

Posztmenopauzás osteoporosis miatt raloxifennel, illetve alendronáttal kezelt betegek együttműködése és elégedettsége a klinikai gyakorlatban – nyílt, prospektív, nem randomizált, megfigyeléses vizsgálat

C. Turbi, G. Herrero-Beaumont, J-C. Acebes és mtsai. Clin Ther 2004;26:245-256.

Randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) csoportjába tartozó raloxifen hidroklorid (RLX) és a bisphosphonat alendronát nátrium (ALN) csökkentik a posztmenopauzás nők által elszenvedett osteoporoticus csonttörések gyakoriságát. A csonttörések megelőzése és a rokkantság elhárítása csak hosszú távú kezeléssel lehetséges. A betegek azonban csekély terápiás fegyelmet tanúsítanak, és ez nagymértékben alááshatja a kontrollos klinikai vizsgálatok eredményeinek hitelét.

A kettősvak, randomizált klinikai vizsgálatok minden bizonnyal alábecsülik a mindennapi gyakorlat körülményei között végzett kezelés abbahagyásának esélyét. Ennek az az oka, hogy a klinikai vizsgálatok résztvevői a mindennapi gyakorlatban ellátott betegekhez képest feltehetően jobb egészségi állapotnak örvendenek, és kimerítőbb tájékoztatásban részesülnek.

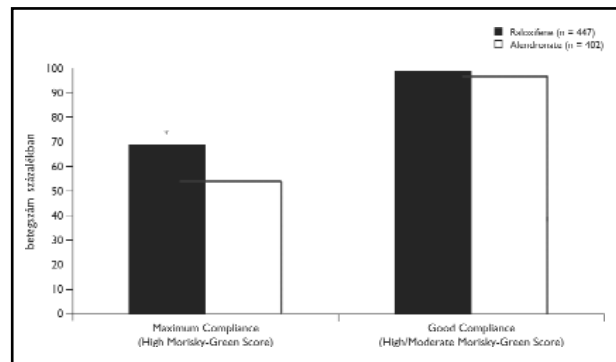
A szerzők az osteoporoticus csonttörések veszélyének kitétt, raloxifen hidrokloriddal (RLX), illetve alendronát nátriummal (ALN) kezelt Posztmenopauzás nők terápiás fegyelmét kívánták értékelni. Ennek érdekében 12 hónapon keresztül kísérték figyelemmel kezelésüket a mindennapi gyakorlat körülményei között. Másodlagos célkitűzésként a terápiás fegyelmel lazulását elősegítő, illetve a betegek elégedettségét befolyásoló tényezőket mérték fel.

Módszerek

A nyílt, prospektív, multicentrikus, nem randomizált, megfigyeléses, összehasonlító vizsgálatot 154 spanyolországi klinikai központban végezték. A betegek terápiás besorolásáról (RLX vagy ALN kezelésre) a kezelőorvos döntött, a betegek klinikai jellemzői alapján. A naponta 1×60 mg dózisban adagolt RLX, illetve az 1×10 mg ALN kezelés során tanúsított együttműködés mértékét három különböző eszközzel, a Morisky-Green-féle és az Autocompliance tesztekkel, valamint a Compliance Questionnaire kérdőívvel mérték. A terápiás fegyelmel befolyásoló tényezőket logisztikus regressziós modellel értékelték. A betegek elégedettségét, valamint a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat kérdőíves módszerrel rögzítették.

Eredmények

A vizsgálatban 902, átlagosan $64,4 \pm 6,9$ éves nő vett részt (RLX csoport = 476; ALN csoport = 426). A RLX csoport együttműködése szignifikánsan felülmúlta az ALN



csoporttét – a Morisky-Green-féle teszt alapján 68,7% vs. 54,0% ($p < 0,001$), illetve az Autocompliance teszt szerint 94,7% vs. 90,6% ($p = 0,033$). Az ALN csoportban több beteg hagyta abba idő előtt a kezelést (25,8% vs. 16,4% ($p < 0,001$)). A kezelés abbahagyásának életkor-korrekciós relatív kockázata 1,4-szer nagyobb volt az ALN, mint az RLX csoportban (95% CI 1,21-1,61). A kezelés idő előtti feladására elsősorban mellékhatások jelentkezése miatt került sor (RLX 4,8% vs. ALN 11,0%; $p < 0,001$). Tápcsatornai mellékhatásokat az ALN csoport tagjainak 9,9%-a, míg a RLX csoport betegeinek 3,4%-a panaszolt ($p < 0,001$). A terápiás fegyelmel független kovariánsai közé csupán a gyógyszeres kezelés és a kezelőorvos típusa tartoztak. Tizenkét havi megfigyelés után a RLX csoportban szignifikánsan nagyobb volt a kezeléssel elégedett, illetve rendkívül elégedett betegek száma, mint az ALN csoportban ($p < 0,001$).

Megbeszélés

A megfigyeléses vizsgálat eredményei szerint osteopenia, illetve osteoporosis terápiája céljából 12 hónapon keresztül naponta raloxifent szedő résztvevőinek terápiás fegyelmel szignifikánsan felülmúlta a napi adagolású alendronáttal kezelt csoport tagjait. A Morisky-Green-féle, illetve az Autocompliance tesztek eredményei között viszonylag szoros volt az egyezés az együttműködés mértéke tekintetében (5%-nál kisebb volt a különbség); a Compliance Questionnaire eredménye ezzel kevésbé egyezett (10-16%-os különbség mutatkozott).

