

A teriparatid (Forsteo) kezelés aktuális kérdései

Új tetracyclin-jelöléses módszer az anabolikus kezelés rövid távú hatásainak longitudinális vizsgálatára egyszeri crista ilei biopsziával: A teriparatid kezelés korai hatásai

R. Lindsay, F. Cosman, H. Zhou és mtsai. *J. Bone Miner Res.* 2006.21.366-373

A csípőlapátból vett csontbiopszia hathatós módszer a csontátépülés mechanizmusainak tanulmányozására. A Szerzők azt kívánták kideríteni, hogy lehetséges-e egyetlen crista ilei biopsziával rövid távú, longitudinális információt nyerni a csontképződésről, ha előbb négy alkalommal (2×2) tetracyclin-jelölést végeznek.

Betegek és módszerek

A résztvevőket alacsony csonttömegű, vagy osteoporosisban szenvedő nőbetegek (n=21) közül toborozták. Minden résztvevő naponta legalább 1200 mg kalciumot és 600 NE D-vitamint kapott.

A biopszia elvégzése előtt tetracyclin-jelölést végeztek két ülésben (3 nap tetracyclin, 12 nap szünet, 3 nap tetracyclin). Az első kettős-jelölés befejezése után a résztvevők felét random válogatással sorolták be a subcután injekcióban 25 µg/nap teriparatiddal [hPTH(1-34)] kezelt csoportba. A teriparatid adását a második (kettős-)jelölés ideje alatt is folytatták, egészen a csontbiopszia napjáig. A vizsgálati populáció másik, teriparatiddal nem kezelt fele kontrollként szolgált. Négy héttel az első (kettős-)jelölés befejezése után került sor a második kettős-jelölésre, amit az előzővel azonos adagolási séma szerint végeztek. Mindkét csoportban a kezelés időtartama alatt mindvégig alkalmazhatták a csontreszorpció gátlókat, azoknál akik előzőleg már szedték.

Az egységes metodikájú crista ilei biopsziára 6 nappal a tetracyclin-kezelés zárónapja után került sor, szabványos módszerrel. A blokkból sorozatmetszeteket készítettek, majd UV-fényben vizsgálták a tetracyclin-jelölés hatását, illetve metilénkék festés után polarizált fényben tanulmányozták a reverziós-vonalat és a cementhatárt. A csipkézett cementhatár fölött észlelt csontképződést remodellációs csontképződésnek tekintették, míg a folyamatos cementhatár mellett jelentkező csontképződést modellációs (de novo) csontképződésnek tekintették.

Eredmények

A vizsgálati populációban, a kezelés előtti demográfiai jellemzők tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A résztvevők átlagéletkora 60 év alatt

volt; a menopausa beállta óta 7-10 év telt el. A csontképződés kezelés előtti jellemzőit tekintve nem volt szignifikáns különbség a teriparatiddal kezelt betegek és a kontroll-csoport között. Az osteopeniának megfelelően, mind a két csoportban csekély volt a szivacsos csontállomány térfogata. A trabeculák szélessége, száma és térköze hasonló volt a két csoportban. A corticalis állomány szélessége szignifikánsan kisebb volt a teriparatiddal kezelt csoportban.

A csontátépülés statikus mutatói a teriparatiddal kezelt, illetve a kontroll csoportban

A szivacsos állományban zajló csontátépülés statikus mutatóinak keresztmetszeti értékelése a teriparatid serkentő hatását tükrözte. Az osteoiddal borított csontfelszín részaránya a kontroll-csoportban 5,4±1,3%, a teriparatid csoportban 10,8±1,8% volt (p<0,05). A teriparatid csoportban csekély (nem szignifikáns) mértékben nagyobb volt az osteoid réteg vastagsága (3,15 vs. 2,53 lamella) és az aktív osteoblastokkal borított osteoid-felszín részaránya (10,6±1,28% vs. 3,27±0,5%; p<0,01). Ezzel szemben, a teriparatid kezelés után ily rövid idővel a teriparatid csoportban nem volt hosszabb az erodált zóna körvonala, mint a kontroll csoportban (1,39±0,18% vs. 2,24±0,41%), illetve annak 0,6%-át, illetve 0,9%-át fedték aktív osteoclastok. A második kettős-jelölés területére eső erodált felszín körvonalának átlagos hossza sem különbözött a teriparatid-, illetve a kontroll csoportban (0,40±0,08 mm vs. 0,52±0,05 mm).

A csontképződés dinamikus mutatói az első, illetve a második (kettős-)jelölés adatai tükrében

A kontroll-csoport szivacsos, illetve endocorticalis állományában az első (kettős-)jelöléstől a másodikig terjedő időszakban állandó volt az mineralizálódó körvonal átlagértéke, az ásványianyag lerakódás, valamint a csontképződés üteme; a két időpont adatai között nem volt szignifikáns különbség. Ezzel szemben, a teriparatiddal kezelt betegek szivacsos és endocorticalis állományában mindhárom mutató szignifikánsan nőtt a két jelölés között eltelt idő alatt. A teriparatid hatására például a csontképződés az endocortexben nagyjából a kétszeresére, a

szivacsos állományban háromszorosára nőtt. A corticalis állományt tekintve sem a kontroll, sem a teriparatid csoportban nem észleltek számottevő különbséget az első, illetve a második jelölés után gyűjtött adatok között

A teriparatid-csoportban a szivacsos-, illetve az endocorticalis állomány azon régióiban, ahol sikerült négyszeres jelölést elérni, a második kettős-jelölés zónájának átlagos hossza szignifikánsan meghaladta az első kettős-jelölés zónáját. Ezzel szemben, a kontroll-csoportban a második kettős-jelölés átlagos zónahossza csekély (nem szignifikáns) mértékben rövidebb volt az első jelölésénél.

A teriparatid-kezelést követően kettősen jelölt állományt aszerint minősítették átépüléssel vagy de novo csontképződésből származónak, hogy a zóna alatt fekvő reverziós határvonal csipkézett vagy egyenes volt-e. A kontroll csoportban kizárólag átépüléssel csontképződést észleltek, míg a teriparatid csoportban ennek részaránya nem érte el a 70%-ot és a fennmaradó kb. 30% de novo csontképződés volt.

A teriparatiddal kezelt betegek mintáiban gyakran észlelték, hogy a csontátépítő egységekben a második kettős-jelölés a csipkézett reverziós határvonalon túlra, a szomszédos, korábban nem reszorbeálódott csontfelszínre terjedt. Ezeknek a "kiterjedt" csontátépítő egységeknek a részaránya a szivacsos, illetve az endocorticalis csontállományokban 49%, illetve 64% volt. Míg a 10 teriparatiddal kezelt beteg közül 9 biopsziás mintáiban volt megfigyelhető az említett jelenség, a 9 kontroll közül csupán 1 beteg csontszövetében észlelték. A teriparatid-csoportban megfigyelt de novo csontképződés zöme ezekben a kiterjedt csontátépítő egységekben zajlott le. A 10 teriparatiddal kezelt beteg közül 4-nek a mintáiban azonosították szomszédos, az erodált felszíntől távoli de novo csontképződést; a kontroll-csoport mintáiban ez egyáltalán nem fordult elő.

Megbeszélés

Az újszerű, négyszeres tetracyclin-jelöléses módszer alkalmazásának köszönhetően egyetlen crista ilei biopsziával sikerült longitudinális információt szerezni a csontképződésről. Kétféle (UV-fényben más színben fluoreszkáló) tetracyclinnel, két alkalommal kettős-festést végezve még abban az esetben is meg tudták különböztetni az első, illetve a második alkalommal festődött szövetrégiót, ha csupán az egyik jelölés látszódott. Standard hisztomorfometriai eljárással megmérhető az ásványi anyag lerakódás üteme és a mineralizációs zóna körvonala a két jelölési periódusban és az eredmények alapján kiszámítható a csontképződés sebessége. Ez a módszer két fontos előnyt is kínál a páros biopsziával szemben. Először is, csupán egyetlen csontbiopsziát kell elvégezni. Másodszor, a vizsgált beteg saját kezelés előtti kontrolljüket szolgál — ily módon kiküszöbölhető a hisztomorfometriai jellemzők más-más helyről vett szövetminták vizsgálatakor észlelhető, jelentős ingadozása. Ennek köszönhetően, a teriparatid-csoportban (n=10) már kevés számú

biopsziás minta elegendőnek bizonyult a dinamikus mutatók 1 hónapos kezelés után észlelhető, erősen szignifikáns változásának kimutatásához. A kontroll-csoport eredményei alapján, kezelés nélkül 1 hónap alatt változatlanok maradtak a csontképződés mutatói.

