

## KITEKINTÉS

### A risedronát-kezelés 6 hónapon belül mérsékli a klinikai csigolyatörés kockázatát

C. Roux, E. Seeman, R. Eastell és mtsai: *Curr. Med. Res. Opin.* 2004.20. 1-7.

A postmenopauzás nők kb. 25%-a szenved el csigolyatörést. Ezeknek csupán kb. harmadára derül fény a klinikai gyakorlatban. A korábbi, vagy friss csigolyatörést elszenvedett postmenopauzás nőkön – a csontsűrűségtől függetlenül – nagyobb az újabb (csigolya- vagy non-vertebrális) fractura kockázata. A korábban legalább 2 csigolyatörést elszenvedett nők 25%-ában egy éven belül újabb csonttörés következett be. Egyetlen korábbi csigolyatörés esetén a kétszeresére, a 3-4 korábbi csigolyatörés esetén közel hatszorosára emelkedett az újabb csigolyatörés kockázata.

Ennek megfelelően, nem traumás eredetű, korábbi csigolyatörés felismerése után mihamarabb el kell kezdeni a kezelést. A csontreszorpció gátlók 3-4 év alatt csökkentik a csigolyatörést korábban elszenvedett postmenopauzás nőket fenyegető újabb fractura kockázatát. Mindazonáltal, a klinikai vizsgálatok felépítéséből adódóan kevésbé ismert, hogy a kezelés az első évben miként hat a csigolyatörés kockázatára. A Vertebral Efficacy with Risedronat Therapy (VERT-MN és VERT-NA) vizsgálatok során csak egyéves kezelés után készítettek röntgenfelvételeket a csigolyatörést korábban már elszenvedett betegek gerincéről. Az említett vizsgálatok risedronáttal kezelt résztvevőin akár 65%-kal is csökkent a radiológiai csigolyatörés kockázata.

A szerzők a VERT vizsgálatok adatai alapján törekedtek meghatározni, hogy a risedronát kezelésnek milyen hatása van a klinikai (vagyis panaszokat okozó) csigolyatörések kockázatának időbeli változására, a közepes-súlyos radiológiai törések kockázatára, a korábbi és új csigolyatörések lokalizációjára valamint a betegek testmagasságára.

#### Betegek és módszerek

A VERT 2442 postmenopauzás, csigolyatörést már elszenvedett postmenopauzás nő résztvevőjét 5 mg/nap risedronáttal, vagy placebo-készítménnyel kezelték. Ezenkívül minden résztvevő napi 1000 mg kalciumot is kapott. A kezelés előtti kivizsgálás alapján alacsony 25-OH-D-vitamin szintű betegek napi 500 NE/nap D-vitamin pótlásban is részesültek. Az elemzésbe bevont postmenopauzás nőbetegek a VERT vizsgálat nemzetközi (VERT-MN) és észak-amerikai (VERT-NA) ágának résztvevői voltak. Ezeket a multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatokat párhuzamos

betegcsoportokon végezték, hasonló protokoll alapján. Mind a két vizsgálatban csak legalább két csigolyatörést már elszenvedett betegek vehettek részt. Ezen kívül, a VERT-NA vizsgálatban azok a betegek is részt vehettek, akiken csupán egyetlen régebbi csigolyatörés volt bizonyítható, azonban a lumbális csigolyáik BMD T-pontszáma legalább 2 SD-nyivel csökkent A kezelés elkezdése előtt, majd évente röntgenfelvételeket készítettek a résztvevők gerincoszlopáról. Mind a két vizsgálatban postmenopauzás nők vettek részt, akiken a bevonás előtti szűrés részeként elvégzett röntgenvizsgálat korábban bekövetkezett csigolyatörést igazolt.

*A csigolyatörés kimutatása* A kezelés előtti, illetve utáni röntgen felvételeken kvantitatív és szemikvantitatív eljárásokkal azonosították a régi, illetve az új csigolyatöréseket. A csigolyatörés súlyosságát szemikvantitatív értékeléssel a következő fokozatokba sorolták: elsőfokú (enyhe), másodfokú (közepes) és harmadfokú (súlyos)

#### Eredmények

A placebo, illetve risedronát csoportokba besorolt betegek életkor, törésgyakoriság, a lumbális csigolyák csontsűrűsége és testmagasság tekintetében hasonlóak voltak A régebbi törések zöme a háti gerinc középső szakaszán és a thoracolumbális átmenet magasságában következett be.

A risedronát hatására 6 hónapon belül csökkent a klinikai csigolyatörések kockázata (RR=0,08, 95% CI 0,01-0,63); 1 éves kezelés után a csökkenés mértéke elérte a 69%-ot (RR=0,31, 95% CI 0,12-0,78). Ezenkívül, a risedronát egy év alatt a középsúlyos-súlyos, radiológiai csigolyatörések kockázatát is 71%-kal csökkentette (RR=0,29, 95% CI 16,54).

A kezelés a testmagasság csökkenését is mérsékelte. Ez a hatás az új csigolyatörést elszenvedett betegek csoportjában volt a legkifejezettebb: a placebo-csoporthoz képest mutatkozó különbség medián értéke 0,73 cm volt ( $p=0,005$ ).

*Klinikai csigolyatörések* A risedronát kezelés 6., 9. és 12. hónapjában a klinikai csigolyatörések gyakoriságának szignifikáns csökkenését észlelték. Hat havi kezelés után a placebo-csoportban 12 betegben (1,0%), a risedronát-csoportban 1 betegben (0,1%) következett be új, klinikai csigolyatörés (RR=0,008; 95%CI 0,01-0,63). Kilencc havi kezelés után mindez 18 vs. 3 betegre (1,6% vs.

