

Lazac-calcitonin orrpermet csontsűrűsége és csontanyagcsere-markerekre kifejtett hatásainak értékelése idiopathiás osteoporosisban szenvedő férfiakon – randomizált klinikai vizsgálat

Trovas G., Lyritis G., Galanos A. és mtsai. J Bone Miner Res. 2002. 17. 521-527.

A férfiak körében sem ritkák az osteoporoticus csonttörések. A panaszokat okozó csigolyatörések akár 20%-át és a csípőtáji törések 30%-át férfiak szenvedik el.

A nőkkel ellentétben, a férfiak osteoporosisa gyakran szekunder; a férfibetegek több mint 50%-ában azonosítható a betegség kiváltó oka. Mindazonáltal, a betegek 40-50%-ában nem azonosíthatók az osteoporosis rizikófaktorai, ezért feltételezik, hogy ezek a betegek primer, vagyis úgynevezett „idiopathiás” osteoporosisban szenvednek.

Az osteoporosis férfiakon kialakult, idiopathiás kórformájának egyelőre nincs bevált gyógymódja. A szerzők 1 év időtartamú, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatukkal idiopathiás osteoporosisban szenvedő férfiakon tanulmányozták a 200 NE/nap dózisban, intranasalis adagolt lazac calcitonin (SCT) orrpermet hatékonyságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát.

Anyag és módszer

A 28, 27-74 éves férfibeteg a következő részvételi feltételeket teljesítette: 1. a lumbális csigolyák vagy a femurnyak csontsűrűségének (BMD) T-pontszáma -2,5 SD-nél alacsonyabb volt 2. nem voltak azonosíthatók szekunder osteoporosis rizikófaktorai.

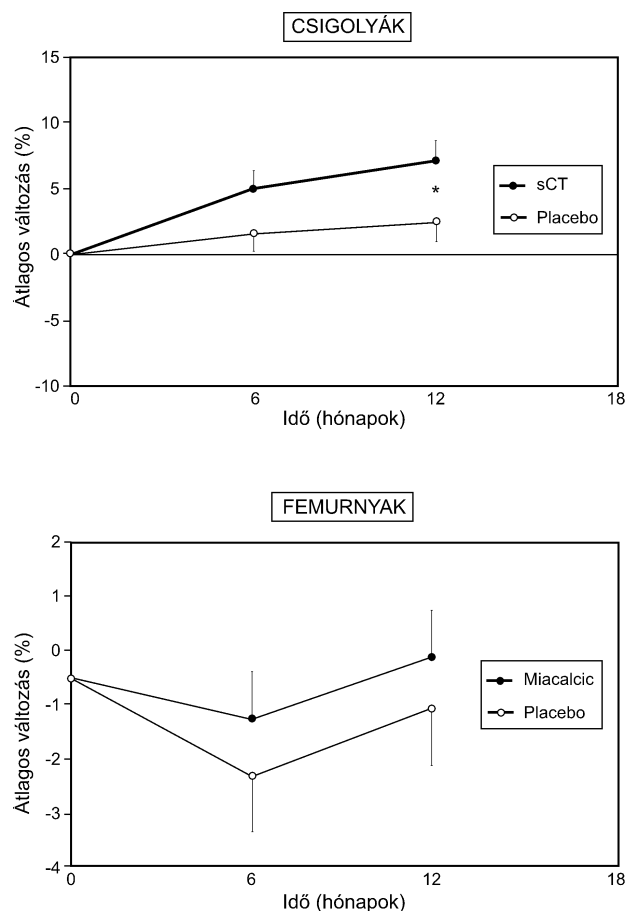
A betegpopuláció random csoportba sorolása után kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek. Az egyik csoportot intranasalis adagolt placebo készítménnyel, a másikat SCT orrpermettel (Miacalcic 200 NE) kezelték. Ezenkívül naponta 0,5 g elemi kalciumot is kaptak.

