

KITEKINTÉS

A risedronát hosszú távú hatékonysága 5 éves, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat tapasztalatai alapján

O. H. Sorensen, G. M. Crawford, H. Mulder, et al. Bone 2003. 32: 120-126.

Postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőket 3 éven keresztül risedronáttal (pyridinyl-bisphosphonáttal) kezelve akár 49%-kal csökkenthető az újabb csigolyatörések és akár 39%-kal a non-vertebrális csonttörések kockázata. A femurnyak alacsony ásványi anyag sűrűsége (BMD) és korábbi csigolyatörés alapján előrehaladott osteoporosisban szenvedő nők esetében a risedronát 60%-kal mérsékli a csípőtáji csonttörés kockázatát. A közelmúltban az is bebizonyosodott, hogy alacsony csontsűrűségű, azonban csigolyatörést még nem szenvedett betegek kezelésére adva az első csigolyatörés bekövetkezésének megelőzésére is beválik.

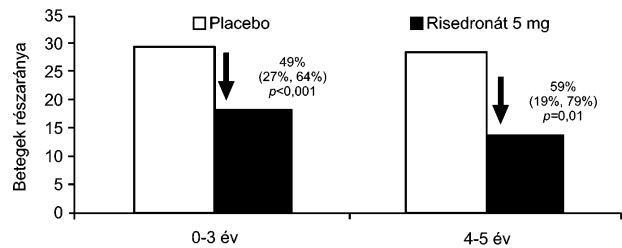
A szerzők a 3 évesre tervezett VERT nemzetközi vizsgálatot további 2 évvel meghosszabbították, vagyis összesen 5 éven keresztül értékelték a kezelés hatásait.

A vizsgálatban legalább 5 éve postmenopauzás, legfeljebb 85 esztendő, és a vizsgálat kezdetéig legalább 2 csigolyatörést elszenvedett nők vehettek részt. A nőbetegek továbbra is az eredeti besorolásuknak megfelelő kezelésben (placebo-készítmény vagy 5 mg/nap risedronát) részesültek. A vak feltételeket mindvégig fenntartották, a betegek és a vizsgálókra vonatkozóan egyaránt. Az eredeti vizsgálati protokollnak megfelelően, minden résztvevő 1000 mg/nap kalciumot is kapott. Ezen kívül, 500 NE/nap D-vitamint is adtak, ha a vizsgálat elkezdése előtt alacsony volt a 25-OH-D-vitamin szérumszintje.

A csigolyatörések kórismézése érdekében évente készítették röntgenfelvételeket. Szemikvantitatív módszerekkel értékelték a felvételeket, majd a leleteket radiológus szakértő véleményezte. Meghatározták az összes résztvevő lumbális csigolyáinak és a proximális femur szakaszának ásványi anyag sűrűségét Mérték a szérumszintet a csontspecifikus alkalikus foszfatase aktivitását és az I. típusú collagen N-telopeptidjének szintjét A mellékhatásokról részletes adatokat gyűjtöttek.

Eredmények

A 3 éves VERT-MN vizsgálatot befejezett 292 nőbeteg közül 265 (91%) vállalkozott arra, hogy a kiterjesztésben is részt vesz; 130-an a placebo-csoportba, 135-en az 5 mg/nap risedronáttal kezelt csoportba kerültek. A 2 éves kiterjesztést 220 nőbeteg (83%) fejezte be értékelhetően A placebo-, ill. a risedronát-csoportban nagyjából



Risedronát kezelés hatására a csigolyatörések kockázata 3 év alatt 49%-kal, 5 év alatt 59%-kal csökkent

azonos volt az egy főre jutó csigolyatörések átlaga (4,3 vs. 4,5).

Csonttörések. A vizsgálat 2 éves kiterjesztése során a placebo-csoportban 29 (28,2%), a risedronát-csoportban 15 (13,8%) nőbeteg szenvedett el újabb csigolyatörést. Ez idő alatt a risedronát-kezelés hatására 59%-kal (95%-os megbízhatósági intervallum 19-79%; $p=0,01$) csökkent az újabb csigolyatörés kockázata.

