

A csonttörés elleni teljes körű védelem szükségessége

SANOFI-AVENTIS szimpózium
ECCE06. Bécs, 2006. március

A szimpóziumot *Steven Boonen* professzor (Leuven) nemzetközi híró osteoporosis kutató vezette. Bevezetőjében elmondta, hogy a szimpózium a non-vertebrális törésekre koncentrál, különös tekintettel arra, hogy a különböző osteoporosis terápiák igazolt non-vertebrális hatékonysága nem azonos.

KIKET FENYEGET A LEGINKÁBB A NON-VERTEBRÁLIS CSONTTÖRÉS KOCKÁZATA?

CHRISTIAN ROUX (PARIS)

Nagy-Britanniában évente a lakosság 1%-a szenved el non-vertebrális csonttörést. Az osteoporoticus csonttöréseknek ez a válfaja jár együtt a legnagyobb morbiditással, mortalitással és járulékos költséggel. Az összes fractura 10%-a, illetve a nyolcvanévesnél idősebb korosztály által elszenvedettek 40%-a nagy mortalitású csípőtáji törés. Az egyéb lokalizációjú non-vertebrális törések (például csuklótörés) gyakorisága is hasonló.

A posztmenopauzás nők csoportjában 16%-os a non-vertebrális csonttörés bekövetkezésének a kockázata. Az időskorúakat nagyobb mértékben fenyegeti ez a töréstípus, nevezetesen a felkar proximális szakaszának, vagy a medence és a bordák törése. Ezt szem előtt tartva aligha gyakorlatias csupán a csípőtáji töréseket kiragadni a non-vertebrális fracturák közül – ily módon ugyanis alábecsülnénk az osteoporosis szövődményeit és a non-vertebrális törések által a társadalomra rótt terheket.

A csigolyatörés kezelésére jelenleg használatos gyógyszerek következetesen hatásosaknak bizonyultak e töréstípus kockázatának csökkentésében. Ezzel szemben, a kezelés non-vertebrális törések kockázatára kifejtett hatása széles tartományban szór. Bár a különböző gyógyszerek törésmegelőző hatékonyságát nem vetették össze közvetlen összehasonlító vizsgálatokkal, a non-vertebrális fracturák kockázatára kifejtett hatás döntő fontosságúnak bizonyulhat, amikor posztmenopauzás osteoporosisban szenvedők számára kell gyógyszert választani.

A non-vertebrális törések posztmenopauzás nőket fenyegető kockázata nehezen ítéltető meg, ugyanis a rizikófaktorok és a fracturák bekövetkezése közötti összefüggés töréstípusonként és betegenként különböző. Korábbi vizsgálatokkal a Colles-féle csuklótörést tanulmányozták. E töréstípus jellemző rizikófaktorai többek között a korábbi csuklótörés, az alacsony testtömeg, a csekély kalcium-bevitel és a hormonpótló kezelés mellőzé-



se. Úgy tűnik továbbá, hogy az elesés iránya sem közömbös a Colles-törés bekövetkezése szempontjából. Az idős korban gyakori D-vitamin hiánynak és szekunder hyperparathyreosisnak, továbbá az osteoporoticus nöbetegek alacsony csontsűrűségének is szerepe lehet a non-vertebrális csonttörések létrejöttében.

Az említett rizikófaktorok sajátosságainak feltárása nagymértékben elősegíti a klinikai betegellátást és a non-vertebrális csonttörés veszélyének kitett betegek (például időskorúak, osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nők) számára legmegfelelőbb gyógyszerek kiválasztását.

KÜLÖNFÉLE GYÓGYSZEREK HASONLÓ VÉDELMEZ NYÚJTANAK A NON-VERTEBRÁLIS TÖRÉSEKSEL SZEMBEN?

HARALD DOBNIG (GRAZ)

Bizonyított, hogy számos, posztmenopauzás osteoporosis kezelésére törzskönyvezett gyógyszer mérsékli a csigolyatörés kockázatát. Mindazonáltal, az ezen gyógyszerek non-vertebrális csonttörések kockázatára kifejtett hatására vonatkozó adatok ellentmondóak.

A non-vertebrális csonttörések gyakoriságának monitorozása nagymértékben segíti elő az osteoporosis következményeinek megértését. A gyógyszerek non-vertebrális töréseket megelőző hatékonyságával kapcsolatos adatok javarészt post hoc alcsoport-elemzéseken alapulnak. Az ITT (intention-to-treat) elemzések során csupán néhány csontreszorpció gátló csökkentette hatékonyan e töréstípus bekövetkezésének kockázatát.