A csontsűrűséget a kezelés elkezdése előtt, majd fél-évente ellenőrizték. A lumbális csigolyák. Femurnyak és alkarcsontok megfelelő helyein végeztek mérést. Részletes laboratóriumi vizsgálatokat végeztek, beleértve a csontresorpcios markerek vizsgálatát.

A háti és lumbális gerincszakaszról a kezelés elkezdése előtt, illetve 12 hónappal később a vizsgálat befejezésekor oldalirányú röntgenfelvételeket készítettek, és a csigolyatöréseket kvantitatív értékelési eljárással azonosították.

Eredmények

A kezelés elkezdése előtt rögzített klinikai és laboratóriumi paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a calcitoninnal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportok között.



1. ábra. A lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűségének százalékos változása (átlag±SEM) a kezelés előtti állapothoz képest (200 NE/nap) intranasalis adagolt calcitoninnal (kitöltött körök) vagy placebo-készítménnyel kezelt betegekben (üres körök). * $p < 0,0005$ vs. kezelés előtti érték; # $p < 0,05$ vs. placebo.

Osteodenzitometria. A lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűségének a kezelés előtt mért értékekhez képest az egyes betegcsoportokban észlelt változásait az 1. ábra szemlélteti. A SCT-csoportban a kezelés 12. hónapjára szignifikáns mértékben nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége (7,13%-kal, $p < 0,0005$); a placebo-csoportban észlelt változás nem volt számottevő (2,47%; $p = 0,11$). A femur proximális régiójának csontsűrűségét a femurnyakon, a trochanteren és a Ward-féle háromszögben mérték. A kezelés 12. hónapjáig sem az SCT orrpermettel, sem a placebo-készítménnyel kezelt csoportban

nem változott szignifikánsan a femurnyak BMD-értéke (0,41%; $p=0,85$, illetve -0,68%; $p=0,64$). Ráadásul, a két csoport között a kezelés végén mutatkozó különbség sem tért el jelentősen a kezelés előtti az SCT- vagy a placebo-csoportban (2,49%; $p=0,22$, illetve -3,36%; $p=0,28$ – a Ward-háromszögben). A csoportok közötti különbség sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p=0,15$). Az SCT-csoportban a radius diaphysisén, illetve distális szakaszán a kezelés befejezésekor mért csontsűrűség nem különbözött szignifikánsan a kezelés előtti, illetve a placebo-csoportban mért értéktől.

A lumbális csigolya-BMD változását a kezelés előtti lumbális T-pontszám alapján kialakított alcsoportokban elemezve úgy tűnt, hogy a vizsgálat kezdetekor alacsony lumbális csigolya-csontsűrűségű betegeken szignifikánsan nagyobb mértékben érvényesült a kezelés hatása. A 12. hónapra az SCT-csoport -1-2,5 T-pontszámú tagjainak lumbális csigolya-BMD értéke 1,7%-kal, a <-2,5 T-pontszámúaké 9,3%-kal nőtt ($p<0,01$). A placebo-csoportban nem észleltek változást. A femurnyak, a trochanter, és a Ward-háromszög csontsűrűsége hasonlóképpen, azonban statisztikailag nem szignifikáns mértékben változott.

Csigolyadeformitások. Az SCT-kezelésben részesült betegek között 1 esetben, a kontroll-csoportban 2 esetben fordult elő új csigolyatörés. A kis esetszám miatt a törésgyakoriság nem elemezhető.

