

Bisphosfonát-kezelés tápcsatornai mellékhatásainak gyakorisága – megfigyeléses vizsgálat alapján

R. Miller, M. Bolognese, K. Worley, és mtsai. *Am. J. Manag. Care* 2004;10:207-215

A risedronát és az alendronát szerkezeti különbségei nem csupán a csontreszorpció gátlás hatékonyságát, hanem a mellékhatások természetét és súlyosságát is meghatározzák – az utóbbiak közül a tápcsatornai (GI) szövődmények a legjelentősebbek. A klinikai tapasztalatok alapján az alendronát és a risedronát tápcsatornai tolerálhatósága különbözhet.

Az alendronát hatékonyságát értékelő, randomizált-kontrollos klinikai vizsgálatok eredményei alapján ez a szer jól tolerálható, azonban röviddel az alendronát mindennapi alkalmazásának bevezetése után váratlanul nagy számban jelentettek be a kezelés mellékhatásaként kialakult oesophagitist és nyelőcső-stricturát.

A risedronát tolerálhatóságáról a klinikai vizsgálatok több mint tízezer résztvevőjén gyűjtöttek adatokat. Ezek alapján a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező mellékhatások gyakorisága nem magasabb a placebo-kezelés során észlelhetőnél.

Módszerek

Jelen tanulmány szerzői az alendronát, illetve risedronát kezelés elkezdése után fellépő tápcsatornai mellékhatások gyakoriságának összehasonlítását retrospektív elemzéssel végezték el.

Orvosi-gyógyszerészeti szolgáltatások igénybe vételét nyilvántartó adatbázisban szereplő betegek végzetek retrospektív kohorszvizsgálatot 65 éves vagy idősebb férfiak és nők rekordját tanulmányozták. Bevónási feltétel volt, hogy az illetőnek a 2000. november 1. és 2002. május 31. közötti időszakban első ízben rendeljenek alendronát (5, 10, 35 vagy 70 mg-os) tablettát, vagy risedronát (5 mg-os) tablettát. Nem észleltek szignifikáns különbséget, a hetente, illetve naponta alendronáttal kezelt betegek szövődményei között ezért ezeket együttesen elemezték.

A GI mellékhatások gyakorisága a kezelés első néhány hónapjában a legmagasabb. Ezért az újonnan rendelt bisphosfonátra szóló vény kiállítását megelőző 6 hónapot kezelési előtti, az azt követő 4 hónapot terápiás időszaként azonosították.

A betegek kórelőzményében szereplő tápcsatorna-betegségeket és a bisphosfonát kezelés elkezdését megelőző 6 hónapban szedett gyógyszereket is azonosították. A kezelés első 4 hónapjában jelentkező tápcsatornai mellékhatások gyakoriságát a relatív kockázat Mantel-Haenszel-féle becslésével hasonlították össze. További változókat csak akkor választottunk, ha ezek alkalmazása számottevően növelte a többváltozós modell pontosságát.

Az összehasonlítást újabb megvilágításba helyezendő a tápcsatorna-betegség pozitív/negatív kórelőzménye alapján is csoportosították a bisphosfonát-kezelésben részesülő betegeket aszerint, hogy a kezelés előtti időszakban kórismézték-e rajtuk legalább egy tápcsatorna-betegséget.

Eredmények

Összesen 865 risedronáttal, illetve 5255 alendronáttal kezelt beteg adatai voltak alkalmasak az elemzésre. A vizsgálati populáció átlagéletkora 76 év, a nők részaránya 93% volt – a két csoport között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. A két csoport egészségi állapotának kezelés előtti jellemzői is hasonlóak voltak, azonban a kezelés elkezdését megelőző 6 hónapban a risedronát-csoportban szignifikánsan sűrűbben fordultak elő tápcsatornai szövődmények, mint az alendronát-csoportban (13,8% vs. 11,0%; esélyhányados=0,77; $p=0,02$). A bisphosfonát-kezelés első 4 hónapjában az alendronátot szedő betegek 8,2%-án, míg a risedronátot szedők 5,5%-án regisztráltak dokumentált tápcsatornai szövődményeket. Az életkort, nemet, régebb óta fennálló tápcsatorna-betegségeket és a kezelés elkezdését megelőzően egyidejűleg szedett gyógyszerek számát figyelembe véve alendronát alkalmazása esetén 44%-kal nagyobb volt a tápcsatornai mellékhatások jelentkezésének kockázata, mint risedronát-kezelés esetén (relatív kockázat=1,44; 95%-os megbízhatósági intervallum: 1,03-2,00; $p=0,03$).

