

KITEKINTÉS

Összefüggés a csont ásványi anyag sűrűség és a csigolyatörés kockázatának risedronát kezeléssel elért változása között

A csontsűrűség nagyobb mértékű növekedése nem jár együtt a töréskockázat jelentősebb csökkenésével

N. Watts , C. Cooper , R. Lindsay és mtsai. *J. Clin. Densitometry*, 2004; 7: 255—261.

Az osteoporosis kezelésének legfőbb célja a csonttörés kockázatának mérséklése. A kezelő orvosoknak már az első csonttörés bekövetkezés előtt fel kell becslüniük a töréskockázatot. Napjainkban a korszerű, kettős energia-szintű röntgen-abszorpciometria (DXA) a legalkalmasabb eljárás a töréskockázat korai felmérésére.

Az alacsony BMD minden esetben fokozott törésveszéllyel jár. Kevésbé egyértelmű azonban, hogy a csontreszorpció-gátló kezelés elkezdése után érdemes-e sorozatos osteodenzitometriás vizsgálatokkal nyomon követni a töréskockázat változását. A szerzők vizsgálatának célja a BMD – vagyis a töréskockázat helyettesítő paraméterének – kezeléssel elért változása és a ténylegesen bekövetkező kockázatsökkenés összefüggésének elemzése volt osteoporosis miatt csontreszorpció-gátló kezelésben részesülő betegeken. Korábbi vizsgálatok alapján feltételezték, hogy míg a BMD csökkenése a csontsűrűség növekedésével járónál nagyobb töréskockázatot tükröz, a BMD nagyobb mértékű növekedése nem feltétlenül jár alacsonyabb töréskockázattal. A feltételezett összefüggést a risedronát hatásait értékelő, III. fázisú, hatékonysági mutatóként a csonttörés bekövetkezését definiáló klinikai vizsgálatok adatbázisán végezték.

Anyag és módszer

Elemzésüket 3 randomizált, kettősvak, placebo-kontroll, párhuzamos betegcsoportokon lebonyolított, egyidejűleg zajló, III. fázisú klinikai vizsgálat összevont adatain végezték. Az elemzés alá vont vizsgálatokat (VERT-NA és VERT-MN – Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy North America/Multinational; HIP -Hip Intervention Program) azért választották, mert a kezelés hatékonyságát a valóban bekövetkezett csonttörések alapján felmérő vizsgálatok között ezek voltak a meghatározó jelentőségűek, illetve azonos módszerrel értékelték a korábban bekövetkezett és az új csigolyatöréseket. Mindhárom vizsgálat résztvevőit legfeljebb 3 éven keresztül kezelték 2,5 mg vagy 5 mg risedronáttal, illetve placebo-készítménnyel. A vizsgálati készítményen kívül napi

1000 mg kalciumot és – 40 nmol/l alatti 25OH-D-vitamin szint esetén – 500 NE D-vitamint is kaptak.

A VERT vizsgálatok résztvevőinek csontsűrűségét DXA-val mérték a kezelés elkezdése előtt, majd 6 havonként, mindegyik közreműködő klinikai központban, illetve a HIP vizsgálat során 183 centrum közül 44-ben. Minden résztvevő gerincoszlopának thoracolumbális (Th4-L4) szakaszáról a kezelés elkezdése előtt, majd évente készítették oldalirányú röntgenfelvételt, amit kvantitatív/szemikvantitatív eljárásokkal értékelték. Az értékelő radiológusok nem ismerték a betegek terápiás besorolását.

Eredmények

A VERT és a HIP vizsgálatok 3224 résztvevőjéről (1177 placeboval és 2047 risedronáttal kezelt betegről) állt rendelkezésre kezelés előtt/közben mért csigolya-BMD érték, illetve értékelhető gerinc röntgenfelvétel-pár. A terápiás csoportok a kezelés elkezdése előtt életkor és az osteoporosis súlyossága tekintetében összemérhetőek voltak.