Biokémiai markerek. A SCT-csoportban a kezelés 3., 6., 9. és 12. hónapjára szignifikáns mértékben csökkentek a csontreszorpciós markerek (DPD/Cr, NTX/Cr, CTX/Cr) szintjei. A két csoport között mutatkozó különbség úgyszintén szignifikáns volt. Az SCT orrpermet alkalmazásának ideje alatt a kezelés előtti értékhez képest mérsékelte, azonban statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a szérumszint; a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns. Hasonlóképpen változtak a BALP és a PICO szintek is, míg az átlagos PINP szint csökkenése a 9. és a 12. hónapban mind az SCT-, mind a placebo-csoportban következetesen szignifikánsnak bizonyult. A csontreszorpciós markerek szintjeinek csökkenése többnyire gyorsabb ütemű és nagyobb mértékű volt a csontképződést tükröző markerekénél. A vizsgálati populációt a kezelés előtti DPD-érték alapján csoportosítva megállapítható, hogy az 1 éves kezelés hatására a vizsgálat kezdetekor legmagasabb DPD-szintű betegek BMD-értéke nőtt a legnagyobb mértékben (a femurnyaké +2,95% vs. -1,95%-kal; $p<0,05$, illetve a lumbális csigolyáké 4,66% vs. 2,33%-kal $p=NS$). A csontreszorpció többi markerének (NTX és CTX) szintjei hasonló, bár statisztikailag nem szignifikáns tendenciát követve változtak. A szérumszint kalcium, foszfor, és parathormon szint változásai nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

A kezelés biztonságossága és tolerálhatósága. A betegek rendkívül jól tolerálták az intranasalis adagolt SCT orrpermetet; nem észleltek jelentősebb mellékhatást. A laboratóriumi vizsgálatok sem derítettek fényt számotte-

vő változásaira. A kezelést a betegek módfelett elfogadhatónak találták és ennek megfelelően a terápiás fegyelmük is kitűnő volt – a minden résztvevő a tervezett terápiás időszak végéig alkalmazta a vizsgálati készítményt.

Megbeszélés

Az intranasalis adott SCT erőteljesen gátolja az osteoclastok aktivitását; sikerrel alkalmazható metabolikus csontbetegségek kezelésére. Több klinikai vizsgálat eredményei bizonyítják, hogy SCT alkalmazásával megelőzhető a postmenopauzás csontvesztés, sőt ez a gyógyszer bizonyított osteoporosisban szenvedő nőbetegeken is hatásosnak bizonyul. Egy nagyszabású klinikai vizsgálat során megállapították, hogy az intranasalis, 200 NE/nap dózisban adagolt SCT 37%-kal csökkentette a postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők által elszenvedett újabb csonttörések gyakoriságát.

Osteoporotikus férfiakon kevés tapasztalatot szereztek a calcitonin hatékonyságáról. A férfiakat sújtó osteoporosis pathogenezeise különbözik a postmenopauzás kórfomától. Ebben a vizsgálatban a BMD változásai azt tükrözik, hogy 12 hónap alatt mind a kezelés előtti, mind a placebo-csoportban mért értékekhez képest szignifikánsan nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége. Ezzel szemben a placebo-csoportban nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben a BMD.

Prospektív klinikai vizsgálatok eredményei alapján a csonttörés kockázata jelentős mértékben függ a csontsűrűségtől, azonban a csontok szilárdságát a csonttömegtől független tényezők is befolyásolják, többek között a csontszerkezet, az osteoid mineralizációs sűrűsége, a szerves csontmátrix anyagtulajdonságai, valamint a károsodás mértéke. E tényezők egy része – például a csontszövet megújulása következtében – változhat. Egyre több adat támasztja alá, hogy a csontanyagcsere ütemének felgyorsulása esetén fokozódik a csonttörés kockázata.

Mindezek alapján meggyőző adatok szólnak amellett, hogy a csonttépítő centrumok aktivációs frekvenciájának csökkentése a csonttömeg növekedésétől független mechanizmusokon keresztül hatva mérsékli a csonttörés kockázatát. A biokémiai markerek monitorozásával kiderült, hogy minél specifikusabb metabolikus markert vizsgáltak, annál egyértelműbb az intranasalis adott SCT hatása. A calcitonin-kezelés hatására számottevően csökkent a vizeletben kimutatható reszorpciós markerek (DPD, NTX és CTX) szintje. Bár a csontképződés markereinek (OC, BALP, PICO és PINP) szintjei is csökkentek, ez csak a reszorpciós paraméterek csökkenése után következett be, illetve azoknál kisebb mértékű volt. E változások dinamikája összhangban áll a csonttépülés ciklusát összhangban megvalósító csontreszorpció és -képződés folyamatsorával. Ráadásul, a calcitonin közvetlenül hat az osteoclastokra, ezért alkalmazása során a csontreszorpció csökkenésének mértéke várhatóan felülmúlja a csontképződését. Ezenkívül, a kezelés elkezdése előtt magas reszorpciós markerszintű betegeken az intra-

