

# Alendronát készítmények szétesési és nyelőcső-irritációs jellemzőinek jelentősége a klinikai biztonságosság és hatékonyság szempontjából

S. Epstein, P. Geusens, J. E. Fisher et al. J. Appl. Res. 2005.5.253-265

A szerzők korábbi munkáikban a Fosamax és non-Fosamax alendronát (NFA) készítmények szétesési-kioldódásai jellemzőit *in vitro* tanulmányozták. Számottevő különbségeket mutattak ki, amelyek a kezelés biztonságosságát és hatékonyságát egyaránt befolyásolhatják. A Fosamax tablettához viszonyítva, egyes NFA tabletták 2-10-szer rövidebb idő alatt, mások legalább ötször lassabban estek szét.

Jelen munkájukban a különféle NFA készítmények és az eredeti Fosamax nyelőcső-irritációs potenciálját hasonlították össze állatkísérletes modellekben.

## Módszerek

Az irritációs hatás értékelésére két preklinikai modellt használtak. Az elsőben 24 nyulat soroltak random válogatással az egyszeri dózisban, subcután adott élettani sóoldattal, vagy 10,6 mg Fosamax, illetve 10,6 mg NFA 0,9% NaCl oldatával készített szuszpenziójával kezelt csoportokba. Vak feltételek között mérték a kezelt bőr vastagságát (ami a gyulladás függvénye), értékelték a kórszöveti jellemzőket az injekció beadásának helyén és megmérték a kimetszett szövet nedves súlyát. A másik, 16 kutyán elvégzett vizsgálat során altatásban, endoscoppal helyeztek placebo, vagy 10 mg-os Fosamax, illetve 10 mg-os NFA tablettát a nyelőcső caudális harmadába, 1 óra időtartamra, majd a nyelőcsövet átöblítették élettani sóoldattal. A kezelést naponta egyszer, 5 napon keresztül ismételték. Az utolsó dózis alkalmazása után az állatokat leölték és tanulmányozták a nyelőcső morfológiai jellemzőit.

## Eredmények

A nyulakon elvégzett injekciós vizsgálat során a NFA szuszpenzió irritációs hatása szignifikánsan felülmúlta az ekvivalens Fosamax szuszpenzióét. Az injekció beadásának helyén a szövetek nedves súlyának növekedése NFA adása után 70%-kal nagyobb volt, mint Fosamax adása után ( $p < 0,01$ ). Fosamax hatására kisebb, javarészt idegentest-granuloma jellegű elváltozás keletkezett, míg NFA adása után nagyobb, tokba zárt, bennékként a befecskendezett anyagot tartalmazó, cystosus elváltozás alakult ki a gyulladást követő szöveti reakciónak megfelelően. A másik vizsgálatban mind a négy, NFA-tal 5 napon keresztül kezelt kutya nyelőcsővében kifejezett oesophagitis ulcerosa alakult ki. Ugyanezt a Fosamax-szal kezelt 5 állat közül csupán egyben észlelték; a többi 4 nyelőcsővében a NFA-tal kezeltékénél enyhébb elváltozásokat találtak.

## Megbeszélés

Az oesophagitis a bisphosfonát-kezelés potenciálisan súlyos lokális szövődménye. Bár a szakszerű adagolási útmutatások betartása csökkenti e mellékhatás gyakoriságát, továbbra is előfordul. Az NFA és a Fosamax tabletták hasonló mennyiségben tartalmaznak alendronátot. Mégis az NFA készítmények irritáló hatása – nyúl, illetve kutya modellekben – felülmúlja a Fosamax tablettáét. Nyúlban a subcután injekcióban adott NFA szuszpenzió – a bőr vastagsága és a kimetszett szövet nedves súlya alapján ítélve – szignifikánsan nagyobb mértékű szövetirritációt okozott, mint az azonos dózisban befecskendezett Fosamax szuszpenzió. Az 5 napon keresztül napi egy, 10 mg-os NFA tablettával kezelt kutyák nyelőcsővében úgyszintén súlyosabb fokú volt az irritáció, mint azonos dózisú és időtartamú Fosamax kezelés után. Ezek az eredmények azt tanúsítják, hogy az NFA készítmények a klinikai gyakorlatban is fokozottan irritálhatják a nyelőcső nyálkahártyáját és ennélfogva sűrűbben idéznek elő szövődményeket, illetve azok (például a nyelőcső-perforatio) súlyosabb lefolyásúak lehetnek.

## Nyúlban megfigyelt, lokális bőrreakciók

A lokális bisphosfonát-expozíció hatása mind a bőrön, mind a nyálkahártyán érvényesül. A bőr alá fecskendezett N-BP szuszpenzió irritáló hatására fellépő reakciók a nyálkahártyán észlelt folyamatok megfelelői lehetnek. Hibás az a feltételezés, miszerint az azonos mennyiségű alendronátot tartalmazó szerek hasonló mértékű szövetirritációt váltanak ki. A bőr NFA készítmények hatására fellépő megvastagodása és a kimetszett elváltozás nedves szövetsúlya szignifikánsan nagyobb volt, mint Fosamax adása után. A kórszöveti elemzés kvalitatív különbségeket is feltárt. Ezek az eredmények amellel szólnak, hogy az NFA készítmények irritáló hatását nem a hatóanyag (alendronát) tartalom, hanem a tablettá gyógyszerforma egyéb jellemzői fokozhatják. Feltételezhető, hogy erőteljesebb irritáló hatása következtében a NFA emberben is nagyobb eséllyel vált ki nyelőcső-irritációt, mint a Fosamax.