A kezelés előtti lumbális csigolya-BMD változásának medián értéke – amennyiben a risedronát hatására nőtt a csontsűrűség – 5% volt. A risedronát kezelés ellenére csökkenő BMD-értékű betegek körében 15,5% volt az új csigolyatörés becsült gyakorisága, ezeket a betegeket szignifikánsan ($p=0,003$) nagyobb mértékben fenyegette a csigolyatörés veszélye, mint azokat, akik csontsűrűsége nőtt a risedronát hatására. A risedronát kezeléssel elért 5%-nál kisebb BMD-növekedés esetén 9,5% volt az új csigolyatörés kockázata – ez 49%-kal alacsonyabb a kezelés ellenére csökkenő csontsűrűségű betegeket fenyegetőnél. A risedronát hatására bekövetkezett legalább 5%-os BMD-növekedés esetén az újabb csigolyatörés kockázata 10,2% volt – ez 41%-os kockázatsökkenésnek felel meg a kezelés ellenére csökkenő csontsűrűségű betegeket fenyegetőhöz képest.

Hasonló eredményre vezetett, ha a BMD terápiafüggő változása és a töréskockázat csökkenése közötti összefüggést a két, aktív szerrel kezelt csoport adatai alapján modellezték (2,5 mg, illetve 5 mg risedronáttal kezelt

csoportok). Az egyes dózisszinteket külön-külön elemezve, a risedronáttal kezelt és a medián értéknél kisebb, illetve legalább medián értékben növekvő csontsűrűségű betegek alcsoportjában regisztrált törésgyakoriságot összevetve hasonló mértékűnek adódott a töréskockázat csökkenése.

A lumbális csigolya-BMD megfigyelt változása a risedronát új csigolyatörés gyakoriságát csökkentő (a placebo-kezeléshez képest mutatózó) hatásának csupán 18%-ára adott magyarázatot.

A femurnyak-BMD változása és az új csigolyatörés gyakorisága közötti összefüggés vizsgálata hasonló eredményre vezetett. A femurnyak-BMD növekedése csupán 11%-ban részesedett a risedronát új csigolyatörések gyakoriságát csökkentő hatásából.

Megbeszélés

Ezen eredmények mellett szólnak, hogy a BMD gyógyszeres kezeléssel elért növekedésének mértéke nem befolyásolja a terápia csonttörés-gyakoriságot mérséklő hatásának nagyságát. A BMD csökkenése esetén nagyobb az új csigolyatörés bekövetkezésének kockázata, mint a csontsűrűség növekedése esetén. A csigolyatörés kockázata hasonló mértékű volt a gyarapodó csontsűrűségű résztvevők alcsoportjában – függetlenül attól, hogy a BMD-növekedés a medián értékben 5%-os határérték alatt, vagy felett volt.

Ezek az eredmények nyilvánvaló ellentétben állnak a BMD növekedés és a töréskockázat között, alendronáttal kezelt nőknél feltárt összefüggéssel. Mindez mellett szól, hogy a BMD változása a kezelés törésgyakoriságot csökkentő hatásának zömére nem ad magyarázatot. Úgy tűnik, hogy a BMD 2–4%-os gyarapodása a csigolyatörés kockázatának mérséklődésével jár együtt, a csontsűrűség ezt meghaladó növekedése azonban már nem csökkenti tovább a töréskockázatot.

