

A bisphosphonátok betegek szükségleteihez igazodó adagolása

ROCHE szimpózium. ECCEO5. Róma. 2005. március

A terápiás fegyelem a perorális bisphosphonát-kezelés hatékonyságának meghatározó tényezője. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy ideje felülvizsgálni a posztmenopauzás osteoporosis kezelésére ezidőtájt alkalmazott terápiás stratégiákat. A Roche a havi egyszeri adagolás jelentőségét és azzal elért eredményeit mutatta be. A tanácskozást *Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)* vezette.

Á BETEG AZ ELSŐ: A TERÁPIÁS FEGYELEM FOKOZÁSA

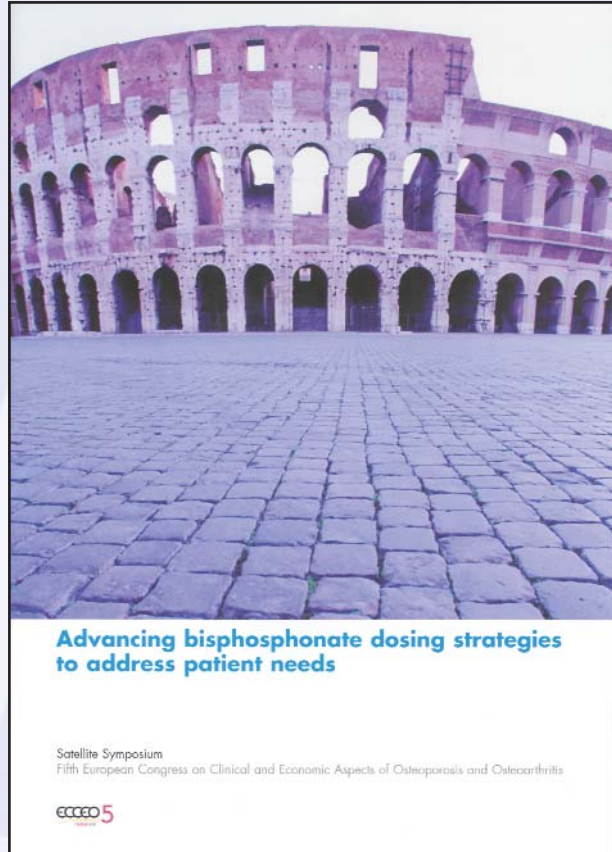
A MINDENNAPI GYAKORLATBAN

DAVID REID (ABERDEEN, UK)

A posztmenopauzás osteoporosis optimális és tartósan hatékony kezelésének előfeltétele a szájon át adagolt bisphosphonátok hosszú távon is kitartó, fegyelmezett szedése. A jelenleg használatos, naponta vagy hetente szedendő perorális készítmények esetében ez kevéssé teljesül. Egy új keletű vizsgálat megállapítása szerint például a heti egyszeri bisphosphonát-kezelésre beállított betegek nem egészen 45%-ának megfelelő a terápiás fegyelmük, vagyis $\geq 80\%$ az MPR (medication possession ratio). A gyógyszeresedés lazasága a kezelés végeredményére is kedvezőtlenül hat. 11 249, osteoporosisban szenvedő nőbeteg adatait elemezve kiderült, hogy az osteoporosis terápiája céljából rendelt gyógyszereiket az előírt módon szedő nők körében 16%-kal alacsonyabb a csonttörés gyakorisága. A szükségesnél lazább terápiás fegyelem esetén a csontsűrűség növekedése is kisebb, és a csontanyagcsere biokémiai markereinek csökkenése is elmarad az optimálistól.

Számos idült körképben bizonyították, hogy a gyógyszeresedés gyakoriságának csökkentése javítja a betegek terápiás fegyelmét. A közelmúltban hetente egyszer szedendő, perorális bisphosphonát-készítmény esetében figyelték meg, hogy a betegek terápiás fegyelmük felülmúlja a naponta adagolt bisphosphonáttal kezelteket. A vizsgálat során a kezelést 1 éven keresztül kitartóan folytató betegek részaránya a hetente szedendő bisphosphonáttal kezelt csoportban nagyobb volt, mint a gyógyszert naponta szedő csoportban (44% vs. 32%). Az 1 éves kezelés után (az MPR alapján) felmért terápiás fegyelmet is szignifikánsan javította a korábnál ritkább (heti egyszeri) adagolás (69% vs. 58%, $p < 0,0001$). Ennek ellenére, a betegek együttműködése még heti egyszeri bisphosphonát-adagolás esetén is elmarad az optimálistól.

Az adagolás gyakoriságát egy hétnél hosszabb időre növelve tovább javítható a betegek terápiás fegyelmük. Ezt



a feltevést egy, a közelmúltban, hetente egyszer bisphosphonátokat szedő nőknél ($n=393$) elvégzett felmérés eredményei is alátámasztják: a megkérdezettek zöme (67%) a havi egyszeri gyógyszereszedést részesítené előnyben. Ezt a kívánságukat a nőbetegek többsége azzal indokolta, hogy „a kezelés jobban illeszkedne az életmódjukhoz”.

A LABORATÓRIUMTÓL A KLINIKAI GYAKORLATIG: A HAVI EGYSZERI GYÓGYSZERADAGOLÁS MEGALAPOZOTTSÁGA

SOCRATES E. PAPAIOULOS (LEIDEN)

Az ibandronát erős hatású, nitrogén-tartalmú bisphosphonát, amit elegendő viszonylag hosszú időközönként adagolni. Preklinikai vizsgálatok eredményei alapján az ibandronát folyamatos vagy intermittáló adagolásával végzett kezelés hatására nő a csonttömeg, fokozódik a csontok szilárdsága, illetve javulnak a csontszerkezet jellemzői.