## Nyelőcső-irritáció kutyában

Az összes, NFA-tablettával kezelt kutyában kifejezett, kifejeződő oesophagitist észleltek, míg a Fosamax-kezelés többségében enyhébb elváltozásokat okozott. Ezek az eredmények is amellel szólnak, hogy a NFA készítmények klinikai alkalmazása során oesophagitis alakulhat ki. Ráadá-

sul – és amint az a klinikai gyakorlatban is előfordulhat – a nyelőcső distális harmadába regurgitáló savas gyomorben-  
lém felfokozhatja ezt a feltételezett hatást.

További, a klinikai hatékonyságot és a kezelés biztonságosságát potenciálisan befolyásoló tényezőket is figyelembe kell venni:

*A tablettaszétesés jellemzőinek ingadozása.* A tablettá lassúbb szétesése esetén fokozódhat a nyálkahártya-irritáció kockázata, ha a tablettá vagy a töredékei a nyelőcsőben rekednek, illetve reflux révén visszakerülnek oda. Másrészt, a túlságosan gyorsan széteső tabletták maradványai a szájüregben vagy a nyelőcsőben rekedhetnek és nyálkahártya-irritációt okozhatnak. A nyelőcső tranzitidejét megnyújtó motilitászavarokban, gastro-oesophageális refluxbetegségben még sűrűbben fordulhat elő tablettá-okozta oesophagitis, ha a beteg nem tartja be az adagolási előírásokat. Ezen kívül, a NFA készítmények és a Fosamax tablettá szétesésének időtartama között mutatkozó különbség miatt csökkenhet a hatóanyag felszívódása és a kezelés hatékonysága. A tablettá túl gyors szétesése esetén a hatóanyag a szájüregben vagy a nyelőcsőben szabadul fel, ahonnan nem feltétlenül szívódik fel. Ha túlságosan lassú a szétesés üteme, akkor megnő az esélye, hogy a tablettá elfogyasztott táplálékkal vagy folyadékkal kerül érintkezésbe, még mielőtt hatóanyaga kielégítő mértékben felszívódhatna.

*Egyéb tényezők* is befolyásolhatják a NFA készítmények oesophageális szövődmények szempontjából értelmezett biztonságosságát és a hatóanyag biohasznosulását: többek között a tablettá nagysága, sűrűsége, alakja és bevonata, a granulációs és kristályosodási jellemzők, valamint a segédanyagok típusa. A Fosamax tablettá és a különféle NFA készítmények segédanyag-összetétele erősen eltér – ez befolyásolhatja a kezelés biztonságosságát és hatékonyságát. A készítmény nyelőcsőnyálkahártyára tapadásának mértéke a tablettá alakjának megváltoztatásával és a gyógyszerforma módosításával (például bevonat felhordásával) csökkenthető. A gyártási folyamat is befolyásolhatja a granulációs és kristályoso-

dási jellemzőket. E tényezők bármelyike kihathat a hatóanyag felszívódásának mértékére.

*A bioekvivalencia bizonyító tényezői.* Egyes országokban kis létszámú betegcsoportokon elvégzett, egyszeri adagok biohasznosulásának meghatározásával kísérelték meg a NFA készítmények törzskönyvezését. Az ilyen típusú vizsgálatok metodikai korlátai miatt nem feltétlenül tükrözik híven a NFA-készítmények klinikai biztonságosságát és hatékonyságát. Ezen kívül – számos más gyógyszerrel ellentétben – a bisphosphonátok farmakológiai hatásai és a gyógyszer-expozíció mértéke nem a szisztémás vérszinttől, hanem a csontfelszínen kumulatív módon lerakódott hatóanyag mennyiségétől függenek. Ez utóbbi ismételt adagolással egyre nő, azonban emberben nem határozható meg közvetlenül.

Ily módon, a bisphosphonátok különleges sajátosságait, valamint a gyógyszerforma jellemzőiben mutatkozó – látszólag csekély – különbségek befolyását szem előtt tartva úgy tűnik, hogy a biohasznosulási vizsgálatok eredményei nem feltétlenül alkalmasak a vizsgált készítmény klinikai hatékonyságának és biztonságosságának előre jelzésére. A biohasznosulási adatok kizárólagos figyelembe vételéből adódó problémák miatt indokolt minden új NFA készítményt nagyszabású klinikai vizsgálattal értékelni és csak ezt követően használatba venni.

### Következtetések

A vizsgálat megállapítása szerint a non-Fosamax alendronat készítmények szövet-irritáló hatása – a nyelőcső-irritáció két állatkísérletes modelljén összehasonlítva – nagyobb, mint a Fosamax tablettáé. Ezek a megállapítások és a szétesési/kioldódási jellemzők között korábban feltárt különbségek mellett szólnak, hogy az eredeti és a generikus készítmények klinikai hatékonysága és biztonságossága nagymértékben eltérhet egymástól. A biohasznosulási vizsgálatok egyedül nem alkalmasak NFA vagy más bisphosphonát készítmények hatékonyságának és biztonságosságának megbízható értékelésére.