozatú skálával értékelték.

Egy éves kezelés után a risedronátot szedő betegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége $4,5\%$ -kal nőtt, míg a „B” csoportban csupán $0,8\%$ -os növekedést észleltek. A teljes csípőtáji régió és a femurnyak BMD értéke is szignifikánsan nőtt. A risedronát egy év alatt szignifikánsan, 58% -kal csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát. Egy éves kezelés után a risedronát-csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt a hátfájdalom enyhülése, mint a kontroll csoportban. A risedronáttal kezelt férfiak testmagasságának csökkenése szignifikánsan kisebb volt a kontrollokénál.

Primer vagy szekunder osteoporosisban szenvedő férfiak esetében a risedronát már egy év alatt csökkenti a csigolyatörés kockázatát és növeli a csontsűrűséget. Ez az eredmény összhangban áll a nőkön elvégzett klinikai vizsgálatok tapasztalataival. Továbbá a risedronát már egy év alatt mérsékli a testmagasság csökkenését és a hátfájdalmat is enyhíti.

A nitrogén-tartalmú bisphosphonátok hatásmechanizmusának különbségei *Beek E. és mtsai (Hollandia és USA)*

A bisphosphonátokat két csoportba sorolják. 1. A nitrogénatomot nem tartalmazók hatásereősége csekély és aktivitásuk toxikus ATP-metabolitok képződése révén érvényesül. 2. A nitrogénatomot tartalmazó bisphosphonátok (NBPS) a farnesyl IPP synthase (FPS) enzim gátlásával és a fehérjék geranyl-geranylációjával hatnak. A Szerzők eredményeik szerint a NBPS-ok hatásmechanizmusai különbözőek és ezért e szerek legalább három alcsoportját célszerű megkülönböztetni:

1. *Alacsony hatásereőségű NBPS-ok:* Ezek a szerek nem a mevalonsav anyagcsereútra hatva, hanem ettől teljesen eltérő módon gátolják a csontreszorpciót.

2. *Közepes hatásereőségű NBPS-ok:* Ezek a szerek gátolják az FPS működését. Csontreszorpció gátló hatásuk nem a fehérjék geranyl-geranylációjára hanem javarészt más mechanizmusokra vezethető vissza.

3. *Nagy hatásereőségű NBPS-ok:* Ezek a szerek kizá-

rólág az FPS aktivitásának gátlásával és a fehérjék geranyl-geranylációjával fejtik ki hatásukat.

A risedronát in vivo gátolja az érképződést és a csonttátétek kialakulását *Fournier P és mtsai. (Lyon)*

A bisphosphonátok nagy affinitással kötődnek a csontszövethez és hatékonyan gátolják a csontreszorpciót. E hatásaik miatt csonttátéte adó daganatos betegségben is használatosak. A bisphosphonátok in vitro daganatellenes hatást fejtenek ki: gátolják a tumorsejtek csonthoz kötődését és a csontszövet daganatsejtes invázióját.

A szerzők a risedronát angiogenesisre és tumornövekedésre kifejtett hatásait tanulmányozták. A szer in vitro az alkalmazott dózis nagyságával arányos mértékben csökkenti az endothelsejtek túlélését és gátolja a capillaris-szerű érkepletek kialakulását. Korábban már kimutattuk, hogy a bisphosphonátok szelektíven dúsulnak patkányvesében és dűlmirigyben, más nem mineralizálódott szövetekben azonban nem halmozódnak fel. A prostata érhálózatát kasztrálás után elszorvad, illetve a kasztrált patkányokat testosteronnal kezelve rövid idő alatt regenerálódnak. A szerzők a risedronát ez utóbbi folyamatra kifejtett hatását értékelték. A kasztrált patkányokat 6 napon keresztül adagolt testosteronnal és risedronáttal kezelve a testosteron monoterápiában részesült állatokéhoz képest csökkent a prostata szervsúlya. A dűlmirigyből készült metszetekben láthatóvá tett érhálózat vizsgálata során kiderült, hogy risedronat hatására 45% -kal csökkent az érlumen-felület átlagértéke.

Az angiogenesis a tumornövekedés és az áttétképződés fontos részjelensége. Ezt szem előtt tartva a risedronat emlőrák által előidézett csonttátétek képződésére kifejtett hatásait is megvizsgálták. A szer szinte teljes mértékben meggátolta az osteolyticus metastasisok kialakulását. A risedronat a csontozatban kialakult daganatszövet mennyiségét is jelentősen csökkentette.

Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy a risedronat mindazon szövetekben gátolja az angiogenesiset és a daganatátétképződést, amelyekben felhalmozódik.

A német lakosság osteoporosisal kapcsolatos ismeretei – látszat és valóság *Raue F. és mtsai.*

A betegek kivizsgálás és kezelés során tanúsított együttműködése, illetve hosszú távú terápiás fegyelme nagymértékben függ attól, hogy mennyire ismerik betegségüket, annak rizikófaktorait, várható kimenetelét és a gyógykezelés lehetőségeit.

Egy független piackutató-intézet által lebonyolított vizsgálat a német lakosság osteoporosisal kapcsolatos ismereteit, és a gyógyszereszedési szokásokat mérte fel.

20 - 80 éves lakosok 2309 fős reprezentatív mintáján végeztek telefonos felmérést 2003 januárjában. Huszonkét, zömmel eldöntendő kérdést tettek fel. A megkérd-

zettek 53%-a nő, 33%-a ötvenévesnél idősebb volt és 6%-ukban már kórismézték az osteoporosist.

