

A csontreszorpció kezelés előtti ütemének és a csigolyatörés gyakoriságának összefüggése risedronáttal kezelt postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegek esetében

M. Seibel és mtsai. *J. Bone Miner. Res.* 2004. 19. 323–329.

Az osteoporoticus csonttörés számos rizikófaktorát azonosították. Az alacsony csontsűrűségű és/vagy gyors csontanyagcseréjű betegeket fenyegeti a leginkább az osteoporoticus csonttörés veszélye. Ezek a megfigyelések arra is felhasználhatók, hogy a csontanyagcsere markerei alapján válasszuk ki a legmegfelelőbb gyógymódot, aminek ideális esetben igazodnia kell a betegek egyedi sajátosságaihoz. Korábbi vizsgálatok eredményei amellet szoltak, hogy a csontreszorpció-gátló gyógyszerek hatékonyságát a csontanyagcsere kezelés előtti üteme is befolyásolhatja. Ezek a vizsgálatok mind a csont ásványi anyag sűrűségének (BMD) változásán mérték le a kezelés hatékonyságát, nem volt egyértelmű, hogy ez az összefüggés az újabb csonttörésekre is érvényes-e.

A korábbi vizsgálatok alapján az sem világos, hogy a bisphosphonátok csonttörés-megelőző hatékonysága a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől is függ-e. A szerzők összefüggést kerestek a csontreszorpció kezelés előtti üteme (PBR) (Pretreatment Bone Resorption) és a csonttörés gyakorisága között a risedronát hatásait értékelő három legnagyobb szabású, III. fázisú klinikai vizsgálat résztvevőinek alcsoportján végrehajtott post hoc elemzéssel.

Anyag és módszer

A risedronát csonttörés-megelőző hatását értékelő három legnagyobb szabású vizsgálat a VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy), valamint a HIP (Hip Intervention Program) – összevont eredményein végeztek alcsoport-elemzést.

A feldolgozott vizsgálatok 1593 postmenopauzás (átlagéletkor 72 év) osteoporosisban szenvedő résztvevőjéről állt rendelkezésre a kezelés elkezdése előtt meghatározott uDPD érték és gerinc-röntgenfelvétel. A terápiás, illetve a placebo-csoportok tagjait az uDPD premenopauzás (medián) normálértéke alapján csoportosították. Az ily módon létrehozott 4 csoport életkor, a menopauza beállta óta eltelt évek száma, testtömeg-index, kezelés előtti femurnyak-BMD, valamint a korábban elszenvedett csonttörések száma tekintetében hasonló volt. Mindazonáltal, alacsony PBR esetén szignifikánsan magasabb volt a lumbális csigolyák kezelés előtti csontsűrűsége.

A csontreszorpció kezelés előtti mértékét a vizeletben ürülő deoxypyridinolin (uDPD) mennyisége alapján ítélték meg.

Osteodenzitometriát végeztek valamint a csigolyatöréseket kvantitatív és szemikvantitatív röntgenológiai eljárásokkal kórismézték

Eredmények

Az uDPD-ürítés mértéke a résztvevők 65%-ában meghaladta a normatív medián értéket (15,4 nmol/mmol creatinin). Terápiás besorolás (placebo vs. risedronát) illetve PBR-státusz (a normatív mediánál lassúbb vs. gyorsabb csontreszorpció) tekintetében jól egyeztek az értékelt betegcsoportok. Az életkor, a menopauza beállta óta eltelt évek száma, testtömeg-index, femurnyak-BMD és a korábban elszenvedett csigolyatörések száma tekintetében sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. A csoportok a lumbális csigolya-BMD alapján is hasonlóak voltak.

A premenopauzás (medián) normálértéket meghaladó kezelés előtti uDPD esetén mind a négy csoportban nagyobb volt az újabb csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya. A risedronáttal kezelt betegek a placebo-kezelésben részesülőkhöz képest szignifikánsan ritkábban szenvedtek el csigolyatörést. A kezelés ezen hatása a csontreszorpció kezelés előtti ütemétől függetlenül érvényesült. Gyors PBR esetén 1 éves kezelés után a kontrollokhoz képest 0,28 volt a csigolyatörés relatív kockázata (RR) – ez a különbség szignifikáns ($p=0,03$ vs. kontroll) és 7,1%-os abszolút kockázatsökkenésnek felel meg. Lassú PBR esetén 1 éves kezelés után RR=0,33 volt a csigolyatörés relatív kockázata ($p<0,0001$; 4%-os abszolút kockázatsökkenés). Három éves kezelés után (az előbbi sorrendben) 0,52 ($p=0,042$; abszolút kockázatsökkenés: 8,3%), illetve 0,54 ($p=0,002$; abszolút kockázatsökkenés: 7,1%) volt a csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázata. Az eredmények az életkort, a kezelés előtti csigolya-BMD-t és a korábban elszenvedett csonttöréseket figyelembe vevő korrekció után sem változtak. Az egyetlen csigolyatörés megelőzéséhez kezelendő betegek száma (12 hónapos kezelés után) 15, illetve 25 volt a magas, illetve az alacsony PBR-ű csoportban.

A risedronát hatására szignifikánsan nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége. A kezelés első évében a korábban gyors csontreszorpciójú nőbetegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége gyorsabb ütemben nőtt, mint a lassú PBR-ű alcsoportban. A gyógyszeres kezelés PBR függvényében értékelt hatása hosszabb idő alatt sem változott számottevően.