0,3%) módosult (RR=0,16; 95% CI = 0,05-0,56, p=0,001), illetve 12 havi kezelés után 19 vs. 6 beteg (1,7% vs. 0,6%) volt (RR=0,31, 95%CI 0,12, 078). Az összes felismert radiológiai csigolyatörés 20%-a volt klinikai fractura.

*A csigolyatörések súlyossága* Összesen 60 beteg szenvedett el új, középsúlyos-súlyos fracturát, rendszerint a Th7, Th8 és Th12 csigolyán. A placebo-csoport tagjainak 4,6%-ában, míg a risedronáttal kezelt betegek csupán 1,4%-ában következett be középsúlyos-súlyos csigolyatörés (RR=0,29, 95%CI: 0,16, 0,54, p<0,001). Ötvenkilenc (40 placebo- és 19 risedronát-kezelésben részesülő) betegen kórisméztek enyhe fokú radiológiai csigolyatörést a kezelés első évében; az esetek zömében az L1-L2 csigolyán. A placebo-csoportban bekövetkezett klinikai csigolyatörések nagyjából azonos hányada tartozott az enyhe, közepes, vagy súlyos kategóriákba – a risedronát csoportban azonban nem észleltek súlyos csigolyatörést.

*A csigolyatörések lokalizációja* A leggyakrabban a háti gerincszakasz középső régiójában és a thoracolumbális átmenetben következett be csigolyatörés. A risedronát csoport tagjai minden gerincszakaszon kevesebb csigolyatörést szenvedtek el, mint a placebo-kezelésben részesülők. Klinikai csigolyatörést két különböző helyen, a Th7-8, illetve az L1-2 csigolyákon figyeltek meg. A risedronát csoportban a gerincoszlop minden régiójában következetesen alacsonyabb volt a klinikai csigolyatörések száma

*A testmagasság csökkenése* A csigolyatörések gyakoriságára kifejtett hatásával összhangban, a risedronát a betegek testmagasságának csökkenését is szignifikánsan mérsékelte a placebo-kezeléshez képest. A kezelés első évében új csigolyatörést elszenvedett betegek testmagassága között 0,73 cm volt a különbség (0,005).

## Megbeszélés

Bizonyított, hogy a csigolyatörést korábban már elszenvedett betegek risedronát-kezelése 3 év alatt jelentősen csökkenti az újabb csigolyatörést kockázatát. Ez a közlemény a risedronát törésmegelőző hatásának gyors érvényesüléséről szolgáltat adatokat: 5 mg-os napi dózis alkalmazása esetén már a 6. hónapban észlelhető a klinikai csigolyatörések kockázatának és súlyosságának mérséklődése. A testmagasság csökkenése az előbbi szignifikáns mérséklődésével összhangban változott – legfőképpen az új csigolyatörést elszenvedett betegek alcsoportjában. A risedronát csonttörések gyakoriságát csökkentő, korán érvényesülő hatását már corticosteroid kezelésben része-

sülő betegeken is bizonyították: egy éves kezelés után 70%-os volt a töréskockázat csökkenése. Ezen kívül, alacsony csontsűrűségű betegeken a non-vertebrális csonttörések kockázatának mérséklődéséről is beszámoltak.

A risedronát már 6 havi kezelés után szignifikánsan csökkentette a klinikai csigolyatörés kockázatát; az utóbbi mérséklődése a kezelés első évének végére elérte a 69%-ot.

Bár e rövid látenciával érvényesülő hatás mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy csupán részben függ össze a csontsűrűség változásával. Feltételezhető, hogy a risedronát korai hatása a csont mikroszerkezetének megővására – a trabeculák progresszív elvékonyodásának és a trabecula-hálózat feltöredezésének megakadályozására – vezethető vissza. Ehhez a csontszerkezet átépülésének lassulása is hozzájárulhat. A lassúbb átépülés miatt teljesebbé válik a másodlagos mineralizáció és a csontszövet ásványi anyag tartalmának normalizálódása fokozhatja a csont szilárdságát.

A radiológiai értékelés szerint súlyosabb (másod- harmadfokú) törések kétharmada nem okozott panaszt (hátfájdalmat). Klinikai csigolyatörések a gerincoszlop két kitüntetett szakaszán következtek be a placebo-csoportban, nevezetesen a Th7-8 és a Th12-L1 csigolyákon. Függetlenül attól, hogy a csigolyatörés okozott-e panaszokat, vagy csupán radiológiai elváltozásokat idézett elő, a risedronát hatása a gerincoszlop teljes hosszában érvényesült. A korábbi és az újabb radiológiai törések zömét a Th7-8 csigolyákon, illetve a thoracolumbális átmenet szintjében figyelték meg. Ez amellet szól, hogy az újabb törés gyakran egy szomszédos, korábbi fractura által már károsított csigolyán következik be. Ez a jelenség a szóban forgó régiók biomechanikai jellemzőinek megváltozását jelzi. Másrészt, a mellkasi és a lumbális gerincszakaszon nem feltétlenül azonos a csigolyák szivacsos csontállományának sűrűsége.

## Következtetés

A korábban bekövetkezett, illetve újabb egyszeres vagy többszörös csigolyatörést elszenvedett betegeken megnő az újabb fracturák gyakorisága. A többszörös csigolyatörés csökkenti a várható élettartamot és fokozott morbiditással jár együtt. A risedronát kezelés akár 70%-kal csökkentheti a klinikai és a közepes-súlyos csigolyatörések kockázatát; sőt már a kezelés első 6 hónapjában csökken a klinikai csigolyatörés kockázata.

*Forgács Sándor dr.*