Megbeszélés

A megfigyeléses felmérés eredményei azt tükrözik, hogy eltérő a tanulmányozott két bisphosfonát tápcsatorna-irritáló hatása. A risedronát és alendronát csoportok egészségi állapotának mutatói között nem volt szignifikáns különbség; ez alapján ítélve a két populáció egészében véve meglehetősen jól összevethető volt. Teljes körű egészségbiztosítással rendelkező, irányított betegellátásban részesülő, idős betegek adatainak elemzése alapján, alendronát alkalmazása esetén a kezelés első 4 hónapjában szignifikánsan nagyobb a GI szövődmények jelentkezésének kockázata, mint risedronát adásakor. Ez a kockázat-fokozódás attól függetlenül észlelhető, hogy az észlelt GI szövődményt primer vagy más kórismeként rögzítették-e.

Ezek az eredmények betekintést engednek a – randomizált, illetve endoszkópos vizsgálatokkal nem tanulmá-

nyozható – klinikai gyakorlatba. Az alendronát hatásait értékelő klinikai vizsgálatokból eleve kizárták a régebb óta fennálló tápcsatorna-betegségben szenvedőket. Az adatbázisok elemzésével elvégzett megfigyeléses vizsgálatok több tekintetben előnyösebbek a kontrollós klinikai vizsgálatoknál. Ezek a betegek sokkal inkább hasonlítanak a mindennapi gyakorlatban kezeltékhez, mint a klinikai vizsgálatok kizáró körülmények érvényesítésével megszűrt résztvevői.

A tápcsatornai szövődmények kezelésére használatos gyógyszerek alkalmazását is értékelték. Az esetek zömében PPI-kat, H₂-receptor blokkolókat, vagy sejtvédő hatású szereket adtak. Valószínű, hogy mind a két vizsgált bisphosphonát esetében a feltártnál sűrűbben alkalmaznak tápcsatornára ható gyógyszereket – nem ismert, hogy bisphosphonátonként különböző-e az alábecslés mértéke.

Irodalmi adatok szerint a risedronát szedését mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyó betegek harmada később újakezdte a kezelést. Az utóbbiak felében a gyógyszer szedése ellenére megszűntek a mellékhatások és terv szerint fejezhették be a kezelést. A lehetséges résztvevők kevesebb mint 5%-át ejtették ki a terápiás időszakban végrehajtott gyógyszerelváltás miatt.

Következtetések

Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a kezelés első 4 hónapjában az alendronátot szedő betegeket a risedronáttal kezeltékhez képest szignifikánsan nagyobb mértékben fe-

nyegeti a tápcsatornai mellékhatások kockázata. A hetente, illetve naponta szedendő alendronát készítmények tápcsatornai tolerálhatósága nem különbözött. Ezen kívül, a régebb óta fennálló tápcsatorna-betegségekben szenvedő betegeknek nagyobb eséllyel rendeltek risedronátot alendronát helyett.

Az irányított betegellátás keretei között lehetőség adódik a szolgáltatások kihasználásának javítására, valamint a tápcsatornai mellékhatások bisphosphonáttal kezelt betegeket fenyegető kockázatának csökkentésére. A kezelés hatékonyságának biztosítása érdekében az orvosnak körültekintően, pontos útmutatásokkal kell ellátnia betegeit a rendelt gyógyszer alkalmazásának módjáról és gondosan ellenőriznie kell, hogy a betegek betartják-e ezeket. A betegeknek viszont – a GI mellékhatások kiküszöbölése érdekében – tökéletesen tisztában kell lenniük az útmutatások áthágásának következményeivel. A szolgáltatások kihasználását irányító stratégiáknak gondoskodniuk kell arról, hogy szakszerű gyógyszerrendeléssel a kimutatott kórelőzményi rizikófaktorokkal nem rendelkező betegeken is megelőzzék a tápcsatornai mellékhatások jelentkezését. Túlságosan sok szövődmény bekövetkezése jelentősen megnövelheti az adott gyógykezelésben részesülő beteg ellátásának költségeit. További kutatással – többek között az egyes gyógymódok alkalmazásakor felmerülő orvosi kiadások és erőforrás-kihasználás elemzésével még részletesebben feltárhatók az egyes gyógyszerek tolerálhatósága közötti különbségek, illetve kvantitatívan felmérhető azok irányított betegellátásra gyakorolt hatása.