

A risedronát és az alendronát nyelőcső- és gyomornyálkahártyára kifejtett hatásainak endoscopos összehasonlító vizsgálata posztmenopauzás nőkben

F. Lanza, R. Hunt, A. Thomson et al. *Gastroenterology* 2000. 119. 631-638

A bisphosphonátok az osteoporosis hatékony gyógyszerei, ugyanakkor aggodalomra okot adó mellékhatásokat okoznak a tápcsatorna felső szakaszán. A szerzők a pyridinyl bisphosphonát típusú risedronát és a primer aminobisphosphonátok csoportjába tartozó alendronát kezelés során kialakuló gyomorfekély gyakoriságát hasonlították össze. Másodlagos vizsgálati végpontként a nyelőcső és a gastroduodenum nyálkahártyájának endoscopos vizsgálattal felmért károsodását határozták meg.

A bisphosphonátok a csontanyagcsere természetes szabályozójának, a pyrophosphátnak a struktúranalógiái. A különböző bisphosphonátok sajátos farmakológiai tulajdonságait a szénatomhoz kapcsolódó oldalláncon található gyökök határozzák meg. A risedronát és az alendronát jellemzőit tanulmányozták a legkimerítőbben. Mindkét szer szignifikánsan mérsékli a posztmenopauzás nőket fenyegető csonttörés kockázatát. A risedronát már a kezelés első évében csökkenti a csigolyatörés veszélyét.

Betegek és módszerek

A vizsgálati populáció legalább 40 éves, posztmenopauzás nőkből állt. Részvételi feltétel volt a kitűnő egészségi állapot, valamint tápcsatorna felső szakaszának – a kezelés előtti oesophago-gastro-duodendoscopiával (OGD) ellenőrzött – épsége. A vizsgálatban kizárólag nem dohányosok vehettek részt. A vizsgálat idejére megtiltották az alkoholfogyasztást, a vitamin- és ásványianyag-készítmények, az aspirin és más nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) szedését is. Kizáró feltételnek tekintették, ha a kórelőzményben fekélyképződés, vérzés szerepelt. Nem vehettek részt azok a betegek sem, akiket a vizsgálat kezdetét megelőző 4 hónapban bármilyen bisphosphonáttal kezeltek. A bizonyított osteoporosis nem volt részvételi feltétel.

A részvételi feltételeket teljesítő betegeken a vizsgálat első napján (a kezelés előtti állapotot felmérő) OGD-t végeztek. Az ép nyelőcső- és gyomor-nyombél-nyálkahártyájú betegeket random besorolással naponta 5 mg risedronáttal vagy 10 mg alendronáttal (Fosamax tablettá) kezelt csoportok valamelyikébe osztották be. A 10 amerikai és kanadai klinikai központban lebonyolított vizsgálat során az értékelő orvosok nem ismerték a résztvevők terápiás besorolását.

A résztvevőkön 7, illetve 14 napos gyógyszeresedés után ellenőrző vizsgálatot és újabb OGD-t végeztek. Dokumentálták és pontozással értékelték az észlelt nyálkahártya-rendellenességeket.

Eredmények

Az 515 egészséges, posztmenopauzás nőt random válogatással sorolták az 5 mg risedronáttal (n=255) vagy 10 mg alendronáttal (n=260) kezelt csoportba. A terápiás csoportok kezelés előtti jellemzői (demográfiai sajátosságok, dohányzás, alkoholfogyasztás) hasonlóak voltak. Hatvanhét (34 risedronáttal és 33 alendronáttal kezelt) résztvevő nem fejezte be értékelhetően a vizsgálatot.

Endoscopos megfigyelések. A gyomorfekély 2 hetes kezelés ideje alatt regisztrált összegezett gyakorisága a risedronát-csoportban szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb volt, mint az alendronát csoportban. Az utóbbiban 3,8-szor nagyobb volt az esélye, hogy a 14 napos kezelés során gyomorfekély alakul ki. A risedronát-csoportban mind a 8. napon, mind a 15. napon szignifikánsan alacsonyabb volt a gyomorfekély gyakorisága. A gyomorvérzés és gyomornyálkahártya-erosio is ritkábban fordult elő a risedronát csoportban.