nasalis kezelés hatására nagyobb mértékben nőtt a BMD. Ez amellett szól, hogy ebben a betegcsoportban felfokozott a csontátépülés üteme, ezért a csontreszorpció-gátló kezelés viszonylag nagy csontsűrűség-növekedést ér el.

Nem észlelték az „escape” jelenség egyértelmű jeleit. A kezelés elkezdését követő, kezdeti csökkenés után a vizsgálat végéig állandó szinten stabilizálódtak a csontreszorpció és -képződés markerei. Ez viszont amellett szól, hogy az intranasalis adagolt SCT csontanyagcserére kifejtett gátló hatása állandó erősségű volt.

A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy az 1 éven keresztül naponta 200 NE dózisban, intranasalis adagolt SCT férfiakban is biztonságos és jól tolerálható gyógyszer. Hatékonyan növeli a csontsűrűséget, illetve lassítja a csontanyagcserét.

Összefoglalás

Randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, 12 hónap időtartamú klinikai vizsgálat keretében tanulmányozták az intranasalis adott lazac calcitonin (SCT) csontsűrűség-re és a csontanyagcsere biokémiai markereire kifejtett hatásait. Huszonnyolc, 27-74 (átlagosan 52,4) éves idiopathiás osteoporosisban szenvedő férfit random válogatással soroltak az 1 éven keresztül naponta 200 NE intranasalis adott SCT vagy placebo-orrpermettel kezelt csoportokba. A vizsgálat minden résztvevője naponta 0,5 g kalciumot is kapott. A SCT orrpermettel kezelt betegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége átlagosan $7,1 \pm 1,7\%$ -

kal nőtt. Ezzel szemben, a placebo csoportban $2,4 \pm 1,5\%$ -os csökkenést észleltek. A lumbális csigolyák csontsűrűségének a calcitoninnal kezelt csoportban észlelt növekedése szignifikánsan ($p < 0,05$) felülmúlta a kontroll csoportban megfigyeltet. A femurnyak, a trochanter, és a Ward-háromszög csontozatának csontsűrűsége a 12 hónapos kezelés alatt nem változott szignifikáns mértékben a kezelés előtti értékhez, vagy a placebo-csoportban mérthez képest. A SCT orrpermet hatására szignifikánsan csökkent a csontreszorpció aktivitását tükröző markerek (deoxypyridinolin [DPD], I. típusú keresztkötésű N-telopeptid [NTX] és I. típusú keresztkötésű C-telopeptid [CTX]) vizeletben ürülő mennyisége. A csontképződés markereinek (csontspecifikus alkalikus phosphatase [BALP] aktivitás és osteocalcin [OC] szint, a I. típusú procollagen C-terminális extenziós peptidek [PICP] és I. típusú procollagen N-terminális extenziós peptidek [PINP] szérum szintje) csökkenése kisebb mértékű volt. A placebo csoportban egyáltalán nem változtak a csontanyagcsere-markerek szintjei. A betegek jól tolerálták a kezelést, mely nem idézett elő mellékhatásokat. A szerzők leszögezik, hogy 200 NE/nap dózisban, intranasalis adagolt SCT orrpermettel hatékonyan és biztonságosan növelhető az idiopathiás osteoporosisban szenvedő férfibetegek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége, illetve mérsékelhető a csontanyagcsere üteme.

Forgács Sándor dr.