A placebo-csoport tagjainak 8,5%-a ($n=11$), míg a risedronát-csoport betegeinek 5,2%-a ($n=7$) szenvedett el osteoporotikus, non-vertebrális törést a 2 éves kiterjesztés ideje alatt. A felkartörés volt a leggyakoribb, ez a placebo-csoportban 6 betegen (4,6%), a risedronát-csoportban 3 betegen (2,2%) következett be. Csípőtáji törés egyik csoportban sem fordult elő a kiterjesztés ideje alatt. A bekövetkezett események alacsony száma miatt a non-vertebrális törések relatív kockázatának a risedronát csoportban észlelt csökkenése (41%; 95%-os megbízhatósági intervallum: -57-78%) nem különbözött szignifikánsan a placebo-csoportban észlelttől.

Csontsűrűség. Az 5 éves risedronát-kezelés hatására szignifikánsan, a kezelés előtti értékhez képest 9,3%-kal nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége. A risedronát-csoportban mért változás a kezelés előtti értékhez és placebo-csoportban mért csontsűrűséghez képest szignifikáns volt A risedronáttal kezelt betegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége a kezelés utolsó 2 évében – az első 3 évben észlelthez hasonlóan – szignifikánsan nőtt.

A kiterjesztés ideje alatt risedronát csoportban a csípőtáji régió minden mérési helyén a kiterjesztés ideje alatt állandó maradt a csontsűrűség – ugyanakkor 5 év alatt (2,2%-kal, illetve 5,7%-kal) szignifikánsan nőtt a femurnyak és a trochanter BMD-értéke. A placebo csoportban a vizsgálat teljes időtartama alatt kitartóan csökkent a

csontsűrűség; az 5. év végére a femurnyak BMD értéke 4,5%-kal, a trochanteré 7,9%-kal volt alacsonyabb a risedronát-csoportban mértnél.

Csontanyagcsere-markerek. A risedronát hatására rövid idő alatt és szignifikáns mértékben – 3 hónapos kezelés után kb. 50%-kal – csökkent a csontreszorpció üteme. Ez a csökkenés az 5 éves kezelés ideje alatt mindvégig nagyjából ezen a szinten maradt. A placebo-csoportban is észleltek csekély mértékű csökkenést, ami a kalciumpótlás hatását tükrözi. A risedronát- és placebo-csoport közötti különbség minden összevetés alkalmával szignifikáns volt.

Csontspecifikus alkalikus foszfatase szérumaktivitása szignifikáns mértékben csökkent, a placebo-csoportban átlagosan 6,3%-kal, illetve a risedronát-csoportban 24,5%-kal. Az 5 évig tartó kezelés végén mért enzimaktivitás a placebo-csoportban 15,9%-kal, a risedronát-csoportba 18,4%-kal volt alacsonyabb a kezelés előttinél.

A kezelés biztonságossága. A jelentős mellékhatást panaszoló, illetve a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyó betegek részaránya hasonló volt a két terápiás csoportban. A tápcsatorna felső szakaszán jelentkező mellékhatások gyakorisága sem különbözött lényegesen.

Megbeszélés

A biszfoszfonát-kezelés kedvező hatása akár 5 éven keresztül is folyamatosan érvényesül. A csigolyatörés kockázatának 3 éves kezeléssel elért csökkenése (49%; $p < 0,001$) a további 2 éven keresztül folytatott kezelés ideje alatt is hasonló nagyságrendű aradt (59%; $p = 0,01$). Bár tendenciaszinten a non-vertebrális törések kockázatának csökkenése is a kezelés előnyösségét támasztotta alá, e törések kockázatának csökkenése statisztikailag nem volt szignifikáns. Ennek oka minden bizonnyal a bekövetkezett törések és a vizsgált betegek csekély száma. A csontsűrűség és a csontanyagcsere markereinek változásai úgyszintén azt tükrözik, hogy a kezelés 5 éven keresztül folytatva is hatékony, illetve biztonságos. Tehát a risedronát hatékonysága és a kezelés biztonságossága hosszú távon sem csökken. A placebo-csoportban 5 év alatt – a kalcium és D-vitamin pótlás ellenére is – folyamatosan csökkent a proximális femurszakasz csontsűrűsége. Kalcium és D-vitamin adásával tehát nem akadályozható meg a csontsűrűség csökkenése.