Az anabolikus készítmények hatásainak sejtszintű mechanizmusai továbbra is kevésbé ismertek. Ebben a vizsgálatban a teriparatid-kezelés mind a szivacsos-, mind az endocorticalis csontállományban erőteljesen serkentette a csontképződést. Az utóbbi kétféle mechanizmussal zajlott: részben a mátrix-lerakódás lineáris ütemének gyorsulása, részben az aktív csontképződés területének növekedése révén. Az ásványianyag lerakódás ütemének kettős jelölésű régiókban észlelt növekedése amellől szól, hogy a teriparatid a már a kezelés elkezdése előtt aktív csontátépítő egységekben is serkenti a csontképződést. Ezt a hatását feltehetően a már aktív osteoblastok csonttermelésének serkentésével és/vagy az osteoblastok élettartamának meghosszabbításával fejti ki.

A teriparatid további, figyelemre méltó korai hatása, a mineralizációs zóna körvonalának szivacsos-, illetve endocorticalis csontállományban észlelhető növekedése. Ennek elsősorban az az oka, hogy egyre nőtt az egyes jelölések átlagos hossza — ez megint csak a már a kezelés elkezdése előtt aktív (vagyis négyszeres-jelölésű) csontátépítő egységekben volt észlelhető. A csontképződés térbeli folyamat, ezért ez a megfigyelés amellől szól, hogy a teriparatid hatására rövid időn belül és nagymértékben megnő az egyes csontképző egységek területe. A csontképződés a szivacsos- és az endocorticalis csontállományban egyaránt észlelhető serkentése sejtszintű magyarázattal szolgál a trabecularis és corticalis csontpakettek falvastagságának növekedésére, ami viszont a trabecularis és a corticalis állomány vastagodásának szerkezeti alapját képezi. Ezt támasztja alá az az új keletű megfigyelés, miszerint a csontképződés biokémiai markereinek 1 hónappal a teriparatid kezelés elkezdése után észlelhető változásai korrelálnak a csontszerkezet és csontsűrűség 22 hónapos kezelés utáni állapotával.

A négyszeres szöveti jelölés módszere lehetővé teszi a dinamikus jellemzők változásainak felmérését, ugyanakkor alkalmatlan a csontátépülés statikus változóinak (például reszorpciós mutatók, szerkezeti jellemzők) felmérésére, ezek ugyanis csak egy adott időpontban értékelhetők.

Már évekkkel ezelőtt felvetették, hogy a naponta adagolt PTH de novo csontképződést indíthat el a korábban nyugvó csontfelszíneken. E jelenség egyik lehetséges mechanizmusa, hogy a csontfelszín borító fedősejtek visszanyerik csontképző képességüket. Ebben a vizsgálatban 1 hónapos teriparatid-kezelés után létrejött új csontszövet zöme (70%) csipkézett reverziós vonal mentén keletkezett, vagyis átépüléses csontképződésből származott. Tekintve, hogy az erodált régió körvonala nem volt hosszabb a kontroll-csoportnál, leszögezhető, hogy a kezelés korai szakaszában újonnan képződött csontszövet javarésze azokban a csontátépítő egységekben kelet-

kezett, amelyekben a kezelés elkezdésekor még zajlott vagy már befejeződött a csontreszorpció. A de novo csontképződés részaránya úgyszintén tetemes (30%) volt a teriparatid-kezelés ideje alatt. Elképzelhető, hogy ez a csontmennyiség a korábbi csontreszorpciótól térben és időben független csontképződéssel jött létre, azonban a de novo csontképződés jelentős hányada az eredeti reszorpciós lacunák szomszédságában található, nyugvó csontfelszínre is kiterjedő csontképződéssel keletkezett. Az eredeti reszorpciós lacunát övező, nyugvó felszíneken meginduló de novo csontképződést a lacunából kívándorló és annak területét a környező felszín rovására növelni igyekvő osteoblastok indítják el.

Korábban beszámoltak arról, hogy enyhe primer hyperparathyreosisban (PHPT) szenvedő postmenopauzás nőkben a tartósan magas endogén PTH szint a szivacsos csontállományban anabolikus hatást fejt ki. Ebből kiindulva érdemesnek tűnt megvizsgálni a de novo csontképződés gyakoriságát ebben az állapotban. A teriparatiddal kezelt betegek másodszorra elvégzett kettős-jelölésének adatait összevetették 11, hasonló korú, PHPT-ban szenvedő nőbeteg hagyományos kettős-jelölés után gyűjtött adataival. A 11 PHPT beteg közül 3 (27%) esetében figyelték meg a szivacsos állományban kiterjedt csontátépítő egységekben zajló de novo csontképződést, míg ez a teriparatiddal kezelt betegek 90%-ában (9/10) volt észlelhető. Ezek az egységek a PHPT-s betegek esetében az összes csontképző egység 2%-át, míg a teri-

paratiddal kezelték esetében 49%-át tették ki. A PHPT populációban nem észleltek szomszédos csont-reszorpciótól független de novo csontképződést, ami a teriparatiddal kezelt betegek 40%-ában kimutatható volt. Ezek a megfigyelések amellet szólnak, hogy a naponta injekcióban adott teriparatiddal kezelt betegekben sokkalta sűrűbben fordul elő de novo csontképződés, mint az endogén PTH szint tartós emelkedése esetén.

Összefoglalás

A szerzők négyszeres tetracyclin-jelöléses módszert ismertettek, melynek alkalmazásával egyetlen csontbiopszia is elegendő a csontképződés rövid távú változásainak longitudinális értékeléséhez. Ez a vizsgálat hasznos módszer az anabolikus kezelés emberi csontszövetre kifejtett hatásainak tanulmányozására. Bebizonyították, hogy 1 havi hPTH(1-34) kezelés hatására megnő a csontképződés felszíne, gyorsul az ásványianyag-lerakódás üteme, illetve beindul a de novo csontképződés. A teriparatid már egy hónap alatt erőteljesen serkenti a csontképződést a szivacsos és az endocorticalis csontfelszíneken. Ezt a hatását a mátrix-lerakódás lineáris ütemének gyorsításával és az aktív csontképződés felszínének növelésével fejt ki. Az újonképződött csontszövet korábban nyugvó felszínre rakódik le, ám ez részben a szomszédos csontátépítési egységekben zajló csontképződés átterjedéséből is adódhat.

Postmenopauzás osteoporosis kezelése teriparatid és raloxifen kombinációjával: 6 hónapos, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat eredményei

C. Deal, M. Omizo, E. Schwartz és mtsai. *J. Bone Miner Res.* 2005.20.1905-1911.

A csontreszorpció-gátlók az osteoclastok működését gátolva csökkentik a csontanyagcsere ütemét és a reszorpciós lacunák mélységét. Ezek a hatások kedvezően befolyásolják a csontok mechanikai jellemzőit és fokozzák az osteoid mineralizációját. Több csontreszorpció-gátlóról bizonyították, hogy szignifikáns mértékben csökkenti az osteoporoticus csonttörés kockázatát – többek között a szelektív oestrogen-receptor modulátorok (SERM-ek) csoportjába tartozó raloxifent törzskönyvezték a postmenopauzás nők osteoporosisának megelőzésére és kezelésére. A naponta subcutan injekcióban adott rekombináns humán parathormon (1-34) (teriparatid – [rhPTH(1-34)]) úgyszintén szignifikánsan csökkenti az osteoporoticus csonttörés kockázatát. Ez a szer serkenti az osteoblastok működését és a csontképződést, növeli a

csonttömeget és emeli a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjét.