A sikeres, II. fázisú klinikai értékelés befejezése után randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatot (BONE) indítottak a folyamatos, vagy intermittáló ibandronát-kezelés posztmenopauzás osteoporosisban érvényesülő, csonttörés-megelőző hatásának, valamint tolerálhatóságának bizonyítására. A 2946 (55–80 éves), legalább 5 éve menopauzában lévő résztvevő lumbális csigolyáinak BMD T-pontszáma legalább 1 csigolyán (L1-4) mérve $-2,0$ -nél kisebb volt és a betegek korábban 1-4 csigolyatörést elszenvedtek. A résztvevőket

random válogatással sorolták a naponta folyamatosan (2,5 mg/nap), vagy intermittálva (3 havonként, másodnaponta 20 mg dózisban, összesen 12 dózisnyi) perorális ibandronáttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. Minden résztvevő kalciumot (500 mg/nap) és D-vitamint (400 NE/nap) is kapott.

A naponta adagolt ibandronát a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan (62%-kal) mérsékelte az újabb csigolyatörés kockázatát. Azon kívül, hogy feltárta az ibandronát mindennapi, perorális adagolásának legfontosabb hatásait, a BONE vizsgálat a hosszabb adagolási intervallum létjogosultságát is alátámasztotta. A 2 hónapnál ritkább időközönként, intermittáló kezelésként alkalmazott ibandronát is szignifikánsan, 50%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát. Sőt mi több, ez az 50%-os kockázatsökkenés nem különbözött szignifikánsan a napi adagolással elért 62%-ostól.

A betegek jól tolerálták az ibandronátot, mely – adagolási rendtől függetlenül – a placebo-kezeléshez hasonló mértékben bizonyult biztonságosnak. A preklinikai és klinikai adatok amellet szólnak, hogy az intermittáló ibandronát kezelés hatékony és biztonságos gyógy mód.

Az ibandronát in vivo értékelése:

a preklinikai vizsgálatok eredményeinek összegezése

- Nagy dózisban sem gátolja a mineralizációt.
- Az alkalmazott dózis nagyságával arányos mértékben óvja a csonttömeget és a csontozat szilárdságát.
- Megakadályozza a csontszerkezet felbomlását.
- Növeli a csonttömeget és fenntartja, sőt fokozza a csont szilárdságát.
- Intermittáló adagolás esetén is hatásos.
- Hatékonysága a kumulatív dózis függvénye.

AZ ELMÉLET PRÓBÁJA

— A MOBILE VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI TÜKRÉBEN

PIERRE D. DELMAS (LYON)

A kettősvak, randomizált, MOBILE non-inferioritási vizsgálat a (50+50 mg dózisban két egymást követő napon, 100 mg egyszeri adagban, illetve 150 mg egyszeri

adagban) havonta, illetve naponta 2,5 mg dózisban adagolt ibandronát hatékonyságát értékelte. A vizsgálatban 1609 osteoporosisban szenvedő, (55-80 éves), legalább 5 éve menopauzában lévő nő vett részt, akik lumbális csigolya-BMD T-pontszáma -2,5-és -5 között volt. A random válogatással terápiás csoportba sorolt betegek 500 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint is kaptak naponta.

Egy éves kezelés után a havonta egyszer adagolt ibandronát hatására jelentősen nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége, a következő mértékben: havi 50+50 mg hatására 4,3%-kal, havi egyszeri 100 mg hatására 4,1%-kal, havi egyszeri 150 mg hatására 4,9%-kal. A naponta adagolt 2,5 mg ibandronát 3,9%-os növekedést ért el. Megállapították, hogy a lumbális csigolyák BMD-értékének növekedését tekintve a havi egyszeri adagolás egyetlen tesztelt formájának hatékonysága sem marad el a napi rendszerességgel végzett kezelésétől. Prospektív értékeléssel a havi 1×150 mg ibandronát hatása felülmúlta a naponta adagolt 1×2,5 mg-os dózisokét ($p=0,002$). A vizsgálat minden terápiás ágában hasonló mértékben és jelentősen nőtt a proximális femurszakasz csontsűrűsége. Az ibandronátot naponta szedő csoporthoz képest a havonta 100 mg vagy 150 mg ibandronáttal kezelt csoportokban szignifikánsan több beteg lumbális csigolya-, illetve csípő-csontsűrűsége nőtt a kezelés előtti értékhez, vagy az előre meghatározott töréshoz képest. Az ibandronát-kezelés összes értékelt válfaja jelentősen, a kezelés előtti értékhez képest 62,8-75,8%-kal csökkentette a szérum CTX szintjét. A napi adagoláshoz képest, a havonta 150 mg ibandronáttal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb hányadában észlelték a szérum CTX >30%-os, >50%-os, illetve >70%-os csökkenését a kezelés előtti szinthez képest ($p<0,05$). A betegek jól tolerálták a havonta egyszer adagolt ibandronátot: a mellékhatások összegezett gyakorisága és legfőképpen a tápcsatornai reakciók előfordulása hasonló volt a havonta, illetve naponta ibandronátot szedő csoportokban.

Posztmenopauzás osteoporosisban a havonta egyszer, szájon át adott ibandronát hatékonysága és tolerálhatósága legalább is felér a naponta adagolt perorális készítményével.