Rávezetés nélkül a megkérdezettek csupán 3%-a volt tisztában azzal, hogy az osteoporosis idült kórkép. E betegség ismertsége az asztmánál és a diabétesznél szignifikánsan kisebb mértékű volt. Az osteoporosis sajátosságairól még a leginkább veszélyeztetett populáció is csupán gyér ismeretekkel rendelkezett: az ötvenévesnél idősebb férfiak 55%-a, illetve a nők 12%-a vélte úgy, hogy ez a betegség lassan progrediál. E korcsoportok férfitagjainak mindössze 17%-a, illetve a nők 12%-a számolt az osteoporosis okozta halálozás fokozott kockázatával.

Az életkor előrehaladtával az emberek egyre kevésbé ismerik a betegségeket. Az ötvenévesnél idősebb megkérdezettek csupán 12%-a tartott attól, hogy előbb utóbb megbetegszik osteoporosisban – más kórképekben (például rák és szívinfarktus) sokkal nagyobb fenyegetést látott. Ezzel összhangban, a felmérésben részt vettek 71%-a nyilatkozta azt, hogy nem fenyegeti őket az osteoporosis kialakulásának veszélye. A megkérdezettek 55%-a a napi egyszeri, 35%-a a heti egyszeri gyógyszerbevételt tartotta a legkényelmesebbnek. A bisphosphonátokra jellemző adagolási előírások esetén azonban 60% a heti, illetve 32% a napi gyógyszerbevételt részesítette előnyben.

Az eredmények azt mutatják, hogy a lakosság zöme és ezen belül az ötvenévesnél idősebbek fokozottan veszélyeztetett korcsoportja továbbra sincs tisztában az osteoporosis kockázatával. Ennek megszüntetése érdekében hatékonyra kell tenni az orvosok és betegek, valamint a betegek érdekképviseleti szervezetei közötti információcserét. Az egyes gyógyszerek alkalmazásának módjától és az egyéni szokásoktól függően a betegek a napi vagy a heti egyszeri gyógyszerzedést részesítik előnyben.

A kezeletlen, csonttörést még el nem szenvedett osteoporoticus nők egyharmadán 5 éven belül törés következik be *Lindsay R. és mtsai. (USA és UK)*

A korábban elszenvedett csigolyatörés e fractura ismétlődésének és non-vertebrális csonttörések bekövetkezésének rizikófaktora – a csigolyatörés bekövetkezése utáni évben a nők 20%-át újabb csigolyatörés sújtja. A szerzők

osteoporoticus, korábban csigolyatörést még el nem szenvedett nőknél tanulmányozták a fractura-prevalencia időbeli változását.

A nagyobb számú csigolyatörés bekövetkezésének 1 évre vetített kockázatát becsléssel határozták meg. Ezt a már bekövetkezett fracturák különböző elemszámú halmazaira vonatkozóan tették és ily módon rizikó-mátrixot állítottak elő. A risedronát csonttörések gyakoriságára kifejtett hatásait értékelő vizsgálatok (VERT-MN, VERT-NA, HIP) placebo-csoportjaiból a lumbális csigolyák illetve a femurnyakon mérve -2,5-nél alacsonyabb BMD T-pontszámú, illetve csigolyatörést már elszenvedett nőbetegeket toboroztak. Ezeknek a kritériumoknak 2326 nőbeteg felelt meg; átlagéletkoruk 73 év volt és 70%-uk korábban már elszenvedett csigolyatörést. A T-pontszám átlagértéke a lumbális csigolyák esetében -2,7, a femurnyakon -2,6 volt. A résztvevőket legfeljebb 3 éven keresztül kezelték kalciummal és D-vitaminnal. Az 1 éves időtartamra becsült kockázatokat felhasználva modellel szimulálták a megfigyelés kezdetéig csigolyatörést el nem szenvedett osteoporoticus nők hipotetikus populációjában bekövetkező változásokat. Az éves kockázat ismételt alkalmazásával szimulálható a csonttörések prevalenciájának évről-évre észlelhető növekedésének folyamata.

A kezelés mellőzése (ill. csupán kalcium és D-vitamin adása) esetén 1 év alatt a beválogatási kritériumokat teljesítő populáció 8%-án várható egy vagy több csigolyatörés bekövetkezése, vagyis ennek esélye 1:13. Öt év alatt a populáció 33%-a szenved el csigolyatörést és ezen belül 11% legalább kettőt. Tíz éves időtartamra vonatkozóan a becsült prevalencia 55% , illetve 29%. Kimutatható volt, hogy az első törés rendkívül erőteljesen határozza meg a kockázatonövekedést, ily módon az abszolút kockázat minden egyes, 1%-nyi csökkenése az 5 évre vetített prevalencia hozzávetőleg 4%-os csökkenésével jár együtt. Ennek megfelelően, ha valamely gyógyszer 75%-kal mérsékli az 1 évre vonatkozó relatív kockázatot, akkor 10%-ra csökken az 5 évre vetített becsült prevalencia.

A kezeletlen osteoporoticus betegek populációjában az idő múlásával gyors ütemben nő a csonttörések prevalenciája. Az első csonttörés bekövetkezésének elhárításával szignifikánsan mérsékelhetők a betegség későbbiekben halmozódó terhei.