Tetszetős feltételezés, hogy a csontreszorpció-gátló és a csontképződést serkenti gyógyszerek kombinált alkalmazása előnyösen hat a csontozatra. Ovariectomizált patkányokon végzett kísérletek eredményei alapján érdemesnek tűnik SERM és teriparatid kombinációjával kezelni az osteoporosist. Feltételezhető, hogy raloxifen hozzáadásával mérsékelhető a csontreszorpció teriparatid monoterápia során észlelhető fokozódása. A szerzők ezek alapján terveztek hat hónap időtartamú, randomizált, kettősvak, perorális placebo-kontrollos vizsgálatot, melynek során a teriparatid monoterápia és a raloxifen + teriparatid kombináció hatásait hasonlították össze postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nőbetegeken.

Módszerek

A vizsgálatra az USA 13 klinikai központjában került sor. A résztvevők 45-85 éves, posztmenopauzás nők voltak, akiknek a lumbális gerinc-, a femurnyak- vagy a teljes csípő BMD T-score-ja 2,5 SD-nél alacsonyabb volt, és akiket – a vizsgáló megítélése szerint – nagymértékben fenyegetett a csonttörés kockázata.

A betegek naponta 20 µg teriparatidot adtak be maguknak subcutan injekcióban, illetve ezen kívül naponta placebo-készítményt, vagy 60 mg raloxifent szedtek szájon át. Legalább 1000 mg/nap elemi kalcium, illetve 400-800 NE/nap D-vitamin bevitelét biztosították.

Mérték a csontreszorpció (az I-es típusú collagen C-terminális telopeptidje – CTx) és a csontképződés (az I-es típusú collagen N-terminális propeptidje – PINP) markereinek szintjét. A lumbális gerinc, a teljes csípő és a femurnyak csontsűrűségét DEXA-val határozták meg a kezelés elkezdése előtt, illetve 6 hónapos kezelés után. Laboratóriumi vizsgálatokat (klinikai kémiai és haematológiai paraméterek, vizeletvizsgálat) is végeztek.

Eredmények

A bevonási feltételeket 137 nőbeteg teljesítette, 68, illetve 69 beteget soroltak random válogatással a teriparatid + placebo, illetve a teriparatid + raloxifen kombinációkkal kezelt csoportokba. A teriparatid monoterápia időtartama átlagosan 162±4,4 nap, a kombinált kezelésé 159±5,1 nap volt.

A kezelés elkezdése előtt összességében véve hasonlóak voltak a két terápiás csoport jellemzői.

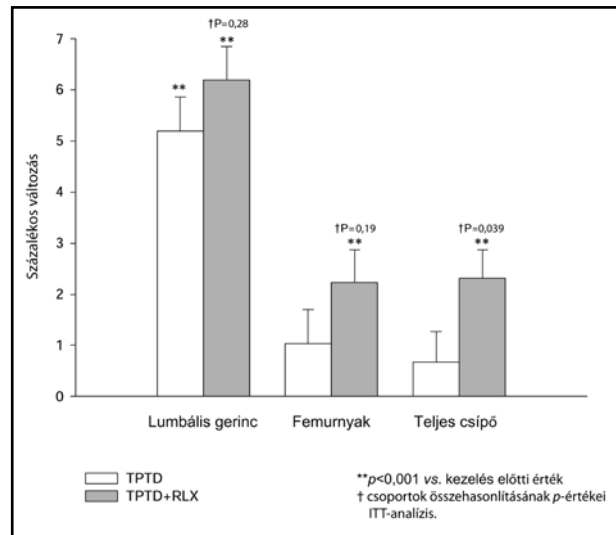
A csontanyagcsere biokémiai markerei, kalcium- és foszfor anyagcsere

A csontképződés (PINP-szint) mind a két csoportban szignifikánsan fokozódott. A csontreszorpció fokozódása azonban a kombinált kezelésben részesülő betegcsoportban szignifikánsan ($p=0,015$) kisebb mértékű volt, mint teriparatid monoterápia alkalmazása esetén, ami viszont szignifikánsan növelte a lumbális csigolyák csontsűrűségét (a kezelés előtti értékhez képest 5,19±0,67%-kal).

A teriparatid monoterápia hatására emelkedett a szérum kalcium szint a kezelés előtti értékhez képest (0,30±0,06 mg/dl-rel, $p<0,001$), a szérum foszfát-szint azonban változatlan maradt. A kombinált kezelésben részesülő betegek szérum kalcium szintje nem változott, a szérum foszfát-szint átlagértéke a kezelés előtti értékhez képest csökkent (-0,20±0,06 mg/dl, $p<0,001$). A szérum kalcium- és foszfát-szintek változása szignifikánsan különbözött a két csoportban ($p<0,001$ illetve $p<0,004$).

Csontsűrűség

A kombinált kezelés hatására szignifikánsan nőtt a lumbális csigolyák (6,19±0,65%-kal), a femurnyak (2,230±0,64%-kal) és a teljes csípő (2,31±0,56%-kal)



ábra: A lumbális csigolyák, a femurnyak és a teljes csípőtáji régió csontsűrűségének százalékos változása 6 hónap alatt, a kezelés előtti értékhez képest (átlag±SE).

csontsűrűsége, sőt az utóbbi növekedésének mértéke szignifikánsan ($p=0,04$) meghaladta a teriparatid monoterápiával kezelt csoportban észleltet. Hat havi teriparatid monoterápia hatására egyedül a lumbális csigolyák csontsűrűsége nőtt szignifikánsan (ábra).

Veseműködés

A kombinált terápiában részesülő csoportban szignifikánsan nőtt a creatinin-clearance. Ez a növekedés szignifikánsan különbözött a teriparatid monoterápiával kezelt csoportban észlelt, nem szignifikáns mértékű csökkenéstől.

Mellékhatások

A kombinált kezelés a teriparatid monoterápiához hasonló mértékben bizonyult biztonságosnak. Legalább egy jelentős mellékhatás összesen 8 (5,8%), 4 kombinált kezelésben (5,8%) és 4 monoterápiában (5,9%) részesülő betegen jelentkezett. Mellékhatás jelentkezése miatt 10 beteg (7,3%) maradt ki a vizsgálatból: heten (10,1%) a teriparatid + raloxifen kombinációval kezelt, és hárman (4,4%) a teriparatid monoterápiával kezelt csoportból. A jelentős mellékhatások közül a vizsgálok egyedül az izomgörcsöt minősítették a vizsgálati készítmény alkalmazásával potenciálisan összefüggésben álló reakciónak.

Megbeszélés

A postmenopauzás nők jól tolerálták a raloxifen és teriparatid kombinációjával végzett kezelést, ami – a teriparatid monoterápiához képest – szignifikánsan növelte a teljes csípőtáji régió csontsűrűségét. Ez amellet szől, hogy a raloxifen mérsékli a teriparatid csontreszorpciót serkentő hatását. Mindazonáltal, a PINP szint emelkedésének a kombinált kezelésben részesülőkön észlelt mértéke nem volt szignifikánsan kisebb a monoterápiával elértnél, vagyis a kétféle kezelés hatására hasonló mérték-

ben emelkedett a csontképződés biokémiai markereinek szintje. A teriparatid hatására a kezelés kezdeti szakaszában csak a csontképződés markereinek szintje emelkedik, a csontreszorpciót tükrözőké nem; ez feltehetően a csontképződés közvetlen serkentésére vezethető vissza.

A BMD értékek a csontanyagcsere-markerekkel összhangban változtak: 6 havi teriparatid monoterápia hatására csak a lumbális csigolyák csontsűrűsége nőtt szignifikánsan, ugyanakkor a raloxifen és a teriparatid kombináció hatására ezen kívül a femurnyak és a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége is. Ismeretes, hogy a teriparatid egyidejűleg növeli a corticalis csontállomány porozitását és vastagságát, míg a raloxifen bizonyítottan gyarapítja a femurnyak csontsűrűségét. Ebben a vizsgálatban 6 hónap alatt szignifikánsan nőtt a femurnyak és a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége – vagyis a raloxifen minden bizonnyal mérsékelte a teriparatid corticalis-állomány porozitását fokozó hatását.

A teriparatid + raloxifen kombináció már 1 hónap alatt növelte a PINP szintet és a 6 havi kezelés után 150%-kal volt magasabb a kezelés előttinél. A CTx szint a vizsgálat első hónapjában a teriparatid + raloxifen hatására nem változott és 3, illetve 6 havi kezelés után 50%-kal kisebb mértékben emelkedett, mint a teriparatid monoterápiával kezelt csoportban.