Az alendronát-csoport 3 tagján kórisméztek nyelőcsőfekélyt. A risedronátot szedő betegeken nem alakult ki nyelőcsőfekély. A „nyelőcső erosio” leletű résztvevők száma hasonló volt a két csoportban. A nyombélnyálkahártya bevézése és eróziója hasonló gyakorisággal fordult elő a két terápiás csoport tagjain.

A gyomornyálkahártya OGD pontszáma a risedronát-csoportban a 8. és a 15. napon is szignifikánsan alacsonyabbak voltak az alendronáttal kezelt résztvevőkénél. A nyelőcső-nyálkahártya 8. és a 15. napon meghatározott OGD pontszáma hasonló volt a két csoportban.

Mellékhatások. A kezelés ideje alatt a risedronát csoport 85 tagja (33,3%) és 93 alendronátot szedő résztvevő (35,6%) számolt be mellékhatás jelentkezéséről. A risedronát-csoportban kevesebb mellékhatásról számoltak be, mint az alendronát-csoportban (136 vs. 164). A leggyakrabban panaszolt mellékhatások a következők voltak: fejfájás (risedronát 8,2% vs. alendronát 8,5%), hasi fájdalom (5,1% vs. 5,4%) és emésztési panaszok (5,1% vs. 5,0%). A mellékhatások zöme (a risedronát csoportban 63,2%-a, az alendronát-csoportban 69,5%-a) enyhe volt. Súlyos mellékhatásnak 17 reakció minősült (6-et risedronáttal kezelt, 11-et alendronáttal kezelt betegek jelentettek be).

A tápcsatorna felső szakaszára lokalizálódó mellékhatásként hasi, illetve epigastriális fájdalomról, emésztési panaszokról és tápcsatornai rendellenességekről (reflux, regurgitatio) számoltak be a résztvevők. A risedronátot szedők 11,0%-a (n=28), míg az alendronáttal kezelt

résztvevők 9,6%-a (n=25) számolt be felső tápcsatornai reakcióról. Az 58, a tápcsatorna felső szakaszán kialakult mellékhatás közül 46 (mindkét csoportban 23-23) enyhe, 10 (a risedronát-csoportban 6 és az alendronát-csoportban 4) közép súlyos, illetve 2 (alendronát-csoportban észlelt) súlyos volt. A csoportonként 29 tápcsatornai reakció közül a risedronát-csoportban 25, az alendronát-csoportban 24 volt feltehetően vagy valószínűleg gyógyszer-mellékhatás. A tápcsatornai reakciók és a gyomor- vagy nyombélfekély kialakulása között nem volt összefüggés.

Megbeszélés

A vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a risedronát és az alendronát különböző mértékben károsíthatják a tápcsatorna nyálkahártyáját. Kilenc risedronáttal kezelt beteg (4,1%), ugyanakkor 30 alendronátot szedő résztvevő (13,2%) észlelték gyomorfekélyt ($p < 0,001$). A fekélyek átmérője legalább 3 mm volt. A OGD-pontszám is szignifikánsan alacsonyabb volt a risedronát-csoportban. A risedronát-kezelés során a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező mellékhatások gyakorisága nem különbözik a placebo-csoportban regisztráltól.

A nyelőcső- és a nyombél-nyálkahártya 8., illetve 15. napon meghatározott OGD pontszámai alacsonyak és hasonlóak voltak a két csoportban.

A vizsgálat elsődleges végpontja a gyomorfekély gyakorisága volt. Noha a tápcsatorna-irritáló hatású szerek alkalmazása során gyakori a nyálkahártya felmaródása, csak a fekélyképződést tekintik klinikai szempontból jelentős mutatónak, A peptikus fekély gyakran szubklinikus lefolyású, de ez nem csökkenti a fekélyképződés rendkívüli klinikai jelentőségét a fekélyek súlyos vérzés lehetséges forrásai.

