

Abszolút kockázatcsökkenés osteoporosisban: a kezelés hatékonyságának értékelése a kezelendő betegek száma (NNT) alapján

Ringe J. D., Doherty J. G. *Rheumatol. Int.* 2009. december

Az osteoporosis jellemzője a csonttömeg csökkenése – ez a csontszilárdság csökkenéséhez és a csonttörés kockázatának fokozódásához vezet. A betegség leggyakoribb válfaja a posztmenopauzás osteoporosis. Friss becslések alapján, az ötvenévesnél idősebb európai nők esetében 45% a csukló-, csigolya-, és csípőtáji törés élettartamra vetített kockázata – ám az ilyen jellegű, becsült kockázatok a népesség öregedésével párhuzamosan tovább fokozódnak az elkövetkező években. A posztmenopauzás osteoporosis máris elképesztő mértékben terheli az egészségügyi ellátás költségvetését és a jelenlegi várakozás szerint ezek a terhek 2050-re megkétszereződnek.

A posztmenopauzás osteoporosis ellátásának része az életmód megváltoztatása (az elesések megelőzése céljából), továbbá a kalcium és D-vitamin pótlás is. Ezek a stratégiák azonban csekély hatékonyságúaknak bizonyultak a tényleges töréskockázat csökkentésében, ezért gyógyszeres kezeléssel kell kiegészíteni őket. A csonttörések elhárításában közismerten hatásos antiporotikus szerek jelenleg két csoportba sorolhatók, nevezetesen a csontreszorpciót gátlók (például biszfoszfonátok, raloxifen) és a csontképződést fokozó szerek (például teriparatid, stroncium-ranelát) csoportjaiba. E gyógyszerek mindegyike bizonyítottan hatásos csigolyatörések, illetve némelyikük csípőtáji törések ellen is.

Az osteoporosis elleni gyógyszerek összehasonlításának alapja napjainkban rendszerint a csonttörés relatív kockázatának csökkenése (RRR), ami általában a szövődményráta placebo-kezeléshez képest mutatózó, százalékos csökkenését írja le. Új irodalmi adatok szerint az ilyen összehasonlítások egyes osteoporosis elleni szerek esetében a töréskockázat irreálisan nagymértékű csökkenését mutatják ki és ezért az abszolút töréskockázaton alapuló értékelés valószínűbb lenne.

Ebben a cikkben az Európában jelenleg hozzáférhető osteoporosis elleni szerek abszolút és relatív rizikót csökkentő hatásával foglalkozunk

Abszolút vs. relatív kockázat

A vonatkozó klinikai vizsgálatok leggyakrabban használt mutatója az RRR, ami a kezelt csoportban bekövetkező csonttörés valószínűségét a placebo csoportban bekövetkezőével hasonlítja össze. Háttérként, hogy nem tesz abszolút számértékekben kifejezhető különbséget a kezelés nagy, abszolút, illetve rendkívül csekély hatásai között. Ezzel szemben, az abszolút kockázatcsökkenés (ARR) a meghatározott idő alatt bekövetkező szövődmények gyakorisága közötti számtani különbség. Ezzel összefüggő – és talán könnyebben meghatározható –

mutató az egyetlen szövődmény elhárításához meghatározott időn keresztül kezelendő betegek száma (NNT). Egyszerűen kiszámítható az RRR reciprokaként ($NNT=1/ARR$). Minél kisebb az NNT, annál hatásosabb a kezelés. A 2–3 közötti (egyhez közelítő) NNT érték rendkívül hatásos terápia jele.

Az NNT előnye az RRR-tal szemben az, hogy egyetlen számértékkel fejezi ki a kezelés híján érvényesülő kockázatot, illetve az utóbbi kezeléssel elérhető csökkenését. Arról is tájékoztatja az orvosokat, hogy mekkora erőfeszítés szükséges egyetlen szövődmény elhárításához a kezelés teljes mellőzéséhez képest, továbbá jobb összehasonlítást tesz lehetővé más gyógymódokkal. Az európai törzskönyvező hatóságok az NNT meghatározását releváns és egyszerűen alkalmazható módszerként ismerik el. A reszponder-analízis (vagyis az ARR és az NNT meghatározása) révén lehetővé válhat a mindennapi gyakorlatban hasznosítható iránymutatásokat megfogalmazni a klinikai vizsgálatok eredményei alapján. Azonos elsődleges vizsgálati végpont és kezelési időtartam esetén összevethető az osteoporosis különböző gyógymódjainak NNT és ARR értékei és ezáltal jobban felmérhető fel a kezelés hatása, mint az RRR meghatározásával.

