

Három, illetve hat havi raloxifen kezelés hatása az új klinikai csigolyatörések kockázatára: a MORE vizsgálat eredményeinek elemzése

Y Qu, M Wong, D Thiebaud, J Stock, *Curr. Med. Res. Opin.* 2005,21:1955-59.

A szelektív oestrogen-receptor modulátorok (SERM) csoportjába tartozó és a csontreszorpciót gátló raloxifen alkalmazása posztmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére javallt. A MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat során a 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifen 3, illetve 4 év alatt a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan csökkentette az új, radiológiai csigolyatörések kockázatát. Sőt ez a hatása a vizsgálat negyedik évében is fennmaradt. A MORE vizsgálat során 60 mg/nap raloxifennel 1 éven keresztül végzett kezelés hatására, a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan, 68%-kal csökkent az új csigolyatörések kockázata.

Ebben a tanulmányban a 3, illetve 6 hónapos raloxifen-kezelés új klinikai csigolyatörések gyakoriságára kifejtett hatásait kívánták feltárni.

Betegek és módszerek

A MORE vizsgálat 7705 posztmenopauzás résztvevőjén a lumbalis csigolyák vagy a combnyak BMD T-score és/vagy a radiológiai vizsgálattal felismert korábbi csigolyatörés alapján kórismézték az osteoporosist. A beteget random-válogatással sorolták be a placeboval (n=2576), 60 mg/nap raloxifennel (n=2557), vagy 120 mg/nap raloxifennel (n=2572) kezelt csoportokba. Mindegyikük napi 500 mg kalciumot és 400-600 NE cholecalciferolt is kapott. A MORE adatainak elsődleges elemzése nem mutatott ki számottevő különbséget a raloxifen napi 60 mg, illetve 120 mg adagjainak csonttörési kockázatot csökkentő hatása között, ezért ezeket az adatokat összevonták.

A MORE vizsgálat során 2 éves kezelés után készült az első kontroll gerincfelvétel; a kezelés hatékonyságát tükröző többi mutatót 3, illetve 6 havi kezelés után, majd ezt követően hathavonként értékelték. A MORE során a raloxifen-kezelés mellékhatásaként a placebo-csoportban észlelnél szignifikánsan sűrűbben jelentkeztek hőhullámok és lábikragörcsök, továbbá szignifikánsan (kétszeresére) nőtt a vénás thromboembolia kockázata. Új klinikai csigolyatörést abban az esetben kórismézték, ha a beteg csigolyatörésre utaló panaszokat (például hátfájdalmat) említett, és az emiatt készült röntgenfelvételeken csigolyatörést észleltek. Az újonnan keletkező csigolyatörés azonosítását két, Genant-szerinti szemi-quantitatív értékeléssel, valamint kvantitatív mérésel végezték (a csigolyatest magasságának legalább 20%-os, illetve abszolút értékben 4 mm-es csökkenése esetén állapították meg törést). A csigolyatörés abszolút kockázatát a bekövetkezett csonttörések, illetve az értékelt időszakban

(például 0-3. vagy 0-6. hónapban) a törés veszélyének kitett betegek számának hányadosaként számították ki.

Eredmények

A kezelés elkezdéséig a vizsgálatba bevont nők 37,4%-a szenvedett el csigolyatörést. A lumbalis csigolyák ásványianyag-sűrűségének kezelés előtti T-score-ja átlagosan $-2,57 \pm 1,11$; a combnyaké $-2,33 \pm 0,54$ volt. A placebo-csoportba sorolt, illetve a napi 60 mg vagy 120 mg raloxifennel kezelt betegek kezelés előtti jellemzői nem különböztek számottevően.

A MORE vizsgálat első 3 hónapja során a két (60, illetve 120 mg/nap dózissal kezelt) raloxifen csoportot összevontan értékelve a placebo-csoporthoz képest 0,17%-kal csökkent az új klinikai csigolyatörések abszolút kockázata; ez 80%-os relatív kockázat-csökkenésnek felel meg. Az egyetlen csigolyatörés elhárításához kezelendő betegek száma (NNT) 575 volt, 3 havi kezelés után. A MORE vizsgálat 3-6. hónapjai közötti időszakban a placebo-csoport 5 tagja (0,22%) szenvedett el új klinikai csigolyatörést, míg ez a két raloxifen csoport egyikében sem fordult elő. A MORE első 6 hónapja alatt a placebo-csoporthoz képest mind a két (60 mg/nap, illetve 120 mg/nap) raloxifen-csoportban 0,39%-kal csökkent az új klinikai csigolyatörések abszolút kockázata – ennek megfelelően a relatív kockázat csökkenése 90%-os volt.