A PTH kezelés raloxifennel vagy alendronáttal történő kiegészítése után, a csontanyagcsere-markerek szintjében észlelt különbségek a kezelésnek a csontszövet biológiai működésére kifejtett hatásainak vagy a csontreszorpció-gátlók különböző relatív hatáserősségének tulajdoníthatók. A raloxifen oestrogen-receptorokhoz, az alendronát hydroxyapatit-hoz kötődve fejti ki hatását. A 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifen hatáserőssége kisebb a 10 mg/nap dózisban adott alendronáténál.

A teriparatid monoterápiával kezelt betegek szérum kalcium-szintje szignifikánsan emelkedett; kombinált kezelésben részesülőknél azonban ezt nem észlelték. A szérum foszfor-szintje viszont az utóbbi csoportban szignifi-

kánsan csökkent, míg a teriparatid monoterápia hatására nem változott. Feltételezhető, hogy a teriparatid kezelést raloxifennel kiegészítve megnő az újonképződött csontszövetbe beépülő kalcium és foszfor mennyisége. Ezt támasztja alá, hogy a csontképződés mértéke hasonló volt a két csoportban, ugyanakkor a kombinált kezelés a teriparatid monoterápiához képest nagymértékben csökkentette a csontreszorpciót.

A csontképződési markerek szintje a teriparatid kezelés első hónapjában gyors ütemben emelkedik, ezt a csontreszorpció markerek szintjének másodlagos emelkedése követi. Feltételezik, hogy a csontképződés kezdeti, izolált (a csontreszorpció fokozódása nélküli) dominanciája az osteoblastokon érvényesülő, közvetlen serkentő hatás következménye, amihez nem társul az osteoclast-működés stimulálása. Postmenopauzális nőkben a raloxifen-kezelés elkezdését követő 2-3 hónapban csökken, majd tartósan alacsony marad a csontreszorpció markerek szintje. A raloxifen, illetve teriparatid kezelés 6-12. hónapjában egyaránt viszonylag állandó a csontreszorpció markerek szintje.

Összefoglalás

A teriparatid + raloxifen kombináció és a teriparatid monoterápia hatásait posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőbetegeken elvégzett, 6 hónap időtartamú, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálattal hasonlították össze, a csontanyagcsere biokémiai markereinek és a csontsűrűség (BMD) változásai alapján. Mind a teriparatid monoterápia, mind a kombinált kezelés hatására emelkedett a csontképződés biokémiai markereinek szintje és gyarapodott a csigolyák csontsűrűsége. Kombinált kezelés esetén szignifikánsan kisebb mértékű volt a csontreszorpció fokozódása és a kezelés előtti értékhez képest szignifikánsan nőtt a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége. Ez azt jelenti, hogy a raloxifen a csontképződés csökkentése nélkül mérsékelte a teriparatid csontreszorpciót fokozó hatását.

A teriparatid kezelés abbahagyása után is tartósan csökken az osteoporoticus, non-vertebrális csonttörések kockázata

R. Prince, A. Sipos, A. Hossain és mtsai. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507-1513.

A naponta egyszeri subcutan injekció adagolású, rekombináns-DNS technológiával előállított teriparatid [rhPTH(1-34) TPTD] olyan csontképző hatású gyógyszer, amely egyidejűleg serkenti a trabecularis és a corticalis csontállomány képződését és ezáltal javítja a csont mikroszkópos szerkezetét. Visszafordítja az osteoporoticus csontvesztés folyamatát, csökkenti a csonttörések gyakoriságát mind az axialis, mind az appendicularis csontokon.

A FPT (Fracture Prevention Trial) vizsgálat során naponta egyszer, 20 µg vagy 40 µg dózisban adagolt teriparatid (átlagban 21 hónap alatt) szignifikáns mértékben (65%-kal, illetve 69%-kal) csökkentette az egy vagy több, újabb csigolyatörések kockázatát. A non-vertebrális törések kockázata is 53%-kal, illetve 54%-kal csökkent. A kezelés hatására szignifikánsan nőtt a csigolyák, a teljes csípő, a combnyak és a teljes csontváz csontsűrűsége, ugyanakkor a radius distalis részének, illetve diaphysisének BMD értéke csökkent.

Az FPT vizsgálat befejezését követően a résztvevőket egy utánkövetéses vizsgálatban való részvételre kérték fel, melynek elsődleges célja a teriparatid kezelés abbahagyása utáni biztonságosság értékelése volt, és melynek során az újabb csonttörések gyakoriságáról és a csontsűrűség alakulásáról is gyűjtöttek adatokat. Ez a közlemény a teriparatid adagolásának befejezése után legfeljebb 30 hónapon keresztül megfigyelt nőkben észlelt hatásokról számol be.

Betegek és módszerek

Az FPT vizsgálat. A multicentrikus, kettősvak, placebo-kontrollos FPT vizsgálatban 1637 postmenopausás, osteoporosisban szenvedő nőt random válogatással sorolták a naponta egyszeri 20 µg vagy 40 µg dózisban, subcutan adott teriparatiddal vagy placebo-injekcióval kezelt csoportokba. Ezen kívül, a résztvevők 1000 mg kalciumot és 400-1200 NE D-vitamint is kaptak naponta. A vizsgálatban járóképes, legalább 5 éve postmenopausás, legalább egy, a háti-ágyéki gerincszakasz röntgenfelvételén kimutatható enyhe, nem traumás eredetű csigolyatörést elszenvedett nők vehettek részt. Az FPT elsődleges végpontja az újabb csigolyatörést elszenvedett nőtörések száma volt; másodlagos hatékonysági mutatóként a DEXA-val meghatározott BMD és a non-vertebrális csonttörések számának alakulását monitorozták.

Az FPT vizsgálatot 1998-ban, idő előtt félbeszakították, mert egy carcinogenitási vizsgálat osteosarcoma kialakulásáról számolt be teriparatiddal naponta kezelt pat-

kányokon. Szakértői elemzések szerint ez az állatkísérletes eredmény nem jelenti azt, hogy az osteoporosis miatt legfeljebb 2 éven keresztül teriparatiddal kezelt beteget fokozottan fenyegetné az osteosarcoma kialakulásának kockázata

A FPT résztvevőinek utánkövetése. Klinikai és röntgüntünetek alapján meghatározták az osteoporoticus eredetű vertebrális és non-vertebrális törések gyakoriságát A csípőtáji régiók csontsűrűségét a 6., 18. és 30. hónapon DEXA-val mérték. A klinikai tüneteket okozó/nem okozó mellékhatásokat (többek között a jelentős laboratóriumi, illetve fizikális vizsgálattal észlelt eltéréseket) rendszeres időközönként rögzítették.

Eredmények

Az FPT (Fracture Prevention Trial) összes résztvevőjének felajánlották a részvételt egy utánkövetéses vizsgálatban. A korábbi (rejtett) terápiás besorolást felfedték; a betegek korlátozás nélkül kaphattak osteoporosis elleni gyógyszereket. A FPT résztvevőjeként, random válogatással teriparatid vagy placebo kezelésre besorolt 1637 nőbeteg közül 1262 (77%) vett részt az utánkövetéses vizsgálatban. Az eredeti FPT populációhoz hasonlóan, az utánkövetéses vizsgálat résztvevői is átlagban 19,3 hónapon keresztül szedték a korábbi vizsgálati készítményt. Az 1262 beteg kb. 60%-a kapott egyéb osteoporosis elleni gyógyszereket a nyomon követés ideje alatt; ez a korábbi placebo-csoportban sűrűbben fordult elő, mint a két teriparatid csoportban ($p < 0,05$). Az utóbbi két csoport és a placebo-csoport között szignifikáns különbség mutatkozott a non-vertebrális osteoporoticus csonttörések 50 hónapra (a teriparatid kezelés és az azt követő utánkövetés időtartamára) vetített kockázat-hányadosa között ($p < 0,03$). A nyomon követés ideje alatt ebben a tekintetben statisztikailag szignifikáns különbséget találtak a 40 µg teriparatiddal kezelt betegek, illetve az összevont teriparatid-csoport és a placebo-csoport között; az utóbbi és a 20 µg teriparatiddal kezelt csoport között azonban nem. A 20 µg, illetve 40 µg dózisú teriparatid kezelésben részesült csoportok között sem volt különbség. A csonttörés bekövetkeztéig eltelt idő Kaplan-Meier-féle elemzése szerint a kezelés és az azt követő nyomon követés 50 hónapja alatt egyre nőtt a különbség a korábbi placebo-csoportban és a két teriparatid-csoportban regisztrált törésgyakoriság között ($p = 0,009$). Az FPT során teriparatiddal kezelt, ezt követően azonban kezeletlen betegek alcsoportjában csökkent a teljes csípőtáji régió és a combnyak csontsűrűsége, míg a teriparatid kezelés befe-

jezése után biszfoszfonátot szedő betegek csontsűrűsége változatlan maradt vagy tovább nőtt.