Csontreszorpció-gátlók ARR és NNT értékei

Csigolyatörések megelőzése

Az alendronát alapvető, csigolyatöréssel kapcsolatos adatairól a FIT (Fracture Intervention Trial) kutatócsoportja számolt be 1996-ban 55–85 éves, legalább egy prevalens csigolyatörést elszenvedett, posztmenopauzás nők szerepeltek, akik femurnyak BMD T-pontszáma $-2,1$ alatt volt. A FIT placebo csoportjában 15%, az alendronáttal kezelt csoportban 8% volt a csigolyatörés gyakorisága. Ily módon, a 3 éven keresztül, 10 mg/nap dózisban adagolt alendronát placebohoz viszonyított ARR értéke 7%, vagyis $NNT=15$.

A BONE vizsgálat 2946 osteoporotikus, posztmenopauzás nőt értékelte az úgyszintén biszfoszfonát ibandronátot. A vizsgálat 55–80 éves résztvevői korábban már elszenvedtek legalább egy csigolyatörést, lumbális csigolyák T-pontszáma átlagosan $-2,8$ volt. Három év alatt a szájon át adott 2,5 mg/nap ibandronáttal kezelt csoportban 4,7%, míg a placebo csoportban 9,6% volt a csigolyatörés gyakorisága ($p=0,0001$), vagyis az $NNT=21$ volt.

A risedronátot a VERT-NA (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy – North America) vizsgálat értékelte hasonló, 85 évesnél fiatalabb, legalább egy csigolyatörést már elszenvedett betegeken, akik lumbális csigolyái-

nak T-pontszáma átlagosan $-2,4$ volt. A csigolyatörés gyakorisága 3 év alatt 16,3% volt a placebo és 11,3% a risedronát csoportban ($p=0,003$). A három éves 5 mg/nap dózisú risedronát kezelés során a csigolyatörés abszolút kockázatának csökkenése (ARR) 5,0% volt a placebohoz képest, vagyis az $NNT=20$ volt.

A biszfoszfonátokat jelenleg hosszabb hatástartamú formulában rendelik, ily módon elegendő hetente, havonta, sőt akár évente adagolni őket. Egyetlen, meghatározó jelentőségű vizsgálatot végeztek: ez a zolendronátot értékelő HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) vizsgálat. A HORIZON vizsgálatba olyan 65–89 éves, osteoporotikus nőket választottak be, akik femurnyak T-pontszáma $-2,5$ alatt volt és korábban legfeljebb egy – illetve $<-1,5$ pontszám esetén egynél több – prevalens csigolyatörést szenvedtek el. A zolendronáttal, illetve placebóval 3 éven keresztül csoportok szövődményrátái között jelentős volt a különbség (3,3% vs. 10,9%). A reszponder-analízis alapján az ARR 7,6%, míg az $NNT=14$ – ami hasonló a többi biszfoszfonátéhoz.

A szelektív ösztrogén-receptor modulátor (SERM) raloxifen csonttörés elleni hatékonyságát a MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat értékelte 80 év alatti posztmenopauzás, osteoporotikus nőknél. A MORE legalább egy, prevalens csigolyatörést már elszenvedett résztvevőin a 60 mg/nap dózisú raloxifen kezelés hatására 3 év alatt a placebo kezeléshez képest csökkent a csonttörések gyakorisága (14,7%, illetve 21,2%). Ezen adatok alapján, 60 mg/nap raloxifen kezelés esetén az ARR 6,5% és $NNT=16$.

