

A korábban elszenvedett csigolyatörések súlyossága, illetve az újabb, vertebrális és non-vertebrális törések bekövetkezésének kockázata, a MORE vizsgálat eredményei alapján

P. D. Delmas, H. K. Genant, G. G. Crans és mtsai.: *Bone* 2003;33:522-532.

Osteoporosisban a csont minőségi és/vagy mennyiségi jellemzőinek a csontszilárdságot meghatározó változásai miatt a csonttörések nagyobb valószínűséggel következnek be. Az osteoporoticus csonttörések további rizikófaktorai az életkor, korábbi osteoporoticus csonttörések, örökletes hajlam, valamint az elesések.

Randomizált, prospektív klinikai vizsgálatok eredményei szerint, a kezelés elkezdése előtt csigolyatörést elszenvedett nőknél a vizsgálati végpont elérésekor – az alkalmazott gyógymódtól függetlenül – nagyobb volt az új csigolyatörések gyakorisága, mint azon résztvevők körében, akiknek nem volt korábban csigolyatörésük; ezen felül, új csigolyatörések bekövetkeztek tovább növekszik a csigolyatörések kockázata.

A 3 éves időtartamú MORE vizsgálat (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) során, melyben a csigolyatörések súlyosságát szemikvantitatív módszerrel értékelték, a placebo csoport elemzése lehetővé tette a törések kialakulásában közreműködő tényezők közötti összefüggések, illetve a rizikófaktorok töréskockázatot befolyásoló hatásainak meghatározását.

Ebben a tanulmányban a prevalens csigolyatörések súlyossága, illetve a későbbiekben várható csigolya- és non-vertebrális törések kockázata közötti összefüggéseket vizsgálták. Tekintve, hogy a kezelés elkezdéséig súlyos csigolyatörést elszenvedett nőket fenyegette a leginkább az újabb csonttörések kockázata, tanulmányozták, hogy a raloxifen ebben az alcsoportban mennyire hatékonyan mérsékli a töréskockázatot.

Anyag és módszer

A MORE vizsgálatban 7705, alacsony csontsűrűség (BMD T-score $\leq -2,5$) és/vagy radiológiailag igazolt csigolyatörés alapján beválasztott osteoporosisos, legalább 2 éve posztmenopauzális nő vett részt. A nőbetegeket random válogatással sorolták a 60 mg/nap ($n=2557$), vagy a 120 mg/nap ($n=2572$), illetve placeboval ($n=2576$) kezelt csoportokba. Mindegyik résztvevő naponta 500 mg kalciumot és 400-600 NE D-vitamint is kapott. Az elsődleges hatékonysági mutató az új csigolyatörések 3 éves kezelés után értékelt gyakorisága volt.

A jelen tanulmányban a kiinduláskori osteoporosis rizikófaktorok (mint az előző csigolyatörések súlyossága) és a következő 3 év alatt létrejövő új törések kockázata közötti összefüggéseket a placebo-csoport adatainak felhasználásával értékelték. Ezen túlmenően, a 3 év alatt be-

következő új csigolya- és non-vertebrális törések relatív kockázatát a legsúlyosabb csigolyatörésekkel rendelkező alcsoportban határozták meg ($n=614$). Létszámuk a placebo csoportban 196 fő, a 60 mg/nap, illetve 120 mg/nap raloxifennel kezelt csoportokban 197, illetve 221 fő volt.

A prevalens csigolyatörések jelenlétét és súlyossági fokát vizuális szemikvantitatív (SQ) elemzéssel határozták meg a kezelés elkezdése előtt készült röntgenfelvételek segítségével. Új csigolyatörést a vizsgálat kezdetekor még ép csigolyán bekövetkezett fractura esetén állapították meg. Ha a kezdeti SQ-elemzés törést igazolt, akkor kvantitatív morfometriai (QM) elemzésre is sor került. A QM-elemzés során abban az esetben állapították meg új csigolyatörést, ha az elektronikai eljárással végzett mérések szerint a csigolyatest magassága legalább 20%-kal csökkent, illetve ezen kívül a csigolyatest elülső, középső vagy hátsó magasságvonala legalább 4 mm-rel csökkent. Ha több csigolyán volt elváltozás a legsúlyosabb törést vették figyelembe.