A kezelés biztonságossága. Összességében véve, az FPT utáni nyomkövetés ideje alatt nem merült fel jelentős aggály a kezelés biztonságosságával kapcsolatban. A teriparatid-kezeléssel összefüggő reakciók mindkét terápiás csoportban ritkán fordultak elő. A mellékhatások gyakoriságának ez a csökkenése mellett szól, hogy a gyógyszerfüggő reakciók a kezelés abbahagyása után megszűnnek.

Megbeszélés

A teriparatid 50 hónap (kezelés + utánkövetés ideje) alatt szignifikánsan csökkentette az osteoporoticus non-vertebrális csonttörések kockázatát. A kezelés befejezése utáni nyomkövetés ideje alatt a korábban 20 µg teriparatiddal kezelt csoport kockázat-hányadosa nem különbözött számottevően a placebo-csoportétól; szignifikáns különbség csak a 40 µg teriparatiddal kezelt betegek, illetve az összehasonított teriparatid-csoport esetében mutatkozott. A 20 µg, illetve 40 µg dózisú kezelésben részesülő csoportok kockázat-hányadosa nem különbözött lényegesen. Ezek a megállapítások összhangban állnak azokkal a korábban publikált adatokkal, melyek szerint a teriparatid kezelés a beszüntetése után akár további 18 hónapon keresztül védelmet biztosít a postmenopausás osteoporosisban szenvedő nők számára a csigolyatörésekkel szemben. Hasonlóképpen férfiak esetében a kezelés abbahagyása után akár 30 hónapig kitarthat a teriparatid védő hatása.

Az FPT során alkalmazott teriparatid hatására szignifikánsan gyarapodott a lumbalis csigolyák, a teljes csontváz, a teljes csípőtáji régió és a combnyak csontsűrűsége.

Ezen tanulmány új eredményei mellett szólnak, hogy a teriparatid kezelés abbahagyása után nem csökken a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége — mindenekelőtt azon betegek esetében, akik legalább 2 éven keresztül csontreszorpció-gátlót szednek. Az utóbbi elmaradása esetén tendenciaszinten csökken a femurnyak BMD, azonban ez hosszú távú csontreszorpció-gátló kezeléssel visszafordítható.

Az eredmények összhangban állnak azzal a korábbi megállapítással, miszerint a parathormon kezelés beszüntetése után a csontsűrűség gyarapodásának fenntartása érdekében hasznos lehet csontreszorpció-gátlót adni. Bizonyított, hogy a PTH kezelés abbahagyása után mind hormonpótlással, mind biszfoszfonát kezeléssel fenntartható, sőt növelhető a lumbalis csigolyák és a csípőtájék csontsűrűsége. A csontreszorpció-gátló kezelés kedvező hatását szem előtt tartva érdemes további, prospektív vizsgálatokkal bizonyítani, hogy a teriparatid kezelés befejezése után csontreszorpció-gátlók alkalmazásával megnyújtható az előbbi jótékony hatásának időtartama.

Következtetések és összefoglalás

A teriparatid kezelés abbahagyása után 1262 nőbeteg sorát kísérték figyelemmel. A kezelés elkezdését követő 50 hónapos időszakra érvényes kockázat-hányados a 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt betegcsoportokban 0,57 volt ($p=0,002$) volt. A megfigyeléses vizsgálat eredményei mellett szólnak, hogy a teriparatid kezelés kedvező (az osteoporoticus non-vertebrális törések kockázatát az összehasonított terápiás csoportban csökkentő) hatása tartósan érvényesül a kezelés és az azt követő nyomkövetés akár 50 hónapos időszakában.

Teriparatid kezelés után kisebb a hátfájdalom jelentkezésének kockázata: meta-analízis

M. Nevitt, P. Chen, R. Dore és mtsai. *Osteoporosis Int.* 2006.17.273-280.

A csigolyatörés az osteoporosis leggyakoribb következménye: 75 éves korukig a nők kb. 30%-ában, 85 éves korig pedig a nők 50%-ában következnek be oszteoporotikus kompressziós csigolyatörések. A klinikai eszközökkel kóriszmézett csigolyatörések többségét a következményes hátfájdalom eredetének kivizsgálása során fedezik fel. Az idült, heves hátfájdalom jelentkezésének kockázata az elszenvedett csigolyatörések számával és súlyosságával arányosan nő. A hátfájdalom túl a csigolyatörés további lehetséges következményei a depresszió, rokkantság, munkaképtelenség, a független életvitel elvesztése és az életminőség csökkenése.

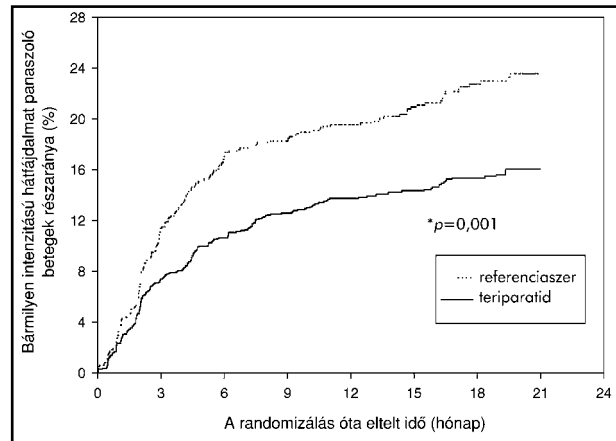
A csigolyatörések kórházi ellátásának költsége a csípőtáji törésekének 50-63%-ára rúg, ugyanakkor az osteoporosis miatt évente szükségessé váló kórházi beutalások 25%-ára csigolyatörés miatt kerül sor. A kiadások zömét a hátfájdalom, illetve az emiatt kialakuló rokkantság enyhítése emészteli fel. A klinikai gyakorlatban a hevenyen jelentkező hátfájdalmat fájdalomcsillapítókkal és nem gyógyszeres eljárásokkal (például a hátizomzat erősítésével) próbálják csillapítani. Idült, heves fájdalom esetén szóba jön a csigolyák műtéti stabilizálása (vertebroplastica).

A kettősvak, randomizált FPT (Fracture Prevention Trial) szerint posztmenopauzás osteoporosisban szenvedők női teriparatid (rhPT[1-34]) kezelése csökkenti a csigolyatörések kockázatát. Ezen kívül, míg a placebo-csoport tagjainak 23%-a panaszolt hátfájdalmat, ez a napi 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt betegek 17%-ában, illetve 16%-ában fordult elő. Egy másik vizsgálatban a 40 µg/nap teriparatiddal kezelt betegek 5,5%-a, míg a 10 mg/nap alendronáttal kezelt betegek 19,2%-a panaszolt hátfájdalmat.

Ebben a tanulmányban randomizált, kettősvak, kontroll vizsgálatok adatainak meta-analízisével ellenőrizték annak a feltevésnek a megalapozottságát, miszerint teriparatid adásával a placebo-kezelésnél és más vizsgálati készítményeknél hatékonyabban mérsékelhető a hátfájdalom jelentkezésének kockázata.