Az osteoporosis kezelése eredendően hosszú távú. Az alendronát és az etidronát hatásait értékelő vizsgálatok során akár 7 éven keresztül is észlelték a BMD tartós növekedését. Megnehezíti azonban a hosszú távú hatékonyság értékelését, hogy ezek során a kontroll-csoport nem

létezett a vizsgálat teljes időtartama alatt.

A csonttörés bekövetkezéséig eltelt idő elemzése kimutatta, hogy a risedronát-kezelés szignifikánsan 50%-kal (95%CI: 30-64%; $p < 0,001$) mérsékli a csigolyatörés és 37%-kal (95%CI: 6-58%; $p = 0,022$) a non-vertebrális csonttörés kockázatát. A két csoport jellemzőinek a kiterjesztés kezdetekor bizonyított hasonlósága (mindenekelőtt a csigolyatörések hasonló prevalenciája) amellel szól, hogy a 2 évvel meghosszabbított értékelés nem torzított a risedronát-kezelés javára.

A kezelés hosszú távú hatékonyságán kívül a risedronát biztonságossága és tolerálhatósága sem romlik.

Összefoglalás

A biszfoszfonátok csonttörésmegelőző hatékonyságának felmérésre csupán korlátozott számú, placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adat áll rendelkezésre. Az 5 éven keresztül folytatott risedronát-kezelés hatásainak tanulmányozása érdekében az osteoporoticus nöbetegek által elszendvedett csigolyatörések gyakoriságát felmérő, placebo-kontrollos 3 év időtartamú vizsgálatot további 2 évvel meghosszabbították. Az eredeti random besorolásuknak megfelelően (a vak vizsgálati feltételek fenntartásával) 5 mg/nap risedronáttal vagy placebo-készítménnyel kezelték a betegeket. A kezelés hatékonyságát a csigolya- és non-vertebrális csonttörések gyakorisága, a csontsűrűség, valamint a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásai alapján ítélték meg. A vizsgálat 2 éves kiterjesztésébe 265 nöbeteget vontak be (placebo-csoport: $n = 130$; 5 mg/nap risedronát: $n = 135$), akik közül 220-an (83%) fejezték be értékelhetően a kezelést. A csonttörések ez idő alatt regisztrált gyakorisága nem különbözött számottevően a kezelés első 3 éves megfigyeléstől. A risedronát-kezelés a 4-5. évben szignifikáns mértékben csökkentette az újabb csigolyatörés gyakoriságát (59%-kal, 95%-os megbízhatósági intervallum: 19-79%; $p = 0,01$). Az első 3 évben 49%-os csökkenést észleltek. A csontanyagcsere markereinek szintjei a kezelés első 3 évében rövid idő alatt és szignifikáns mértékben csökkentek és a 2 éves kiterjesztés ideje alatt is alacsony szinten maradtak. A csigolyák és a csípőtáji régió csontsűrűségének 3 éves risedronát-kezeléssel elért növekedése a 2 éves kiterjesztés ideje alatt is fennmaradt. Az 5 éves kezelés hatására a lumbális csigolyák csontsűrűsége 9,3%-kal nőtt a kezelés előtti értékhez képest ($p < 0,001$). A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a 3 éves risedronát-kezelés csigolyatörés gyakoriságára és csontsűrűségekre kifejtett kedvező hatása a kezelés 2 éves meghosszabbítása esetén is töretlenül