Csipőtáji törések megelőzése

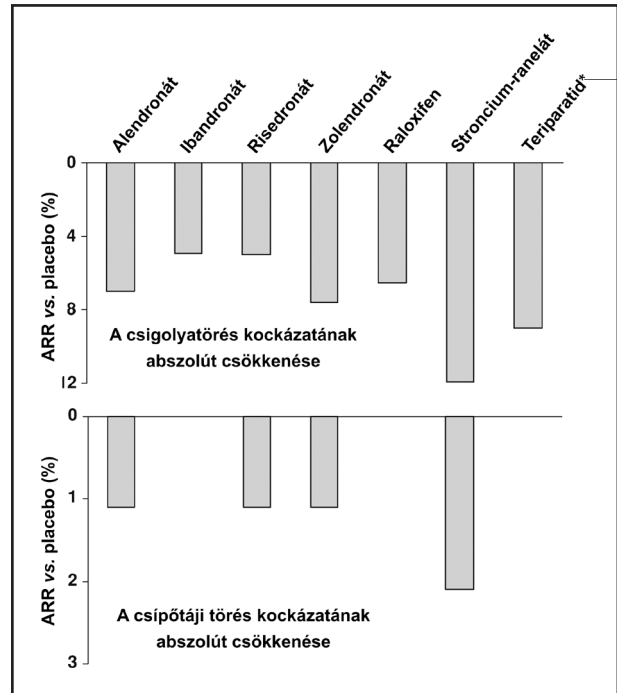
Három, csontreszorpció-gátlókat (mind biszfoszfonát) értékelő, meghatározó vizsgálat adott meg NNT értékeket. A FIT vizsgálat során 55–81 éves, legalább egy prevalens csigolyatörést már elszenvedett, $-2,1$ -nél kisebb femurnyak T-pontszámú posztmenopauzás, osteoporotikus nőknél bekövetkezett csipőtáji törések gyakoriságáról számoltak be. Ez a 3 éven keresztül 10 mg/nap alendronáttal kezelt csoportban 1,0%, míg a placebo csoportban 2,1% volt. A tetemes, 52%-os RRR-t az 1,1%-os ARR értékkel együtt kell figyelembe venni; a csipőtáji törés elhárítását tekintve az $NNT=91$ volt.

Ugyanezeket az ARR (1,1%) és NNT értékeket találták a risedronátot és a zolendronátot 3 éven keresztül értékelő HIP és a HORIZON vizsgálatokban is.

Csontképző szerek ARR és NNT értékei

Csigolyatörések megelőzése

A stroncium-ranelátról és a teriparatidról állnak rendelkezésre meghatározó vizsgálatokból származó, reszponder analízisre alkalmas adatok. A stroncium-ranelát csigolyatörés elleni hatékonyságát a SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) értékelte. A vizsgálat résztvevői 50 év feletti, kórismézett posztmenopauzás osteopo-



1. ábra: Posztmenopauzás, osteoporotikus nők 3 éves kezelése során különféle osteoporosis elleni gyógyszerekkel a placebohoz képest a csigolyatörések (fent) és a csipőtáji törések (lent) esetében elért abszolút rizikócsökkenés (ARR).

* Az értékelés időtartama 18–21 hónap. Az ibandronát, a raloxifen, és a teriparatid esetében nem állnak rendelkezésre csipőtáji törésekre vonatkozó adatok.

rosiban szenvedő (legalább egy prevalens csigolyatörést már elszenvedett, $-2,8$ femurnyak és $-3,5$ lumbális csigolya T-pontszámú) nők voltak. A 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelt csoportban a csigolyatörés gyakorisága 20,9%, míg a placebo csoportban 32,8% volt. Mindezek alapján az ARR 11,9%, az $NNT=9$.

A teriparatid meghatározó jelentőségű, randomizált, kettősvak, III-as fázisú vizsgálat időtartama középértékben 21 hónap volt. Ezt a vizsgálatot 50 évesnél idősebb, legalább egy prevalens csigolyatörést már elszenvedett, -1 femurnyak vagy lumbális csigolya T-pontszámú betegek végezték el. A csigolyatörés gyakorisága a 20 µg/nap teriparatiddal kezelt csoportban 5,0%, a placebo csoportban 14% volt 21 hónap alatt. Ily módon az ARR 9%, az $NNT=12$.

Csipőtáji törések megelőzése

Egyetlen meghatározó jelentőségű vizsgálat értékelte a stroncium-ranelát perifériás csonttöréseket megelőző hatását. A TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis) vizsgálatban 74 éves vagy idősebb, >24 femurnyak T-pontszámú, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők vettek részt. A 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelt betegek csoportjában 4,3%, míg a placebo csoportban 6,4% volt a csipőtáji törés gyakorisága – ennél fogva az ARR 2,1% volt. Az egyetlen csipőtáji törés elhárításához 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelendő betegek száma (NNT) tehát 48 volt.

Megbeszélés

Az NNT alkalmazását a kezelés csonttörés elleni hatékonyságának megítélésére nemzetközi iránymutatások támogatják. Ez a mutató a klinikai vizsgálatok meglehetősen összetett eredményeit egyetlen, jól értelmezhető számértékre fordítja le. Ily módon összehasonlítható, hogy mekkora erőfeszítéssel előzhető meg ugyanaz a szövődmény hasonló jellegű, azonban különböző terápiákban részesülő populációkban. A Szerzők által összegyűjtött adatok III-as fázisú, 3 év időtartamú, posztmenopauzás osteoporosis kezelésére szolgáló Európában jelenleg hozzáférhető szerekre vonatkoznak és egyszerűsítik az egyes szerek csonttörés elleni hatékonyságának összehasonlítását.