Új gyógyszer törzskönyvezése előtt a klinikai vizsgálat ITT-populációjának adatain végrehajtott elemzéssel

szükséges bizonyítani a vegyület csonttörés-megelőző hatékonyságát. A terápiás hatás létezésének és mértékének kimutatását ennél fogva mindenképp az ITT populáció adatain elvégzett primer elemzésre és nem alcsoport-elemzésekre kell alapozni. Az ITT elemzés két pillére a betegpopuláció és az adatkezelés. A gyakorlatban nehéz ideális feltételeket teremteni; a hiányzó adatok befolyásolhatják az elemzés eredményét. Noha kétségkívül az ITT adatok tükrözik a leghívebben a kezelés hatékonyságát, ajánlatos szenzitivitás-elemzéseket is végezni és az elemzés befejezésekor összegezni azok eredményeit.

ITT vizsgálatok adatainak áttekintésével és meta-analízisével kimutatták, hogy a bisphosphonátok közül egyedül a riszedronát fejt ki több vizsgálatban is észlelt non-vertebrális csonttöréseket megelőző hatást. Mindazonáltal, a riszedronát és az alendronát hatásait tanulmányozó vizsgálatok meta-analízisével azt állapították meg, hogy mind a két bisphosphonát hatásosnak bizonyul a non-vertebrális csonttörések megelőzésére.

A kezelés hatékonyságának további fontos eleme, hogy milyen hosszú látenciával érvényesül a terápiás hatás. A riszedronát-kezelés már 6 hónapon belül szignifikánsan csökkenti a klinikai csigolyatörések gyakoriságát. Törés-megelőző hatásának ily gyors érvényesülését a non-vertebrális csonttörések megelőzése terén is bizonyították 4 nagyszabású, III. fázisú, posztmenopauzás nőknél lebonyolított vizsgálatokkal. Ezen vizsgálatok eredményeinek elemzése mellett szólnak, hogy a riszedronát-kezelés 6 hónapon belül, szignifikáns mértékben csökkenti az osteoporoticus eredetű, non-vertebrális csonttörések gyakoriságát.

LÉTEZIK-E A BISPHOSPHONÁTOK GYÓGYSZERCALÁDJÁNAK EGÉSZÉRE JELLEMZŐ HATÁS?

ROBERT LINDSAY (NEM YORK)

A utóbbi években több vizsgálat eredményei szóltak amelle, hogy a csonttörés-megelőző hatás csupán csekély hányada (8-20%-a) vezethető vissza a BMD csontreszorpció gátlók adásával elért növekedésére. Ennek megfelelően más, a csonttörések ellen védelmet biztosító, lehetséges mechanizmusokra összpontosult a kutatók figyelme. Vizsgálódásaik mélyrehatóan feltárták a gyógyszerek (például bisphosphonátok) és a csontszövet kölcsönhatásait. Bár továbbra is akadnak még „fehér foltok”, egyértelmű, hogy az egyes bisphosphonátok egyedi és sajátos módon befolyásolják a csontszövet ásványi anyag tartalmát és enzimeinek aktivitását.



A csont ásványi anyag összetevőjéhez kapcsolódó bisphosphonátok kötődési affinitása eltérő: a zolendronáté a legnagyobb és a clodronáté a legkisebb. Feltehetően az eltérő kötődési affinitás és az egyes molekulák sajátos szerkezete következtében a bisphosphonát csontszövetre kapcsolódása elektromos aktivitást (ún. zéta-potenciált) idéz elő. A zolendronát, az ibandronát és az alendronát növelik, míg a riszedronát csökkenti a zéta-potenciált. Hasonlóképpen kimutathatók különbségek a farnesyl-pyrophosphate synthase enzim aktivitásának gátlása terén; úgy tűnik, hogy a riszedronát ezen hatása többszöröse az alendronáténak, illetve kb. kétszerese az ibandronáténak. Nagyjából ugyanez a hatáserősségi sorrend mutatkozik a fokozott csontátépülés állatkísérletes modelljében kifejtett csontreszorpció gátlás terén. Bár az adatok korántsem teljese, bizonyos, hogy a riszedronát ásványi komponensre és enzimaktivitásra kifejtett hatásainak eredőjeként csökken a csontátépülés, gyarapszik a csonttömeg, ismét a premenopauzás szintre áll be a csontszövet mineralizációja, és a normálhoz közelít a kollagén-kereszt-kötések csontképződési góccokban észlelhető kialakulása. Mindezek következtében csökken a csigolya-, illetve a non-vertebrális törések kockázata.

A bisphosphonátok és az ásványi komponens, illetve a csontsejtek kölcsönhatásai összetettek, ezért a klinikus csak a randomizált placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során feltárt csonttörési statisztikákra hagyatkozhat, ha osteoporosisban szenvedő betege számára kell bisphosphonátot választania. Nem sikerült bizonyítani, hogy az említett kölcsönhatások sokaságában létezne közös, az összes bisphosphonátra egységesen jellemző gyógyszerhatás.