A kezelés hatékonyságának fontos előfeltétele, hogy a betegek a kapott útmutatások betartásával szedjék a posztmenopauzás osteoporosis kezelése céljából rendelt gyógyszereket. Az idült betegség miatt kezelésre szoruló laza terápiás fegyelmel gyakori gond a klinikai gya-

korlatban. Irodalmi adatok szerint a betegek fele nem tartja be a terápiás útmutatásokat. Klinikai vizsgálatok szerint a betegek jól tolerálják a naponta adagolt alendronátot. A gyakorlatban azonban – a készítmény tolerálhatósága és alkalmazásának bonyolultsága miatt – a kontroll vizsgálatok során észlelnél alacsonyabb az alendronátot szedő betegek együttműködése és sokkal nagyobb (6 hónap alatt 30%, 1 év alatt 46%) a kezelést abbahagyók részaránya, javarészt a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező mellékhatások miatt.

Két, irodalomban közölt klinikai vizsgálat során a raloxifen kezelés harmadik és negyedik évében a betegek 10,3%-a, illetve 12,8%-a hagyta abba a kezelést mellékhatások jelentkezése miatt.

Ebben a vizsgálatban a szerzők közvetett módszerekkel értékelték a betegek terápiás fegyelmét. Jóllehet a közvetlen értékelés (például a hatóanyag szérum vagy vizelet koncentrációjának mérésével, vagy a gyógyszer ellenőrzött bevitelével) objektívabb, ez körülményes, illetve költséges módszer lenne, és ezért nem valószínű, hogy a mindennapi gyakorlatban. Irodalmi adatok szerint szoros szignifikáns összefüggés van az indirekt és más értékelő módszerek eredményei között. A közvetett értékelés előnye, hogy egyszerű, gyors és többféle módszer egyidejű alkalmazásával pontosabban ítéltető meg a betegek együttműködése, mint csupán egyetlen teszttel.

A Morisky-Green-féle teszt érzékenysége (vagyis a valóságnak megfelelően szoros terápiás fegyelműként azonosított betegek részaránya) 81%, specifikitása (vagyis a valóságnak megfelelően a terápiás útmutatásokat be nem tartóként azonosított betegek részaránya) 44%. Ebben a vizsgálatban a magas együttműködési indexű (vagyis maximális terápiás fegyelmet tanúsító) betegek részaránya a vizsgálat ideje alatt mindvégig szignifikánsan magasabb volt a RLX csoportban, mint az ALN csoportban. A megfelelő együttműködésű betegek száma úgyszintén nagyobb volt az RLX csoportban, azonban a különbség a statisztikai szignifikancia határán volt. Ráadásul, a RLX csoporthoz képest a vizsgálat teljes időtartama alatt szignifikánsan több beteg panaszkodott az ALN szedésének körülményességére.

Az Autocompliance teszt alapján ítélve a terápiás út-

mutatásokat mindvégig betartó betegek részaránya szignifikánsan magasabb volt az RLX csoportban, mint az ALN csoportban. Mindazonáltal, a betegek mind a két gyógyszert rendkívül fegyelmezetten szedték és saját megítélésük szerint együttműködésük mértéke mind a két csoportban meghaladta a 90%-ot. Az "önbevalláson" alapuló együttműködés azonban túlzó a ténylegeshez képest.

A terápiás fegyelmet csak a terápia és a kezelőorvos típusa befolyásolta. Meglepő módon, a többi demográfiai jellemző (életkor, családi állapot, iskolázottság, alkalmazotti viszony, a házi orvosi rendelő helye, a kezelés javallata, egyéb betegségek, egyidejűleg szedett gyógyszerek, valamint az osteoporosisal kapcsolatos ismeretek) nem befolyásolták a betegek együttműködését.

A vizsgálat során 20,8% volt a lemorzsolódók részaránya, akik 73,9%-a a kezelés első 3 hónapjában hagyta abba a gyógyszereszedést. A kezelést idő előtt abbahagyók részaránya szignifikánsan magasabb volt az ALN csoportban, mint a RLX-t szedők körében. Az alendronát szedését abbahagyók zöme gyógyszerfüggő mellékhatás jelentkezése miatt morzsolódott le. A kezelés abbahagyásának okait szem előtt tartva az orvosok többet tehetnek a betegek együttműködésének fokozásáért. A kezelés abbahagyásához vezető, leggyakrabban bejelentett tápcsatornai mellékhatások – dyspepsia és epigastriális fájdalom – szignifikánsan gyakoribbak voltak az ALN csoportban. Valószínűleg ennek is tulajdonítható, hogy az RLX csoport tagjai elégedettebbek voltak kezelésükkel.

Összefoglalás

Osteoporoticus csonttörések kockázatának kitett Posztmenopauzás nőkön elvégzett vizsgálat megállapítása szerint, 12 hónapos, a klinikai gyakorlat körülményei között végzett kezelés során a raloxifent szedő betegek terápiás fegyelmé felülmúlta az alendronáttal kezeltékét. A Morisky-Green-féle és az Autocompliance tesztek eredményei, valamint a betegek szubjektív elégedettsége alapján raloxifen alkalmazása esetén szignifikánsan szorosabb a betegek együttműködése, mint alendronát adásakor.

dr. Forgács Sándor