

EULAR 2003

Szimposium az osteoporosis kutatás legújabb eredményeiről

Lisszabon, 2003. június

A világ majd minden országából összegyűlt vendégek zárt ülésen ismerkedtek meg a csontanyagcsere kutatások legújabb eredményeivel.

P. Geusens (Belgium) „Gyakran fel nem ismert betegség – az osteoporosis paradoxon.” címmel tartott előadást.

Az ötvenéves nők fele szenved el osteoporoticus csonttörést, melyek közül a csípőtáji törések járnak a legsúlyosabb következményekkel. Csupán 1990-ben 1,7 millió csípőtáji törést regisztráltak szerte a világon. Még fontosabb, hogy a Föld lakosságának elöregedésével 2025-re ez a szám várhatóan 4 millióra nő. A csípőtáji törés miatt kórházban kezelt betegek fele nem nyeri vissza a sérülés előtti funkcióképességét és 20%-uk egy éven belül elhalálozik. Ráadásul, világszerte több tízmilliárd dollárba kerül az osteoporoticus csonttörések gyógykezelésének összköltsége.

Az elmúlt évtizedben jelentősen előrehaladt az új diagnosztikai eszközök, a csont képződésének vizsgálatára szolgáló laboratóriumi tesztek és az osteoporosis kezelésére alkalmas gyógyszerek fejlesztése. Mindezek ellenére az osteoporosis egyre súlyosabb, világméretű népegészségügyi problémává válik. Több európai ország statisztikái szerint az idős korú nőket azonos mértékben tizedeli a stroke és a csípőtáji csonttörés. A kórházi ápolás időtartama osteoporoticus betegek kezelésekor hosszabb, mint idült obstruktív tüdőbetegségben szenvedők, strokeos, szívrohamot elszenvedett, vagy emlőrákos betegek ellátásakor. Sőt mi több, a csípőtáji csonttörés okozta halálozás kockázata nők esetében felér az emlőrákos halálozásával és meghaladja az endometrium carcinomás halálozását.

Manapság már rendelkezünk az osteoporoticus csonttörések megelőzésére alkalmas, hatékony és jól tolerálható gyógyszerekkel. A kezelés elkezdése előtt azonban előbb kórismézni kell a betegséget, a csontsűrűség mérésével. DEXA technikával pontos diagnózis állítható fel; a csonttörés kockázata ultrahangos eljárásokkal is felmérhető. Mit sem ér a bevált diagnosztikai technológia, ha az európai országok jelentős hányadában nem használják ki az osteodenzitometriás vizsgálati kapacitást. Ennek többek között az az oka, hogy egyes régiókban nehezen hozzáférhető a csontsűrűség-mérés, aminek a költségeit számos országban csak korlátozottan téríti meg az egészségbiztosító. Ez a szerencsétlen helyzet is hozzájárul ahhoz, hogy az osteoporosis gyakran felismeretlen marad és Európa szerte nagy számban okoz fájdalmas és a beteget megnyomorító csonttöréseket.

Az osteoporoticus csonttörések maximális hatékonyságú megelőzése csak akkor válhat valósággá, ha az orvosok, a nőlakosság és a népegészségügyi döntéseket meghozó politikusok mind kiemelten fontos feladatuknak tekintik az osteoporosis megelőzését, kórismézését és kezelését.

M. Hochberg (Baltimore, USA): Újabb ismeretek a Fosamax-ról: fejlődés a kezelés és hosszú távú gondozás terén címmel tartott előadást.

Mind a csigolya-, mind a csípőtáji töréseknek velejárója a fokozott mortalitás és a csökkent életminőség. Az életkor előrehaladtával mindkét, említett két törésfajta gyakorisága nagymértékben nő.

Az osteoporosis kezelésére kifejlesztett új gyógyszerek megjelenése tovább bonyolította a klinikai döntéshozatal szövevényét. A klinikusoknak a legfrissebb és legáltalánosabb érvényű tudományos bizonyítékok alapján kell kiválasztaniuk ezek közül a legmegfelelőbbet. Az ORAG (Osteoporosis Research Advisory Group) felülmúlhatatlan módszeres áttekintéseket és metaanalíziseket végzett, hogy objektívan összegezze a rendelkezésre álló adatokat a gyakorló orvosok számára.

A testület célja az volt, hogy az adatok összevont elemzésével a lehető legpontosabban felbecsülje a kezelés csigolya- és az nonvertebrális törések kockázatára, valamint a csontsűrűségekre kifejtett hatásait. A módszeres áttekintésbe kizárólag randomizált-kontrollos vizsgálatokat (RCT) vontak be és négyféle, a megállapítások hitelességét potenciálisan befolyásoló ismérv alapján értékelték a vizsgálatok felépítését. A terápiás hatás észlelt nagyságrendjét ugyanis többek között a résztvevők lemorzsolódása befolyásolhatja. Ennek mértéke és további, fontos szempontok (pl. a vak feltételek teljessége, szakszerű randomizálás) alapján az alendronát hatásait tanulmányozó vizsgálatok bizonyultak a leghitelesebbeknek.

Az alendronát, a risedronát és a raloxifen csigolya- és az nonvertebrális törések kockázatára kifejtett hatását hasonlították össze. Mindhárom gyógyszer szignifikáns mértékben (mindegyikre vonatkozóan $p < 0,01$) csökkentette a csigolyatörés összegezett kockázatát. A non-vertebrális törések esetében azonban csak az alendronát és a risedronát hatása bizonyult szignifikánsnak ($p < 0,01$): az eredmények összevont elemzése alapján előbbi 49%-kal, az utóbbi 27%-kal mérsékelte a kockázatot.