Megbeszélés

A szerzők az alábbi megfigyeléseket tartják a legfontosabbaknak: 1. A risedronát-kezelés szignifikáns mértékben és a csontreszorpció kezelés előtti ütemétől függetlenül mérsékelte az újabb csigolyatörések kockázatát. 2. a medián normálérték feletti PBR esetén mind placebo-, mind a risedronát-csoportban nagyobb volt az újabb csigolyatörést elszenvedett nők száma, mint szubnormális PBR esetén. 3. az elemzés során alapul vett uDPD-szint feletti betegek alcsoportjában az egyetlen csigolyatörés elhárításához kezelendő betegek száma a risedronát-kezelés első évében alacsonyabb volt. 4. a risedronát hatására a placebo-kezeléssel elérhető képest szignifikánsan nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége és ez a hatás javarészt független volt a csontreszorpció kezelés előtti mértékétől.

Az egyénre szabott kezelés a betegközpontú medicina fontos célkitűzése, melynek elveit a postmenopauzás osteoporosisban szenvedők terápiájában is szem előtt kell tartani. Ez már csak azért is szükséges, mert nem csupán többféle csontreszorpció-gátló gyógyszer, hanem különböző terápiás stratégiák (csontreszorpció-gátlás vs. anabolikus kezelés) között is választhatunk. Elméleti megfontolások alapján felmerült, hogy az egyénre szabott terápiás stratégia kiválasztását a csontanyagcsere kezelés előtti sebessége is befolyásolhatja. Feltételezték, hogy a gyors csontanyagcserejű betegek számára előnyösebb a csontreszorpció-gátló kezelés, míg lassú csontanyagcsere esetén inkább az anabolikumok válnak be. Eredményeik szerint az előrehaladott osteoporosis kezelésére adott risedronát a kezelés előtti uDPD szinttől függetlenül mérsékli az újabb csigolyatörés kockázatát.

Korábban a csontanyagcsere kezelés előtti ütemének a kezelés végeredményére kifejtett hatását értékelő vizsgálatok csak a BMD-re összpontosítottak. Időközben kiderült, hogy a csontsűrűség változása csupán részben ad magyarázatot a szerek törésgyakoriságra kifejtett hatásaira. Bár egyes adatok szerint a csontanyagcsere kezelés előtti üteme befolyásolja a BMD csontreszorpció-gátló kezelés hatására bekövetkező gyarapodását ezen vizsgálat eredményei azt tükrözik, hogy ez az összefüggés – legalább is a risedronát esetében – nem vezet a csonttörés kockázatának növekedéséhez.

1, illetve 3 éves kezelés adatainak elemzésével kimutatták, hogy noha feltehetően mutatkoznak csekély kü-

lönbségek a BMD időarányos gyarapodásában, 12, illetve 36 hónap alatt nem változik a PBR ütemének a későbbiekben bekövetkező csonttörések gyakoriságára kifejtett hatása.

Korábbi vizsgálatokban észlelték, hogy a kezelés előtt gyors csontanyagcserejű betegeken a kezelés hatására nagyobb mértékben nő a lumbális csigolyák csontsűrűsége. Ebben a vizsgálatban premenopauzás nőknél meghatározott medián normálérték alapján sorolták a résztvevőket „gyors” vagy „lassú” ütemű csontreszorpcióval jellemzett csoportokba. Ez ugyan önkényes osztályozás, de klinikai relevanciája miatt választották a medián normálértéket, ami ráadásul hasonló korú és a betegség hasonló stádiumában szenvedő betegekre ismételt alkalommal alkalmazható.

A placebo-csoportban szignifikáns mértékű volt a különbség a „gyors”, illetve „lassú” csontanyagcserejű betegek között. Nevezetesen, a kezelés előtt a határértéket meghaladó uDPD-ürítés esetén a kétszeresére nőtt a kezelés első évében bekövetkező, újabb csigolyatörés kockázata. Bár hasonló tendenciát észleltek a risedronát-csoportban is, a csigolyatörések száma sokkal kisebb volt és a különböző, risedronáttal kezelt betegcsoportok között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. A csontreszorpció kezelés előtti üteme nem befolyásolta számottevően a kezelés hatékonyságát.

A risedronát – placebo-kezeléshez képest mutatózó – csontsűrűség-növelő hatása nem különbözött a kezelés előtt gyors, illetve lassú csontreszorpciójú csoportokban, de a risedronáttal kezelt csoportban a kezelés előtt gyorsabb csontreszorpciójú betegek lumbális BMD-értéke a kezelés első évében szignifikánsan nagyobb mértékben gyarapodott, mint az alacsony PBR-státuszúaké. Érdekes módon a csípőcsontokon ez a különbség nem mutatkozott. A BMD gyarapodásában mutatózó kezdeti, már 12 havi kezelés után észlelhető különbség a továbbiakban egyre nőtt. Három éves kezelés hatásait elemző vizsgálat eredményei is amellől szólnak, hogy a csontanyagcsere üteme kezdetben – hosszú távon azonban nem – kihat a BMD kezeléssel elért gyarapodására.

Összegezve mindezt, a szerzők hangsúlyozzák, hogy a risedronát-kezelés a csontanyagcsere premenopauzás ütemétől függetlenül mérsékli a csigolyatörés postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető kockázatát.

Forgács Sándor dr.