Ebben a vizsgálatban a lumbális csigolyák, illetve a femurnyak csontsűrűségének növekedése a risedronát törésgyakoriságra kifejtett hatásának csupán 18%-ára, illetve 11%-ára adott magyarázatot. A BMD változása és a kezelés törés ellen védő hatása közötti gyenge korreláció egyik lehetséges magyarázata, hogy az utóbbi hatásnak a csontminőség kedvező befolyásolása is előfeltétele. A csontminőséget a trabeculáris állomány szerkezeti épsége, a csontanyagcsere üteme, a csontmátrix mineralizációjának mértéke, a kristályosodás, a mikrosérülések halmozódása és a sejtek életképessége, valamint a collagen-keresztkötések típusa és mennyisége együttesen határozzák meg. A csont térfogata és szerkezeti jellemzői együttesen több mint 90%-ban határozták meg a csont szilárdságát. Valószínű, hogy a csontreszorpció-gátlók hatása számos egymással összefüggő mechanizmus közvetítésével érvényesül; ezek relatív közreműködésének mértéke egyelőre nem ismert.

Az elemzéseket a 2,5 mg, illetve 5 mg risedronáttal ke-

zelt betegcsoportok adatain külön-külön elvégezve az összevont elemzéséhez hasonló eredményeket kaptak. Nevezetesen, a BMD csökkenése esetén nagyobb volt a csigolyatörés bekövetkezésének kockázata, mint a BMD gyarapodása esetén. Ezen kívül, a BMD medián értéknél kisebb, illetve legalább medián értéknyi gyarapodása esetén is hasonló mértékű volt a csigolyatörés kockázatának csökkenése.

A BMD csontreszorpció gátló kezeléssel elért növekedésének mértéke nem tükrözi a terápia csonttörés kockázatát mérséklő hatásait. Más szóval, a BMD növekedése esetén csökken a törésgyakoriság, azonban a BMD jelentős növekedése nem feltétlenül eredményezi a törésgyakoriság hasonló mértékű csökkenését. Mindez azt tükrözi, hogy az osteoporosis gyógyszereinek törésgyakoriságra kifejtett hatását lehetetlen pusztán a csontsűrűséget befolyásoló hatásuk mértékének összevetésével felbecsülni.

A klinikusoknak a csonttörés elhárítása terén bizonyított hatékonyság és nem az elérhető csontsűrűség-növekedés mértéke alapján kell gyógyszer választaniuk osteoporoticus betegek számára.

Összefoglalás

Alacsony csontsűrűség (BMD) esetén fokozott a csonttörés kockázata. Nem bizonyított azonban, hogy a BMD gyógyszeres kezeléssel elért nagyobb mértékű növekedése a csonttörés kockázatának jelentős csökkenésével járna együtt. Az e két változás között feltételezett összefüggést csontreszorpció-gátló kezelésben részesülő, postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőknél tanulmányozták. Három meghatározó jelentőségű, a terápia hatékonyságát a bekövetkezett csonttöréseken lemérő vizsgálat összevont adatait elemezték. A vizsgálatok résztvevői naponta, legfeljebb 3 éven keresztül szedtek risedronátot (n=2047) vagy placebo-készítményt (n=1177). A 3 éves kezelés ideje alatt időszakosan ellenőrizték a résztvevők csontsűrűségét és röntgenfelvételt készítettek a gerincoszlopról. A betegek kezelés hatására gyarapodó, illetve annak ellenére csökkenő csontsűrűségű alcsoportjaiban összehasonlítottuk az új csigolyatörés kockázatát. A risedronát kezelés ellenére csökkenő csontsűrűségű betegeket szignifikánsan ($p=0,003$) nagyobb mértékben fenyegette a csigolyatörés kockázata, mint a kezelés hatására gyarapodó csontsűrűségűeket. A csonttörés kockázata a BMD-növekedés medián mértékétől függetlenül hasonló mértékű (kb. 10%) volt. A lumbális csigolya-BMD változása a risedronát csigolyatörést megelőző hatásának mindössze 18%-ára adott magyarázatot. Bár a kezelés hatására nagyobb mértékben növekvő BMD esetén alacsonyabb volt a töréskockázat, mint a BMD csökkenése esetén, a csontsűrűség nagyobb mértékű növekedése nem feltétlenül jár együtt a töréskockázat jelentős csökkenésével.

Forgács Sándor dr.