

A heti egyszeri, 70 mg dózisban adagolt FOSAMAX, illetve a hetente egyszer 35 mg risedronát terápiás hatásának összehasonlító értékelése posztmenopauzás osteoporosisban

A. Sebba, S. Bonnick, R. Kagan és mtsai. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004.20.2031-2041

A nitrogéntartalmú bisphosphonátok (FOSAMAX és risedronát) a csigolyák és a csípőtáji csont régióban egyaránt bizonyítottan növelik a csontsűrűséget, és csökkentik a csontanyagcsere biokémiai markereinek (BCM) szintjét. Mind a két gyógyszer hetente egyszer adandó gyógyszerformájának törzskönyvezése azon alapult, hogy heti egyszeri adagolás esetén is a napi rendszerességgel végzett kezelés során észlelhető hasonló mértékben növelik a csontsűrűséget.

A FACT (Fosamax Actonel Comparison Trial) során 1 éven keresztül, közvetlenül hasonlították össze a posztmenopauzás osteoporosis kezelésére 1×70 mg/hét dózisban adagolt FOSAMAX, illetve az 1×35 mg/hét risedronát hatékonyságát és tolerálhatóságát. Ebben a közleményben annak az elemzésnek az eredményeit ismertetik, amely a meghatározott töréspontoknál kisebb, illetve nagyobb mértékű csontsűrűség- és biokémiai markerszint-változást produkáló betegek részarányát kívánta meghatározni. Ezenkívül a kezelés tolerálhatóságának ellenőrzése során a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező reakciókat is felmérték.

Betegek és módszerek

A kettősvak, randomizált, aktív-(referencia-)kontrollos, multicentrikus FACT vizsgálatot az Egyesült Államok 78 klinikai központjában bonyolították le a Helsinki Nyilatkozat szellemében és az illetékes etikai bizottságok jóváhagyásával. A vizsgálati populáció 1053 posztmenopauzás, ≥40 éves (sebészi menopauza esetén ≥25 éves) nőből állt. Mindannyian osteoporosisban szenvedtek, vagyis a lumbális (L₁₋₄) csigolyák, a teljes csípőtáji csont régióban, a trochanteren vagy a femurnyakon mért csontsűrűségük legalább 2,0 SD-nyivel elmaradt a fiatal, egészséges nők átlagos csonttömegétől.

Az összes bevonási feltételt teljesítő betegeket számítógéppel generált, titkos randomizációs lista alapján, vak feltételek között sorolták a két terápiás csoport valamelyikébe. Az egyik csoport 1×70 mg FOSAMAX-ot és a risedronát tablettával azonos küllemű placebo-készítményt, a másik 1×35 mg risedronátot és a FOSAMAX tablettával egyező küllemű placebo-t kapott 1 éven keresztül. A vizsgálati készítményen kívül minden betegnek napi 1000 mg kalcium és 400 NE D-vitamin beviteléről is gondoskodnia kellett.

A BMD-t a kezelés elkezdése előtt, majd 6, illetve 12 havi kezelés után, DXA-val mérték. A csontanyagcsere-

markerek szintjeit a kezelés elkezdése előtt, illetve 3, 6 és 12 havi kezelés után határozták meg. A FACT vizsgálat elsődleges végpontja a trochanter csontsűrűségének 12 hónapos kezelés után, a kezelés előtti értékhez képest mutatkozó, százalékos változása volt. Másodlagos végpontokként a teljes csípőtáji csont régió, a femurnyak és a lumbális csigolyák BMD értékének a 12. hónapban a kezelés előttihez képest mutatkozó százalékos változását, a csontváz összes mérési helyén meghatározott csontsűrűség 6. hónapban észlelt átlagos százalékos változását, valamint a csontanyagcsere-markerek (NTX, CTx, BSAP és PINP) szintjeinek 3., 6., és 12. hónapban észlelt változásait tüzték ki. Úgy szintén másodlagos végpontokként vették figyelembe a trochanter-, illetve a lumbális csigolya-BMD előre meghatározott mértékű növekedését (≥0%, illetve ≥3%) a 12. hónapra elért betegek részarányát is.