Anyag és módszer

A meta-analízisbe bevont vizsgálatok kiválasztásának kritériumai. A szakirodalom módszeres áttekintésével 5 klinikai vizsgálat adatait elemezték. Mindegyik feldolgozott vizsgálat randomizált, kettősvak, és kontroll-csoportos volt; végpontként vagy az újabb csigolyatörés bekövetkezését (n=1) vagy a csontsűrűség változását tűzték ki (n=4). Négy vizsgálat résztvevői osteoporotikus posztmenopauzás nők, míg az ötödik idiopathiás vagy hypogonadismus okozta



ábra: A bármiféle hátfájdalmat panaszoló betegek kumulatív részaránya.

*A hátfájdalom-gyakoriság csoportok közötti divergenciájának (az értékelte teljes időtartamra vonatkozó) log-rank teszttel meghatározott p-értéke.

osteoporosisban szenvedő férfiak voltak. Két vizsgálat placebo-kontroll volt, másik kettőben alendronát volt a referencia-szer, míg az ötödik vizsgálat a teriparatid és a hormonpótló kezelés kombinációját hasonlította össze a monoterápiaként alkalmazott hormonpótlással. A betegek által panaszolt (a vizsgálati készítmény szedésének elkezdése után újonnan jelentkező vagy súlyosbodó) hátfájdalmat a mellékhatás-bejelentésekben azonosították, majd a hátfájdalom jelentkezésének kockázatát többváltozós, Cox-féle részarányos kockázati-moddellel elemezték.

A vizsgálatok résztvevői. A feldolgozott vizsgálatokban, az osteoporosis leszámítva, egyéb idült, rokkantsághoz vezető betegségekben nem szenvedő betegek vehettek részt. A menopauza beállta óta legalább 5 évnek kellett elteltie. A résztvevőket random válogatással sorolták be a naponta 20 µg vagy 40 µg dózisban, subcután önjekciózással adagolt teriparatiddal, avagy placeboval/referencia-szerrel kezelt csoportokba. Ezen kívül minden résztvevő naponta kapott kalciumot (1000 mg) és D-vitamint (400-1200 NE).

A hátfájdalom értékelése. A hátfájdalommal kapcsolatos adatokat mindegyik vizsgálatban a mellékhatás-monitorozás keretében, az ellenőrző vizitek alkalmával gyűjtötték be. „Hátfájdalomnak” a vizsgálati készítmény ideje alatt újonnan jelentkező, illetve az ez idő alatt súlyosbodó fájdalom minősült. A vizsgálok minden résztvevő esetében egy-egy felépítésű, folyamatosan karbantartott vizsgálati adatlapokon rögzítették a vizsgálatba való bevonáskor fennálló kórképeket és tüneteket; a fizikális vizsgálattal feltárt, kli-

nikai szempontból jelentős rendellenességeket, az EKG- és röntgen-leleteket, valamint a vizsgálat ideje alatt észlelt összes mellékhatást. A mellékhatások, intenzitásuk szerint „enyhének”, „középsúlyosnak”, vagy „súlyosnak” minősülhetnek. „Enyhének” minősült a mellékhatás, ha nem korlátozta a beteget fizikai aktivitásában és alkalmi gyógyszerbevitellel enyhíthető volt. A „középsúlyos” mellékhatás kismértékben gátolta a beteget mindennapi fizikai aktivitásában és enyhítése rendszeres gyógyszeres kezelést igényelt. A „súlyos” mellékhatás számottevő zavart okozott a beteg mindennapi teendőinek ellátásában, kiegészítő gyógyszeres kezelést és egyéb, esetleg kórházi ellátást is igényelt.

Eredmények

Öt tanulmány, összesen 2670 betegének adatait dolgoztak fel. A bármilyen intenzitású, a középsúlyos/súlyos, vagy a súlyos hátfájdalom 100 beteg-életévre vetített gyakorisága az összevont teriparatid-csoportban 12,05; 7,63; és 1,54; míg a más vizsgálati készítménnyel kezelt (összevont) csoportban 18,59; 12,78; illetve 3,62 volt. Az utóbbi csoporthoz viszonyítva, az összevont teriparatid-csoportban alacsonyabb volt a bármilyen intenzitású hátfájdalom [RR: 0,66; 95% CI: 0,55-0,80], a középsúlyos/súlyos hátfájdalom [RR: 0,60; 95% CI: 0,48-0,75], illetve a súlyos hátfájdalom [RR: 0,44; 95% CI: 0,28-0,68] jelentkezésének a relatív kockázata. A placebo-kontrollos vizsgálatok összevont adatain elvégzett meta-analízis szerint a teriparatid-kezelés szignifikánsan csökkentette a bármilyen intenzitású [RR: 0,76; 95% CI: 0,57-0,88], a középsúlyos/súlyos [RR: 0,67; 95% CI: 0,52-0,87], illetve a súlyos [RR: 0,47; 95% CI: 0,28-0,78] hátfájdalom kockázatát. A csontreszorpció-gátlókkal végzett vizsgálatok adatain elvégzett meta-analízis hasonló eredményre vezetett: a teriparatid-csoportban alacsonyabb volt a bármilyen intenzitású [RR: 0,54; 95% CI: 0,36-0,81], a középsúlyos/súlyos [RR: 0,40; 95% CI: 0,24-0,67], illetve a súlyos [RR: 0,33; 95% CI: 0,12-0,90] hátfájdalom jelentkezésének a kockázata

Az összevont, teriparatiddal, illetve más vizsgálati készítménnyel kezelt csoportokban bármilyen intenzitású hátfájdalmat panaszoló betegek kumulatív részarányának Kaplan-Meier elemzése (ábra) kimutatta, hogy a hátfájdalom jelentkezésének valószínűsége már kb. 3 hónapos kezelés után különbözött a két csoportban és a vizsgálat teljes időtartamára vonatkozóan statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) divergencia mutatkozott. Huszonegy havi kezelés után, az összevont teriparatid-csoport tagjainak kb. 16%-a, míg az egyéb vizsgálati készítménnyel kezelt betegek 23,5%-a panaszolt bármilyen intenzitású hátfájdalmat.

Az értékelt vizsgálatok hátfájdalommal kapcsolatos eredményei nem bizonyultak statisztikailag heterogénnek ($p=0,60$), és a napi 20 μg , valamint 40 μg teriparatiddal kezelt csoportok között sem volt különbség ($p=0,64$).

Megbeszélés

A meta-analízis kimutatta, hogy teriparatid-kezelés hatására – a placebo-, az alendronát-, illetve hormonpótló kezeléssel szemben – szignifikánsan nagyobb mértékben csökken a bármilyen intenzitású, a középsúlyos/súlyos, illetve a súlyos hátfájdalom jelentkezésének a kockázata. A hátfájdalom-kockázat csökkentési végpontok tekintetében nem mutatkozott heterogenitás a feldolgozott vizsgálatok között. Ezen túlmenően a napi 20 μg , illetve 40 μg teriparatiddal kezelt csoportok között sem volt szignifikáns különbség, ezért helyénvaló volt a két teriparatid-csoport, valamint a más vizsgálati készítményekkel kezelt csoportok összevonása. A referencia-szerekkel kezelt (összevont) csoporthoz képest, az összevont teriparatid-csoportban – már 3 havi kezelés után – szignifikánsan alacsonyabb volt a bármilyen intenzitású hátfájdalom jelentkezésének kockázata, sőt a középsúlyos/súlyos, valamint a súlyos hátfájdalom kockázata is szignifikánsan csökkent. A teriparatid két placebo-kontrollos vizsgálatának, illetve 3 csontreszorpció-gátlóval végzett összehasonlító vizsgálatának meta-analízise úgyszintén a (bármilyen intenzitású, középsúlyos/súlyos, illetve súlyos) hátfájdalom csökkenését mutatta ki a teriparatiddal kezelt betegekben.

Az értékelésre kerülő vizsgálatok során a rutin mellékhatás-monitorozás részeként gyűjtötték a hátfájdalommal kapcsolatos adatokat. Ez a módszer hasonló a klinikai gyakorlathoz, és ha az eredményei helytállóak, akkor feltételezhető, hogy a teriparatiddal kezelt betegek ritkábban számolnak be spontán hátfájdalomról mint a placebo-, alendronát- vagy hormonpótló-kezelésben részesülő betegek.