A MORE első 6 hónapjában 12 nőbeteg szenvedett el új klinikai csigolyatörést; közülük 12 (a placebo csoportban 9, illetve a két raloxifen csoportban 1-1) betegen már a kezelés elkezdése előtt megállapítható volt régebben bekövetkezett csigolyatörés.

Megbeszélés

Az elemzés tanúsága szerint a random besorolás alapján 60 vagy 120 mg/nap raloxifennel kezelt betegcsoportokban a vizsgálat első évében szignifikánsan alacsonyabb volt az új klinikai csigolyatörés gyakorisága, mint a placebo-csoportban. Ez a megállapítás összhangban áll a korábbi beszámolókkal, melyek szerint a MORE vizsgálat raloxifent szedő résztvevőinek körében regisztrált törésgyakoriság 1, 2 és 3 éves kezelés után egyaránt szignifikánsan alacsonyabb a placebo-kezelésben részesülőknél. Kiderült továbbá, hogy a 3 éves raloxifen-kezelés a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan csökkenti a röntgen-felvételek szemi-quantitatív értékelésével kórismézett középsúlyos/súlyos csigolyatörések kocká-

zatát. A középsúlyos/súlyos kompressziós csigolyatörések nagy valószínűséggel panaszokat és tüneteket is előidéznek. Az elemzés eredményei még inkább megerősítik a klinikai csigolyatörések bekövetkezésének esélye és az osteoporosis súlyossága között feltételezett összefüggést, ugyanis a kezelés első 6 hónapjában klinikai tünetekkel járó csigolyatörést elszenvedett 12 beteg közül 11 esetben volt megállapítható a vizsgálat kezdetekor korábban bekövetkezett csigolyatörés.

Bár a csontsűrűség-mérés a klinikai gyakorlatban gyakran használatos a terápiás hatás ellenőrzésére, vitatott, hogy a BMD valóban megfelelő helyettesítő mutató a csonttörés-megelőző hatás monitorozására. A csontreszorpció-gátlók (például raloxifen, alendronát) már 1 havi kezelés után számottevően csökkentik a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjét. Ennélfogva elképzelhető, hogy ezeknek a szereknak az alkalmazásakor a klinikai csigolyatörés kockázatának korai csökkenése voltaképpen a csontanyagcsere visszaszorítására vezethető vissza, hiszen az utóbbi stabilizálja a mechanikai terhelést elviselő felületeket, meggátolja a trabekulák áttörését és mindezek révén megóvjaa a csont mikroszerkezetét és fenntartja a csont szilárdságát.

Az elemzés erénye, hogy a klinikai csigolyatöréseket – több radiológus által értékelt – röntgenfelvételek alapján kórismézték. Hátránya viszont, hogy a MORE első évében alacsony volt a klinikai csigolyatörések száma. Ráadásul, a klinikai csigolyatöréseket a betegek spontán említett, kórjelző panaszai alapján azonosították, illetve a vizsgáló klinikai mérlegelésére bízta, hogy ezek ismeretében végeztet-e röntgenvizsgálatot vagy sem. Tekintve, hogy a röntgenfelvételeken észlelt csigolyatörések, akár kétharmada nem jár panaszokkal és klinikai tünetekkel, a vizsgálat során regisztrált csigolyatörések teljes száma minden bizonnyal kevesebb a valós értéknél.

Következtetések

A 60 vagy 120 mg/nap dózisban adagolt raloxifennel végzett kezelés első 6 hónapjában a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan csökkent az új, klinikai csigolyatörések relatív kockázata, sőt, a két raloxifen-csoportot összevontan értékelve ez a kezelés első 3 hónapjára is igaz. Más csontreszorpció-gátlók alkalmazásával nem észlelték, hogy már 3 hónap alatt számottevően mérséklődjön az új klinikai csigolyatörések kockázata.