Ebben a cikkben azokat értékelték, akik esetében a 12 hónapban mind a négy mérési helyen (trochanter, teljes csípő, femurnyak, lumbális csigolyák) előre kitűzött mértékben (≤-3%, <0%, ≥0%, ≥3% és ≥5%) változott a BMD. Ezenkívül meghatározták azoknak a betegeknek a részarányát is, akik esetében a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjei a következő mértékben csökkentek 3, illetve 12 havi kezelés után: NTX ≥40%, CTX ≥60%, BSAP ≥30%, és PINP ≥50%. A vizsgálati populáció egy alcsoportját is elemezték, akik kórelőzményében a kezelés elkezdését megelőzően felső tápcsatornai kórfolyamatok szerepeltek.

Eredmények

12 hónapos kezelés után a risedronát-csoporthoz képest az FOSAMAX-szal kezelt résztvevők között nagyobb volt azoknak a betegek részaránya, akiknél a csontváz összes értékelt mérési helyén nőtt a BMD (≥0%kal; $p<0,05$). Szignifikánsan ($p<0,01$) több FOSAMAX-szal kezelt beteg észlelték a trochanter, a teljes csípőtáji csont régió és a lumbális csigolyák csontsűrűségének ≥3%/os és ≥5%-os növekedését. A risedronát-csoportban, ugyanezen csontváz régiókban a betegek szignifikánsan ($p<0,05$) nagyobb hányadában mutatkozott látszólagos (>0%-os, illetve ≥3%-os) BMD-csökkenés. A biokémiai markerek szintjei 3 hónapos kezelés után szignifikánsan ($p<0,001$) több FOSAMAX-szal kezelt betegnél csökkentek az előre meghatározott mértékben. A két összehasonlított bisphosphonát tolerálhatósága hasonló volt, függet-

lenül attól, hogy a résztvevők kórelőzményében a kezelés elkezdését megelőzően fellelhető volt-e felső tápcsatornai kórfolyamat, vagy sem.

Megbeszélés

A randomizált klinikai vizsgálatok sorában a FACT bizonyította be elsőként, hogy 1×70 mg/hét FOSAMAX hatására nagyobb mértékben nő a BMD, illetve csökken a csontanyagcsere üteme, mint 1×35 mg/hét risedronát adása esetén. A FOSAMAX-csoportban csípőtáji csont régió mindegyik mérési helyén, és a lumbális csigolyák esetében is nagyobb volt a BMD növekedése, illetve mind a négy csontanyagcsere-marker csökkenése, mint a risedronát-csoportban. A két terápiás csoport közötti különbség már az első összehasonlítás időpontjában – a BCM-szintek esetében már a kezelés 3., a BMD esetében már a 6. hónaptól kezdve – szignifikáns volt. A risedronát-csoport tagjaival ellentétben, a FOSAMAX-szal kezelt betegek nagyobb eséllyel számíthattak a BMD 3%-os vagy nagyobb növekedésére, és megfordítva, a risedronát-csoportban hasonlóképpen nagyobb volt a BMD legalább 3%-os csökkenésének esélye.

Az orvosok és betegek közös elvárása, hogy elegendően hosszú időn keresztül folytatott csontreszorpciógátló kezelés hatására gyarapodjék a csontsűrűség. A klinikai gyakorlatban rendkívül kívánatos a BMD növekedése a kezelés előtti értékhez képest, és azt is tartják, hogy ez „javulást” jelez, illetve a csonttörés kockázatának csökkenését tükrözi. A FIT résztvevőinek abban az alcsoportjában volt a legalacsonyabb az újabb csigolyatörések gyakorisága, akik csigolyáinak csontsűrűsége legalább 3%-kal nőtt a 12 hónapos FOSAMAX-kezelés hatására. Ily módon – legalább is a FOSAMAX-kezelésre – igaz az az állítás, miszerint minél nagyobb mértékben nő a csontsűrűség, annál inkább csökken a csonttörés kockázata.