Új, non-vertebrális csonttörés bekövetkezéséről röntgenfelvételek alapján bizonyosodtak meg. A kulcsont, a felkarcsont, a csukló, a medence, a csípőtájék, és a lábcsontok újonnan bekövetkezett töréseit vették figyelembe. A lumbális csigolyák és a combnyak ásványianyag-sűrűségét (BMD) DEXA-val mérték.

Eredmények

A legsúlyosabb fokozatú prevalens csigolyatöréssel rendelkező nők esetében az újabb csigolyatörés 3 év elteltével felmért gyakorisága (38,1%) szignifikánsan nagyobb volt, mint a csigolyatörést korábban el nem szenvedett, illetve csupán enyhe vagy középsúlyos prevalens csigolyatörést elszenvedettek esetében. A prevalens csigolyatörés nélküli nők csoportjában alacsony volt az új csigolyatörések gyakorisága (4,3%), illetve ezek kb. fele (2,1%) enyhe fokú volt. Ezzel szemben, a kezelés elkezdéséig súlyos csigolyatörést elszenvedett nők 38,1%-a szenvedett el új csigolyatörést a vizsgálat 3 éve alatt és ezek vagy közép-súlyosak (17,3%) vagy súlyosak (15,5%) voltak. A 3 vagy több prevalens csigolyatörést elszenvedett nők 36,2%-án következett be új csigolyatörés 3 év alatt; ez a gyakoriság szignifikánsan nagyobb volt, mint a kezelés elkezdéséig 0, 1, vagy 2 törést elszenvedett nők esetében.

Az új csigolyatörések 3 éves kezelés után felmért gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt a kezelés előtt legalacsonyabb T-score ($< -3,0$) alcsoportban, mint a többi BMD T-score érték alcsoportokban.

Az új non-vertebrális törések kockázata a prevalens csigolyatörést mutató nők csoportjában szignifikánsan nagyobb (13,8%) volt, mint a korábban csigolyatörést nem szenvedett, illetve csupán enyhe vagy közép súlyos csigolyatöréssel rendelkező nők körében (5,5%, 7,2%, és 7,7%; $p < 0,05$). A lumbális csigolyák vagy a combnyak kezelés előtti BMD T-score értékétől független volt az új non-vertebrális törések gyakorisága.

Logisztikus regresszióval erősítették meg, hogy az osteoporosis mely rizikófaktora jelzik leghívebben az új csigolya-, illetve non-vertebrális törések 3 év múlva várható kockázatát. Ez figyelembe vette a betegek életkorát és a menopauza óta eltelt évek számát is. Csak a prevalens csigolyatörés(ek) súlyosságának predikciós értéke maradt szignifikáns ($p = 0,0002$).

A raloxifen hatása a töréskockázatra

A kezelés kezdetén súlyos csigolyatöréssel rendelkező nők képviselték a legkedvezőtlenebb rizikóstatuszú alcsoportot ($n = 614$). A raloxifen (60 mg/nap vagy 120 mg/nap) kezelés újabb törések kockázatára kifejtett hatását ebben az alcsoportban értékelték. A placebo-készítményt szedő nők 38,1%-a, a 60 mg/nap raloxifennel kezelték 28,1%-a, a 120 mg/nap raloxifennel kezelték 25,1%-a szenvedett el új csigolyatörést.

A raloxifen (60 mg/nap, illetve 120 mg/nap) szignifikánsan, 26%-kal, illetve 34%-kal mérsékelte az újabb csigolyatörések 3 éves kezelés után felmért kockázatát. Egyetlen új csigolyatörés megelőzésének érdekében 3 éven keresztül kezelendő, korábban súlyos csigolyatörést már elszenvedett nők száma (NNT) 60 mg/nap raloxifen adása esetén 10 beteg, 120 mg/nap raloxifennel végzett kezelés esetén 8 beteg volt.