Az osteoporosis hosszabb távú, 5 éves kezelésére vonatkozó NNT értékeket ezidáig csak a stroncium-ranelát kezelés hatékonyságának értékelésében végezték el. A TROPOS vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgálat kezdetekor $-2,4$ alatti lumbális és femurnyak T-pontszámú, osteoporotikus nők 5 éves, 2 g/nap dózisú stroncium ranelát kezelésével elért NNT 21 volt az új osteoporotikus csonttörések megelőzésében, mégpedig lokalizációtól függetlenül – vagyis a csigolya vagy non-vertebrális fracturák elhárításában egyaránt. Ez a vizsgálat bebizonyította, hogy a stroncium-ranelát hatásos osteoporosis elleni szer, mellyel 5 éves nyomon követés tanúsága szerint is megelőzhető a csigolya és a non-vertebrális (többek között csípőtáji) törések.

A csonttörés-elleni hatékonyságot befolyásoló, további tényező a betegek kezelés során tanúsított kitarása. Csekély kitarás esetén nagymértékben megnőhet a valamely kimenetel elhárításához szükséges NNT érték. A betegek terápiás együttműködésének fokozása érdekében fontos a számukra elfogadható gyógyszereket választani.

Az összes, jelenleg hozzáférhető osteoporosis elleni gyógyszer NNT értéke elfogadható hatékonyságot tükröz a csigolyatörések megelőzésében és a tartománya 9-től (stroncium-ranelát 2 g/nap 3 éven keresztül) 21-ig terjed (ibandronát 2,5 mg/nap). A csípőtáji törések megelőzése során kimutatott NNT értékek nagyobbak – amint arra az ezeket a betegeket fenyegető nagyobb kockázat alapján számítani lehetett, tartományuk 48-tól (stroncium-ranelát 2 g/nap) 91-ig terjed (biszfoszfonátok).

Az osteoporosis gyógyszeres kezelésével megelőzhető a csonttörések, azonban az osteoporosis elleni készítmények csoportja az NNT alapján ítélve nem telje-

sen homogén. A cikk adatai azt bizonyítják, hogy a stroncium-ranelát NNT értékei a legalacsonyabbak, mind a csigolya-, mind a csípőtáji törés megelőzésében.

Összefoglalás

Az antiporotikus kezelések hatásait a csonttörés relatív kockázatának csökkenése alapján összehasonlítva, egyes szerek esetében irreálisan eltúlzott lehet a töréskockázat mérséklődése. A töréskockázat abszolút csökkenésén (ARR= meghatározott idő alatt kezelés mellett, illetve annak hiányában bekövetkező szövődmény gyakorisága) alapuló reszponder-analízis és az ezzel összefüggő NNT (egyetlen szövődmény elhárításához meghatározott időn keresztül kezelendő betegek száma) megbízhatóbb paramétereknek bizonyulhatnak. Az egyetlen csigolyatörés elhárításához szükséges NNT érték 3 éves kezelést alapul véve a stroncium-ranelát esetében 9, az ibandronát esetében 21. A csípőtáji törés esetében (azonos időtartamra) a stroncium-ranelát NNT értéke 48, míg három biszfoszfonáté 91. A csigolya-, illetve a csípőtáji törések megelőzésében a csontképző hatású stroncium-ranelát NNT értéke a legalacsonyabb.

Függelék

Szövődményráta – Valamely szövődményt (például csigolyatörést) meghatározott idő alatt elszenvedő betegek száma, a teljes populáció létszámának részarányaként kifejezve.

Relatív rizikócsökkenés (RRR) – Két csoportban bekövetkeztett szövődmények gyakorisága közötti százalékos különbség (például a csigolyatörés gyakoriságának százalékos csökkenése az aktív szerrel kezelt csoportban a placebóval csoporthoz képest), amit általában a kezeletlen (placebo) csoportban észlelt szövődményráta részarányaként fejeznek ki.

Abszolút rizikócsökkenés (ARR) – Két csoportban bekövetkeztett szövődmények gyakorisága közötti szám-tani különbség (például az aktív szerrel, illetve placebóval kezelt betegek által elszenvedett csigolyatörés gyakoriságának különbsége).

Kezelendő betegek száma (NNT) – Azon betegek száma, akiket egyetlen szövődmény (például csigolyatörés) bekövetkezésének megelőzéséhez meghatározott időn keresztül kezelni szükséges; az ARR reciproka ($NNT = 1/ARR$).

Forgács Sándor dr.