Az összehasonlított bisphosphonátok eltérő mértékben lassítják a csontanyagcsere ütemét, és mérséklék a csontvesztést. A klinikusok zöme aggasztó jelként értékeli a BMD a csontreszorpciógátló kezelés ideje alatt észlelhető csökkenését, ami feltehetően a terápia kudarcát jelzi, és a gyógyszerelváltás szükségességére figyelmeztet. A risedronát-csoportban 2-3-szor nagyobb volt a csontsűrűség legalább 3%-os csökkenésének esélye. Úgy tűnik tehát, hogy 1 éves kezelést alapul véve, risedronát alkalmazásakor nagyobb a kezelésre nem reagáló betegek részaránya, mint FOSAMAX alkalmazásakor.

A FOSAMAX-csoportban nagyobb volt a biomarker-szint-küszöbértékeket 3 hónapos kezelés után elérők részaránya, mint a risedronát-csoportban.

Állatkísérletes adatok alapján felvetették, hogy a bisphosphonátok oly mértékben visszafoghatják a csontanyagcserét, hogy az már a csontszilárdság rovására megy. Klinikai adatok ezt nem igazolják. 10 éven keresztül FOSAMAX-szal, illetve 7 éven keresztül risedronáttal kezelt betegeken a csontanyagcsere tartós csökkenése ellenére sem mutatható ki a csonttörés kockázatának fokozódása.

A résztvevők 25%-ának kórelőzményében szerepelt a vizsgálat kezdetét megelőzően kórismétett felső tápcsatornai betegség. Ebben a potenciálisan igen kedvezőtlen rizikóstátuszú alcsoportban sem különbözött szignifikánsan a felső tápcsatornai mellékhatást panaszoló, illetve a gyógyszereszedést emiatt abbahagyó betegek részaránya a vizsgálati populáció egészében megfigyeltéktől.

Következtetések

Posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőket hente egyszer adagolt FOSAMAX-szal, illetve risedronáttal 1 éven keresztül kezelve, az előbbi csoport nagyobb hányadában következett be a csontsűrűségnek a csontváz összes mérési helyén észlelhető növekedése, nagyobb mértékben csökkentek a csontanyagcsere-markerek szintjei, vagyis nagyobb volt a kezelésre feltehetően reagáló betegek száma. Ezzel szemben a risedronát csoportban – a BMD kezelés előtti értékhez képest mutatózó csökkenése alapján – nagyobb volt a kezelésre nem reagáló szám. Mind a két gyógyszer hasonló mértékben bizonyult jól tolerálhatónak; a tápcsatorna felső szakaszán észlelt mellékhatások gyakorisága, illetve a kezelést ezek jelentkezése miatt abbahagyók részaránya még a vizsgálat kezdetekor felső tápcsatornai kórképekben szenvedők alcsoportjában sem különbözött lényegesen. A csontsűrűség nagyobb mértékű növekedése, a csontanyagcsere-markerek szintjeinek számottevőbb csökkenése és a kezelésre reagáló részarányában mutatózó különbség alapján osteoporotikus, posztmenopauzás nőknél elvégzett közvetlen összehasonlító vizsgálat eredményei a FOSAMAX csontreszorpciógátló hatásának elsősegét bizonyítják a risedronátéval szemben.

A BMD nagyobb mértékű növekedése, ill. a reszorpció marker nagyobb mértékű csökkenése a törések kockázatának nagyobb mértékű csökkenésével jár, nemcsak a különböző termékekkel végzett vizsgálatok indirekt összevetésekor, hanem az adott termékkel végzett klinikai vizsgálaton belül is. Ezért – közvetlen összehasonlító törésprevenációs vizsgálat hiányában – az antireszorptív kezelés kiválasztásakor az egymáshoz viszonyított csontdenzitási és csontforgalmi hatásokat kell figyelembe venni.