A placebo-csoportban 31 nő (15,8%) szenvedett el új non-vertebrális törést, míg ugyanez a 60 mg/nap raloxifennel kezelt csoportban 26 nő (13,2%) fordult elő (statistikailag nem szignifikáns). Három éves kezelés után a placebo csoportban 27 nő (13,8%), a 60 mg/nap raloxifennel kezelt csoportban 16 nő (8,1%), míg a 120 mg/nap raloxifennel kezelt 15 nő (6,8%) szenvedett el új non-vertebrális törést a legfontosabb 6 lokalizációban (kulcsont, felkarcsont, csukló, medence, csípőtájék, lábcsontok). A raloxifen kezelés szignifikánsan csökkentette az említett 6 lokalizációban az új non-vertebrális csigolyatörések kockázatát, a 60 mg/nap dózisú kezelés 47%-kal, a 120 mg/nap dózisú 52%-kal. Egyetlen új non-vertebrális csonttörés kivédésének érdekében 3 éven keresztül kezelendő, súlyos prevalens csigolyatöréssel rendelkező nők száma (NNT) 60 mg/nap raloxifen adása esetén 18 beteg, 120 mg/nap alkalmazásakor 14 beteg volt.

Megbeszélés

Az újabb csigolya-, és non-vertebrális törések kockázata a MORE vizsgálat placebo-csoportjában a vizsgálat kezdetén súlyos fokozatú csigolyatörést mutató alcsoportban volt a

legnagyobb. A prevalens csigolyatörések száma, valamint a kezelés elkezdésekor mért lumbális gerinc, illetve femur BMD T-score úgyszintén előre jelezte az újabb csigolyatörések bekövetkezésének kockázatát. Logisztikus regresszióval is alátámasztották a prevalens csigolyatörések és a kezelés előtti csontsűrűség predikciós értékét.

Ezzel szemben, a prevalens csigolyatörések száma, vagy a kezelés előtti csontsűrűség és az újabb non-vertebrális törések kockázata között kevésbé volt egyértelmű az összefüggés. A prevalens törés súlyossága volt az egyetlen, az új non-vertebrális törések kockázatát szignifikáns mértékben tükröző predikciós tényező.

A prevalens törés súlyossága megbízhatóbban jelezte előre a későbbi, non-vertebrális törések kockázatát, mint akár a kezelés előtti BMD, akár a prevalens csigolyatörések ténye, akár ezek száma. A csigolyatörések súlyossága a csontsűrűségnél és a prevalens törések számánál minden bizonnyal hívebben tükrözi a csontszerkezet csontszilárdság-csökkenést eredményező károsodását. Ráadásul, mivel a prevalens csigolyatörések legsúlyosabb válfajában mind a kéregállomány, mind a szivacsos csontállomány károsodása fennáll, a csigolyatörés súlyossága a non-vertebrális törések kockázatát is előre jelezheti, hiszen ezek corticalis és trabecularis állományt egyaránt tartalmazó csontvázrégiókban következnek be.

A kezelés elkezdésének időpontjában súlyos csigolyatöréssel rendelkező nők kis létszámú alcsoportjában a raloxifen 60 mg/nap, illetve 120 mg/nap dózisban adva 3 év alatt szignifikáns mértékben csökkentette az újonnan bekövetkező csigolya- és non-vertebrális törések kockázatát. Bár a non-vertebrális törések bekövetkezésében a csontok törékenysége és az elesések egyaránt szerepet játszanak, a kizárólag a csontozatra ható csontreszorpciógátlók mégis hatásosaknak bizonyulnak az osteoporosisban szenvedő betegekben. Feltételezhető ugyanis, hogy a csonttörés jelentős kockázata ezekben az esetekben elsősorban a csontok nagymértékben fokozott törékenységevel és nem annyira az elesések veszélyével függ össze. A rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé a biszfoszfonátok és a raloxifen non-vertebrális töréseket megelőző hatékonyságának közvetlen összehasonlítását, és nincs rá adat, hogy a raloxifen a biszfoszfonátok alternatívája lehetne a non-vertebrális (legfőképpen a csípőtáji) törések kockázatának mérséklésében.

Összefoglalás és következtetések

A kezelés elkezdéséig elszenvedett csigolyatörések súlyossága bizonyult az újonnan létrejövő vertebrális és non-vertebrális törések kockázatát leghívebben tükröző független predikciós tényezőnek. A korábbi törések az alacsony csontsűrűségnél erőteljesebb predikciós tényezőnek bizonyultak. A súlyos prevalens csigolyatörések a csontszerkezet jelentős, klinikai beavatkozást igénylő romlását tükrözik. A kezelés kezdetén súlyos csigolyatöréssel rendelkező nők alcsoportjában a raloxifen egyaránt csökkentette az új csigolya- és non-vertebrális csonttörések kockázatát.