A hátfájdalomnak számos oka lehet. Osteoporosisos nők esetében a csigolyatörés különösen fontos etiológiai tényező: az újabb csigolyatörések súlyosságával arányosan nő a hátfájdalom gyakorisága. A meta-analízis végeredménye azt tükrözi, hogy a teriparatiddal kezelt nők csoportjában nagymértékben csökkent a bármilyen intenzitású, illetve a súlyos hátfájdalom gyakorisága.

A hátfájdalom kockázatának a teriparatid-csoportban észlelt csökkenése az új, fájdalommal járó csigolyatörések kockázatának csökkenésével függ össze. Állatkísérletek tanúsága szerint a teriparatid meggyorsítja a csonttörés gyógyulását, tehát elképzelhető, hogy előrehaladott osteoporosisban is meggyógyítja, vagy legalább stabilizálja a korábban bekövetkezett fraktúrákat, illetve a csontszerkezet mikroszkopikus károsodását.

Figyelemre méltó, hogy a teriparatid a csigolyatörések megelőzésére úgyszintén alkalmas alendronátnál és a hormonpótlásnál hatékonyabban csökkenti a hátfájdalom jelentkezését. A hátfájdalom kockázatának teriparatid kezeléssel elért, az alendronát kezelést felülmúló csökkenése minden bizonnyal annak köszönhető, hogy a teriparatid az alendronátnál hatékonyabban hárítja el a csigolyatöréseket.

Összefoglalás

A teriparatid [rhPTH (1-34)] bizonyítottan növeli a csonttömeget és csökkenti a csigolyatörések, illetve egyéb lokalizációjú osteoporoticus frakturák kockázatát. A teriparatid-kezelés a feldolgozott vizsgálatok mind-egyikében hasonló mértékben csökkentette a hátfájdalom

jelentkezésének kockázatát. A random besorolás alapján teriparatiddal kezelt betegeket kevésbé fenyegette az újonnan jelentkező, vagy a súlyosbodó hátfájdalom kockázata, mint a referencia szerekekkel kezelteteket. A hátfájdalom jelentkezésének relatív kockázata a teriparatid-csoportban alacsonyabb volt, mint akár a placebo-készítménnyel, akár a csontreszorpció-gátlókkal kezelt csoportokban.

A teriparatid (rhPTH 1-34) korai hatása a csontsűrűsége és a hátfájdalomra csontreszorpció gátlókkal korábban kezelt / nem kezelt betegeken: az EUROFORS vizsgálat időközi eredményei

S. Boonen, K. Brixen, B. Obermayr-Pietsch és mtsai. Osteop. Int 2005. (ECCE05 Kongresszus P 173)

A prospektív, randomizált, 24 hónap időtartamú EUROFORS vizsgálat különböző szekvenciális adagolási sémák szerint végzett, 2 éves teriparatid-kezelés hatásait értékelték osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzális nőknél.

Betegek és módszerek

Az első évben a vizsgálat minden résztvevőjét 20 µg/nap teriparatiddal, valamint 500 mg/nap kalciummal és 400-800 NE/nap D-vitaminnal kezelték (nyílt feltételek között). A vizsgálati populáció 3 csoportból állt. Az elsőbe osteoporosis elleni gyógyszerekkel korábban nem kezelt betegek tartoztak; a második és a harmadik csoportot a korábbi csontreszorpció-gátló kezelésre megfelelően / nem megfelelően reagáló betegek alkották. A korábbi csontreszorpció-gátló kezelés hatását abban az esetben ítélték nem megfelelőnek, ha a beteg *a)* >1 új, klinikai tünetekkel járó osteoporoticus törést szenvedett, jöllehet a megelőző 12 hónapban csontreszorpció-gátlót szedett; *b)* a T-pontszám -3,0 SD, vagy *c)* a lumbális csigolyák, a teljes csípőtáji régió vagy a femurnyak csontsűrűsége >3,5%-kal csökkent a csontreszorpció-gátló kezelés elkezdését követő >2 évben. A korábban már kezelt betegek (az összevont 2. és 3. csoport tagjainak) 87,7%-a bisfoszfonatot szedett a vizsgálat elkezdése előtt (átlagosan 33,5 hónapon keresztül). A korábban calcitoninnal kezelték részaránya 17%, a SERM-eket szedőké 16,5% a hormonpótló kezelésben részesülőké 20,6% volt. Ez a

közlemény a BMD és a hátfájdalom 6 hónapos kezelés során észlelt változásairól számol be.

Eredmények

A kezelés elkezdése előtt körülbelül azonos volt a lumbális csigolyák és a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége a 3 betegcsoportban. Hat havi teriparatid kezelés után a lumbális csigolyák csontsűrűségének átlagértéke mind a három csoportban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) mértékben nőtt (+5,2±4,8%-kal, +4,2±4,5%-kal, illetve +3,6±6,0%-kal). A teljes csípőtáji régió csontsűrűsége az 1. csoportban ($n=167$) csekély, azonban statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt (+0,7±3,1%-kal, $p=0,003$), a 2. csoportban ($n=17$) nem változott ($p=0,240$), a 3. csoportban ($n=390$) valamelyest (statisztikailag azonban szignifikáns mértékben) csökkent (-1,2±3,8%-kal, $p < 0,001$). A betegek szubjektív értékelése alapján, a hátfájdalom a 100 mm-es vizuális analóg skálán mért intenzitása átlagosan 9,1 mm-rel, 8,7 mm-rel, illetve 9,7 mm-rel csökkent ($p < 0,001$ mindhárom csoportra vonatkozóan).

Következtetések

A 6 hónapos teriparatid kezelés hatására nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége és enyhült a hátfájdalom – mégpedig attól függetlenül, hogy a betegek szedtek-e korábban csontreszorpció-gátlókat, illetve azok hatásosaknak bizonyultak-e, vagy sem.

A teriparatid hatása az oszteoporotikus, posztmenopauzás nőknél jelentkező hátfájdalom gyakoriságára

H. Genant, J. Halse, W. Briney és mtsai. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005.21.1027-1034.

A hátfájdalom szenvedést okoz, és rokkantsághoz vezet, orvosi ellátása költséges. A szerzők oszteoporotikus, posztmenopauzás nőknél tanulmányozták a teriparatid [rh(PTH1-34)] adása után jelentkező hátfájdalom kockázatát.

A 75 évesnél idősebb korú nők több mint 30%-a, míg a 85 évesnél idősebbek fele szenvedett már el korábban csigolyatörést. A csigolyatörést elszenvedett posztmenopauzás nők kb. 10%-át gyötrik idült panaszok, többek között súlyos hátfájdalom, funkcionális és pszichés károsodás, kyphosis, testmagasság-csökkenés. Mindezek következtében romlik az életminőség. Új keletű becslés szerint a csigolyatörések kórházi ellátásának éves költsége az Egyesült Államokban 500 milliárd dollárt, míg Európában 377 millió eurót tesz ki. Ennek az összegnek a zömét a csigolyatörés okozta hátfájdalom, illetve a gerinc károsodása miatti rokkantság enyhítésére fordítják.

A nemzetközi, több centrumban lebonyolított Fracture Prevention Trial (FPT) a teriparatid kezelés csonttörések kockázatára kifejtett hatását értékelte oszteoporotikus, posztmenopauzás nőknél. A placebo kezeléssel összevetve, a napi 20 µg teriparatiddal kezelt csoportban szignifikánsan csökkent az újabb csigolyatörések, a középsúlyos és súlyos, illetve a többszörös csigolyatörések kockázata. A placebo-csoporthoz képest 26%-kal csökkent az újonnan jelentkező, illetve a súlyosbodó hátfájdalom relatív kockázata (23% vs. 17%; NNT=17; p=0,017).

A szerzők az FPT során a hátfájdalom alakulásáról gyűjtött adatok secundaer elemzését végezték el. Abból indultak ki, hogy a 20 µg/nap dózisban adagolt teriparatid csökkenti a középsúlyos/súlyos hátfájdalom jelentkezésének kockázatát. Megvizsgálták a hátfájdalom enyhülésének időbeli lefolyását. Feltételezték, hogy a 20 µg/nap teriparatiddal kezelt csoportban alacsonyabb az egyszeri vagy többszörös csigolyatörések, illetve a súlyosabb csigolyatörések okozta hátfájdalom jelentkezésének kockázata. Végül, mind a két csoportban megvizsgálták a csigolyatörések súlyossága és a hátfájdalommal járó, újabb csigolyatörések száma közötti összefüggést.