A gyógyszerek esetleges, a tápcsatorna felső szakaszának nyálkahártyáját károsító hatását szokványosan rövid távú vizsgálatokkal értékelik. Ebben a vizsgálatban a kezelés időtartama 14 nap volt. Patkányban az alendronát már a beadása után 30 perccel nyálkahártya-károsodást okozott és nagymértékben gátolta a fekély hámosodását. Ezek a megfigyelések összhangban állnak a forgalomba hozatal követő mellékhatás-monitorozás tapasztalataival: ezek szerint ugyanis az alendronát tápcsatornai mellékhatásainak több mint egyharmada a kezelés első hetében jelentkezik.

Mechanisztikus szemléletű elemzések szerint a bisphosphonátok gyomorkárosító kifejtett hatása a nyálkahártya felszínét borító hidrofób phospholipid-barrier lebontására való képességükkel arányos. A bisphosphonátok kiszoríthatják a foszfatidylcholint a tápcsatorna nyálkahártyájának felszínéről és ezáltal tönkretesznek annak phospholipid védőréteget.

A vizsgálat során alkalmazott dózisban mind a két szer hasonló mértékben csökkenti a csigolyatörések és non-

vertebrális csonttörések kockázatát. Ez amellet szól, hogy a risedronát és az alendronát tápcsatornai hatásai közötti megfigyelt különbség aligha lehet eltérő hatékonyság következménye. A nitrogéntartalmú bisphosphonátok között fennálló szerkezeti különbségek állhatnak az eltérő gyomornyálkahártya-károsító potenciál hátterében.

Összefoglalás

Egészséges, postmenopauzás nőket (n=515) 2 héten keresztül kezelték 5 mg risedronáttal (n=255) vagy 10 mg alendronáttal (n=260). A kezelés elkezdése előtt, továbbá 8, illetve 15 napos kezelés után endoscopos vizsgálatot végeztek. A 221 risedronáttal kezelt résztvevő közül 9 (4,1%), míg a 227 alendronátot szedő nő közül 30 (13,2%) gyomrában észleltek fekélyképződést ($p < 0,001$). A risedronát-csoportban meghatározott endoscopos pontszám átlaga mind 8, mind 15 napos kezelés után alacsonyabb volt az alendronát-csoportban regisztrálnál ($p \leq 0,001$). A nyelőcső- és a nyombél-nyálkahártya állapotát 8, illetve 15 napos kezelés után leíró endoscopos pontszámátlag hasonló volt a két csoportban. Három alendronáttal kezelt résztvevőn észleltek nyelőcsőfekélyt – ez a risedronát-csoportban nem fordult elő. Az osteoporosis kezelésére javallt dózisok alkalmazása esetén risedronát-kezelés során szignifikánsan alacsonyabb volt a gyomorfekély gyakorisága, mint alendronát adása során. A vizsgálat eredményei azt támasztják alá, hogy különböző típusú bisphosphonátok alkalmazása esetén a gyomornyálkahártya károsodásának kockázata is eltérő.

* * *

A folyóirat szerkesztősege egy „fontos tájékoztatás”-sal egészítette ki a cikket:

Az osteoporosis kezelésére adott risedronát és az alendronát hatékonyságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát nem értékelték közvetlen összehasonlító vizsgálatokkal. A risedronát és az alendronát kezelés során a tápcsatorna felső szakaszán fellépő jelentős, illetve klinikai szempontból számottevő mellékhatások gyakoriságát úgyszintén nem tanulmányozták hosszú távú vizsgálatokkal.

Nem bizonyított minden kétséget kizáróan, hogy a különböző készítmények alkalmazásának ideje alatt észlelt endoscopos lelet és a klinikai szempontból jelentős felső tápcsatornai mellékhatások gyakorisága között összefüggés állna fenn.

Ezt a vizsgálatot a kereskedelmi forgalomból időközben kivont eredeti, 10 mg-os hatáserősségű alendronát tablettával végezték Egy másik az 5 mg dózisban adagolt risedronát és az új 10 mg hatóanyag tartalmú, viaszbevonatú ovális alendronát tablettá hatásait összehasonlító vizsgálat az előbbiéhez hasonló eredményre vezetett.