Több vizsgálat összevont eredményeit meta-analízissel elemezve pontosan mérhető a különböző betegcsoportok

kon elért terápiás hatás, illetve megítélhető, hogy ez következetesen érvényesül-e. Miután meggyőződünk valamely gyógyszer hatékonyságáról, következő lépésként más szerekkel kell összevetni, lehetőleg aktív kontrollal összehasonlító vizsgálat keretében. Ha a csonttörés bekövetkezését tűznénk ki a vizsgálat végpontjaként, akkor kezelhetetlenül nagy vizsgálati populációt kellene toborozni – ezért a kezelés hatékonyságát helyettesítő paraméterek (csontsűrűség és biokémiai markerek) alapján ítélik meg.

Egy 3 hónap időtartamú, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat és annak további 9 hónapos, úgyszintén kettősvak feltételek között lebonyolított kiterjesztése a hetente 1×70 mg dózisban adagolt alendronát és 5 mg/nap risedronát hatásait hasonlította össze. A két gyógyszer csontsűrűsége és a csontanyagcsere biokémiai markereire kifejtett hatásait osteoporosisban szenvedő, postmenopauzás nőbetegeken értékelték. A kezelés első 3 hónapjában az alendronáttal kezelt betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt az I-es típusú collagen N-telopeptidjének (NTx) vizeletben ürülő átlagos csökkenése ($p < 0,001$). Ezen kívül, az alendronáttal kezelt betegek csontsűrűségének átlagos növekedése is szignifikánsan nagyobb volt a risedronátot szedőkénél. Ez a különbség már 6 havi kezelés után megmutatkozott és a vizsgálat 12 hónapja alatt mindvégig fennmaradt az összes értékelt csontvázrégióban (lumbális gerinc, teljes csípőtájék, illetve trochanter – $p < 0,001$, valamint femurnyak – $p < 0,05$). Mind az alendronát, mind a risedronát a placebo-kezeléshez hasonló mértékben volt tolerálható.

Két 12 hónap időtartamú, randomizált, multicentrikus, kettősvak, aktív kontrollal vizsgálat során úgyszintén a csontsűrűség és a csontanyagcsere ütemét tükröző markerek voltak a kezelés hatékonyságának mutatói. A vizsgálatok osteoporosisban szenvedő résztvevőin 1×70 mg/hét alendronát és 60 mg/nap raloxifen hatékonyságát és tolerálhatóságát értékelték 6, illetve 12 havi kezelés után. Mind a két vizsgálat eredményei egybehangzóan tükrözik, hogy alendronát hatására már 6 havi kezelés után szignifikánsan nagyobb volt a csontsűrűség növekedése a lumbális csigolyák és a teljes csípőtáji csont régió esetében. Tizenkét havi kezelés után a gerincoszlop, a teljes csípőtáji régió és a trochanter csontsűrűségében

mutatkozott szignifikáns ($p < 0,001$) különbség az alendronát javára. Mindkét vizsgálat állandó vagy növekvő lumbális csontsűrűségű résztvevői között szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb volt az alendronáttal kezelttek részaránya. Hasonlóképpen, az alendronát mind a két vizsgálat résztvevőin a raloxifennél nagyobb mértékben ($p < 0,001$) csökkentette a csontanyagcsere ütemét. A két gyógyszer tolerálhatósága hasonló volt.

Ezeket, a különböző szerek hatásait közvetlenül összehasonlító tanulmányokon kívül a postmenopauzás osteoporosisban szenvedőkön elvégzett hosszú távú vizsgálatok közül a legnagyobb szabású is bebizonyította az alendronát hatékonyságát és biztonságosságát. Az egy évtizeden keresztül 10 mg/nap dózisban adagolt alendronát hatására 13,8%-kal nőtt a lumbális csigolyák, 7,4%-kal a teljes csípőtáji régió, 5,3%-kal a femurnyak, 10,8%-kal a trochanter, és 2,6%-kal a teljes csontváz csontsűrűsége. A növekedés a lumbális csigolyák esetében a kezelés 10 éve alatt folyamatos volt; a csípő és a teljes csontváz csontsűrűsége 5 év után tetőzött és az elért értéken stabilizálódott. Az alendronáttal kezelt csoportban a biokémiai markerek szintjei már a kezelés első 6 hónapjában 50-75%-kal – a premenopauzás tartományba – csökkentek és a 10 éves kezelés ideje alatt mindvégig ezen a szinten maradtak.

A 10 mg/nap alendronáttal kezelt betegek szenvedtek el a legkevesebb csonttörést, illetve az ő testmagasságuk csökkent a legkisebb mértékben a 10 éves kezelés során. A kezelés mellékhatásaként regisztrált non-vertebrális törések 3. év végén felmért gyakorisága a vizsgálat hátralévő szakaszában már kevésbé változott. A kezelés tolerálhatósága hasonló volt a különböző (kezeletlen, illetve kezelt) csoportokban.

Összegezve mindezt, a klinikai vizsgálatok során több mint 20.000 beteget kezelték folyamatosan legfeljebb 10 éven keresztül, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett 10 millió beteg-életévnyi tapasztalatot szereztek. Mindezek tanúsága szerint az alendronát rendkívül hatékonyan és tartósan csökkenti a csonttörés kockázatát és hosszú távon is jól tolerálható gyógyszer. Az alendronát csontsűrűsége és biokémiai markerekre kifejtett hatásai számottevően felülmúlják a risedronát és a raloxifen hasonló aktivitását.