Módszerek

Az FPT során legalább 5 éve posztmenopauzás, korábban csigolyatörést elszenvedett nőbetegeket soroltak, random válogatással a 19 hónapon keresztül (medián időtartam), naponta 20 µg vagy 40 µg dózisban, öninjekciózással, subcutan adagolt teriparatiddal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. A résztvevők 1000 mg kalciumot és 400-1200 NE D-vitamint is kaptak naponta. A

hátfájdalommal kapcsolatos adatokat a mellékhatás-monitorozás keretében, az ellenőrző vizitek alkalmával gyűjtötték, és az újonnan jelentkező, vagy súlyosbodó hátfájdalmat vették figyelembe. „Enyhének” minősült a fájdalom, ha nem korlátozta a beteg fizikai aktivitását és alkalmi gyógyszerbevéttel enyhíthető volt. A „középsúlyos” fájdalom gátolta a beteget mindennapi fizikai aktivitásában és enyhítése rendszeres gyógyszeres kezelést igényelt. A „súlyos” fájdalom számottevő zavart okozott a betegnek a mindennapi fizikai teendőinek ellátásában, kiegészítő gyógyszeres kezelést és egyéb, esetleg kórházi ellátást is igényelt. A vizsgálat kezdetén és befejeztekor röntgenfelvételt készítettek a gerincről. A csigolyatörések súlyosságát a röntgenkép alapján, szemikvantitatív értékelő rendszer alkalmazásával minősítették.

Eredmények

A különböző csoportokba sorolt betegek demográfiai jellemzői hasonlóak voltak.

Hátfájdalom. A placebo kezeléshez képest, a 20 µg dózisban adagolt teriparatid 31%-kal (p=0,016) csökkentette a középsúlyos/súlyos és 57%-kal (p=0,011) a súlyos hátfájdalom jelentkezésének relatív kockázatát.

Hátfájdalom és csigolyatörés. Kontroll röntgenkép 448 placebo-kezelésben részesült (82,4%) és 444 (20 µg) teriparatiddal kezelt (82,1%) betegről állt rendelkezésre. A placebo-kezeléshez képest, a 20 µg dózisban adagolt teriparatid 83%-kal (p<0,001) csökkentette a hátfájdalom, valamint a legalább egy csigolyatörés keletkezésének relatív kockázatát. A hátfájdalommal társuló legalább egy csigolyatörés, vagy legalább két csigolyatörés, illetve legalább egy középsúlyos/súlyos csigolyatörés relatív kockázata 78%-kal (p=0,003), 91%-kal (p=0,004), illetve 100%-kal (p<0,001) csökkent.

A teriparatid hátfájdalom jelentkezését megakadályozó hatásának mechanizmusa. A random besorolás alapján 20 µg/nap teriparatiddal kezelt csoportban 31%-kal csökkent a középsúlyos/súlyos (16,5% vs. 11,5%; p=0,016), illetve 57%-kal a súlyos hátfájdalom jelentkezésének relatív kockázata (5,2% vs. 2,2%, p=0,011). A placebo-csoporthoz képest, a teriparatiddal kezelt betegekben a legalább 1 újabb csigolyatörés bekövetkezéséhez társuló fájdalom relatív kockázata 83%-kal (6,5% vs. 1,1%; p<0,001), a legalább 2 újabb csigolyatörés bekövetkezéséhez társuló 91%-kal (2,5% vs. 0,2%; p=0,004), illetve a legalább egy középsúlyos/súlyos csigolyatörés után jelentkező fájdalomé 100%-kal csökkent (5,1% vs. 0,0%; p<0,001).

Megbeszélés

Random besorolás alapján 20 µg teriparatiddal kezelt csoportban kevesebb beteg jelentkezett új vagy súlyosbodó, középsúlyos/súlyos, illetve súlyos hátfájdalom. A hátfájdalom gyakoriságát tekintve, a kezelés első évének végétől kezdve egyértelmű különbség mutatkozott a placebo-, illetve a teriparatid-csoportok között. Ezen kívül, a 20 µg teriparatiddal kezelt nők között szignifikánsan alacsonyabb volt a hátfájdalommal társuló legalább egy csigolyatörést, többszörös csigolyatörést, vagy középsúlyos/súlyos csigolyatörést elszenvedett nők száma.

A placebo-csoportban az új csigolyatörések súlyosságának fokozódásával és számuk gyarapodásával párhuzamosan nőtt a hátfájdalmat, illetve a súlyos hátfájdalmat panaszolók részaránya. Ily módon, összefüggés mutatkozott a hátfájdalom és a csigolyatörések súlyossága és száma között. Az FPT és más klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint, a súlyos csigolyatörések gyakrabban járnak együtt hátfájdalommal, mint az enyhébb frakturák. Az FPT korábban publikált eredményei alapján, a 19 hónapon keresztül 20 µg/nap dózisban adagolt teriparatid hatására csökkent a csigolyatörések, a többszörös csigolyatörések valamint a középsúlyos/súlyos csigolyatörések száma – márpedig mindezek bizonyítottan és progresszíven fokozzák a hátfájdalom jelentkezésének kockázatát.

A placebo-kezeléssel összevetve, a teriparatid-csoportban 65%-kal csökkent az újabb csigolyatörések, 90%-kal az újabb középsúlyos/súlyos csigolyatörések, illetve 77%-kal a többszörös, újabb csigolyatörések kockázata. Az eredmények amellet szólnak, hogy a teriparatid-kezelésnek a hátfájdalom kockázatát mérséklő hatása többek között a súlyosabb, illetve a többszörös — fájdalommal járó — csigolyatörések megelőzéséhez vezethető vissza. Állatkísérletes modellben (patkányon) bizonyították, hogy a teriparatid felgyorsítja a csonttörés gyógyulását. Ennek lehetősége a csigolyatörést elszenvedett betegek esetében sem zárható ki; minden bizonnyal ez is

közrejátszhat a hátfájdalom relatív kockázatának csökkentésében.

Az idült, heves hátfájdalmat részben a csigolyaszerkezet, részben a rögzítő-támasztó funkciót betöltő izmok és szalagok károsodása idézi elő. A mozgásképtelenséget okozó intenzív, idült hátfájdalom a csontvesztésnek, és ezáltal az osteoporosis súlyosbodásának kedvez. Ez az ördögi kör 20 µg/nap teriparatid adásával megszakítható — ennek hatására új csontszövet képződik és csökken az újabb csigolyatörések gyakorisága.

Azt várhatnánk, hogy ha az osteoporosis gyógyszeres kezelésével sikerül hatékonyan csökkenteni az újabb csigolyatörések gyakoriságát, akkor ezzel a hátfájdalom jelentkezése is megelőzhető. Mindazonáltal, a csontreszorpció-gátlókat értékelő vizsgálatok eredményei ezt nem támasztják alá következetesen. A teriparatiddal, illetve alendronáttal kezelt nők által panaszolt hátfájdalom tekintetében mutatkozó különbség azt tükrözheti, hogy a teriparatid hatékonyabbnak bizonyul az alendronátnál a csigolyatörések okozta hátfájdalom megelőzésében.

Az irodalomban publikált két randomizált, kettősvak, az alendronát és a teriparatid hatásait összehasonlító vizsgálat során kimutatták, hogy a teriparatid-csoportban szignifikánsan kisebb volt az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó hátfájdalmat panaszoló betegek részaránya, mint az alendronát csoportban; vagyis ezen vizsgálatok tapasztalatai szerint, a teriparatiddal kezelt betegeket kevésbé fenyegeti a hátfájdalom jelentkezésének kockázata.

Összefoglalás

Az osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nőket (medián értékben) 19 hónapon keresztül teriparatiddal kezelve szignifikánsan csökkent a hátfájdalom, illetve a csigolyatörés okozta hátfájdalom jelentkezésének a kockázata. A hátfájdalom gyakoriságának csökkenését annak tulajdonítják, hogy a teriparatid-kezelés szinte teljes védelmet biztosított a középsúlyos/súlyos csigolyatörések bekövetkezésével szemben.