

A csontképződés biokémiai markereinek korai változásai előre jelzik a teriparatid, osteoporoticus, posztmenopauzás nők csontsűrűségére kifejtett hatását

P. Chen, J. Satterwhite, A. Licata, és mtsai. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962-970.

A posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők gyors csontanyagcseréje és alacsony csonttömege az osteoclastok aktivitásának fokozódását tükrözi. Ezt az aktivitásfokozódást jelzi, hogy a biokémiai markerek szintje a szérumban és a vizeletben megemelkedik. A csontreszorpció-gátlók a csontanyagcsere ütemének csökkentésével stabilizálják, sőt növelik a csontsűrűséget (BMD). A biokémiai markerek szintjeinek a kezelés elkezdésekor észlelhető csökkenése és a BMD későbbi növekedése között korrelációt mutattak ki, és ez elősegítheti a kezelés hatásának előrejelzését.

A csontreszorpció-gátlókkal ellentétben a teriparatid a csontátépülést serkenti, és ezáltal a csontképződési markerek képződésének fokozódását is elősegíti. A szerzők a csontanyagcsere biokémiai markereinek korai változásai, valamint a naponta adagolt teriparatid osteoporoticus, posztmenopauzás nők csontsűrűségére kifejtett hatása közötti összefüggést tanulmányozták a Fracture Prevention Trial résztvevőinek egy alcsoportjában.

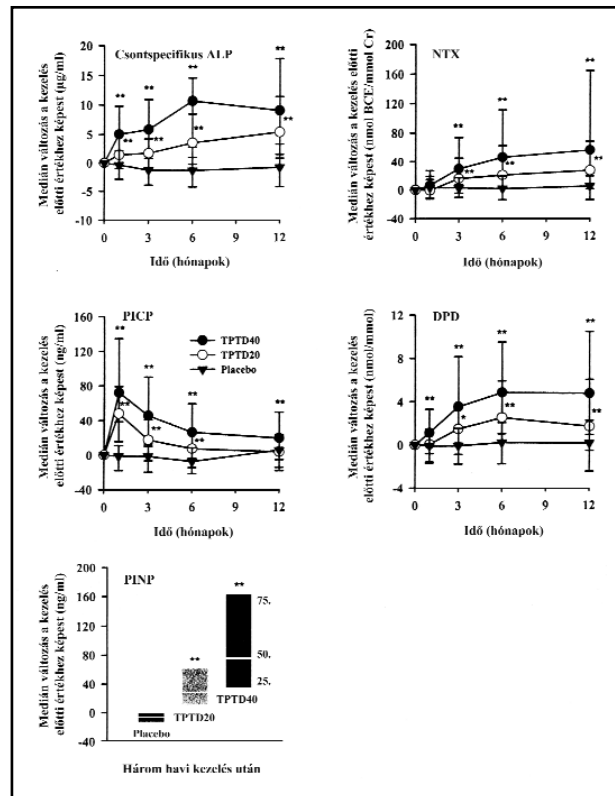
Betegek és módszerek

A Fracture Prevention Trial-ban 1637 járóképes, posztmenopauzás (42-86 éves) nőt soroltak random válogatással az öninjekciózással, naponta 20 µg (n=541), illetve 40 µg (n=552) dózisban, subcután adott teriparatiddal, vagy placebo-készítménnyel (n=544) kezelt csoportokba. A résztvevők ezen kívül napi 1000 mg kalciumot és 400-1200 NE D-vitamint is kaptak.

A vizsgálati populáció egyik alcsoportjában (n=520) két csontképződési marker (csontspecifikus alkalikus foszfatase [csont-ALP] és az 1-es típusú procollagen carboxyterminális extenziós peptid [PICP]) szérumszintjét, továbbá két csontreszorpció marker (szabad deoxypyridinolin [DPD] és N-terminális telopeptid [NTX]) vizelet koncentrációját mérték a kezelés elkezdése előtt, továbbá 1, 3, 6, és 12 havi kezelés után. A csontsűrűséget DXA-val mérték a lumbális csigolyákon (LS) kezelés előtt és 18 havi kezelés után, a femurnyakon (FN) kezelés előtt és 12 havi kezelés után.

Eredmények

A csontanyagcsere markerek és a BMD teriparatid hatására bekövetkező változása. Teriparatid hatására azonnal megemelkedtek a csontképződési markerek szintjei (1. ábra). A PICP koncentráció 1 hónappal a kezelés elkezdése után tetőzött. Egyhónapos kezelés után a csontspecifikus ALP aktivitása is fokozódott és még 12 hónap elteltével is magas maradt. A csontreszorpció markerek szintjeinek százalékos emelkedése 1 havi kezelés után általában ki-



1. ábra. A szérumban csont-ALP és PICP, valamint a vizeletben NTX és szabad DPD szint változása a kezelés előtti értékekhez képest 1, 3, 6, és 12 havi kezelés után. A függőleges szakaszok a 25. és 75. percentiliseket jelzik. Az oszlopdiagram a szérumban PINP 3 havi kezelés után észlelt abszolút változását szemlélteti. Az oszlopgrafikon felső szélé a 75. percentiliseknek, a fehér vonal a medián értéknek, a diagram alsó szélé a 25. percentiliseknek felel meg. TPTD20=tetraparatid 20 µg/nap; TPTD40 = tetraparatid 40 µg/nap (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. placebo).

sebb volt a csontképződési markerekénél. Mindazonáltal a kezelés 3. hónapjától kezdve a csontreszorpció markerek szintjeinek változása szignifikánssá vált placebo-csoportban észlelhető képest (1. ábra; $p < 0,05$).

A 4 biokémiai marker monitorozására kiválasztott alcsoportban, 18 havi kezelés után, a 20 µg/nap teriparatiddal kezelt csoportban átlagosan $11,6 \pm 7,4\%$ -kal, a 40 µg/nap dózissal kezeltben $14,6 \pm 8,6\%$ -kal nőtt az LS-BMD – a placebo-csoportban $0,63 \pm 4,6\%$ -os növekedést észleltek ($p < 0,001$ mindkét teriparatid csoport vs. placebo). A FN-BMD átlagos, százalékos változása 12 havi kezelés után (ugyanabban a sorrendben) $1,3 \pm 4,4\%$, $3,6 \pm 5,0\%$, illetve $-0,3 \pm 4,6\%$ volt ($p < 0,01$ mindkét teriparatid csoport vs. placebo). A PINP alcsoportban hasonló mértékben változott a csontsűrűség. A 4 biokémiai

marker tanulmányozására kijelölt alcsoport tagjainak 68%-a bizonyult reszpondernek (vagyis 18 hónapos kezelés után 73%-kal nőtt az LS-BMD), 8%-a nem reagált a kezelésre (>3%-os BMD-csökkenés 18 havi kezelés után). Ugyanezeket a kritériumokat alkalmazva a PINP alcsoportban is hasonlóképpen alakult a kezelés csontsűrűsége kifejtett hatása.

A csontanyagcsere biokémiai markerei és kezelés csontsűrűsége kifejtett hatása közötti korreláció. A kezelés elkezdése előtti csontanyagcsere-státusz és a csontsűrűség későbbi változása között szignifikáns korrelációt észleltek. A korrelációs együttható a 20 µg/nap dózisban adagolt teriparatiddal végzett kezelés hatására bekövetkezett LS-BMD változás esetében volt a legnagyobb.

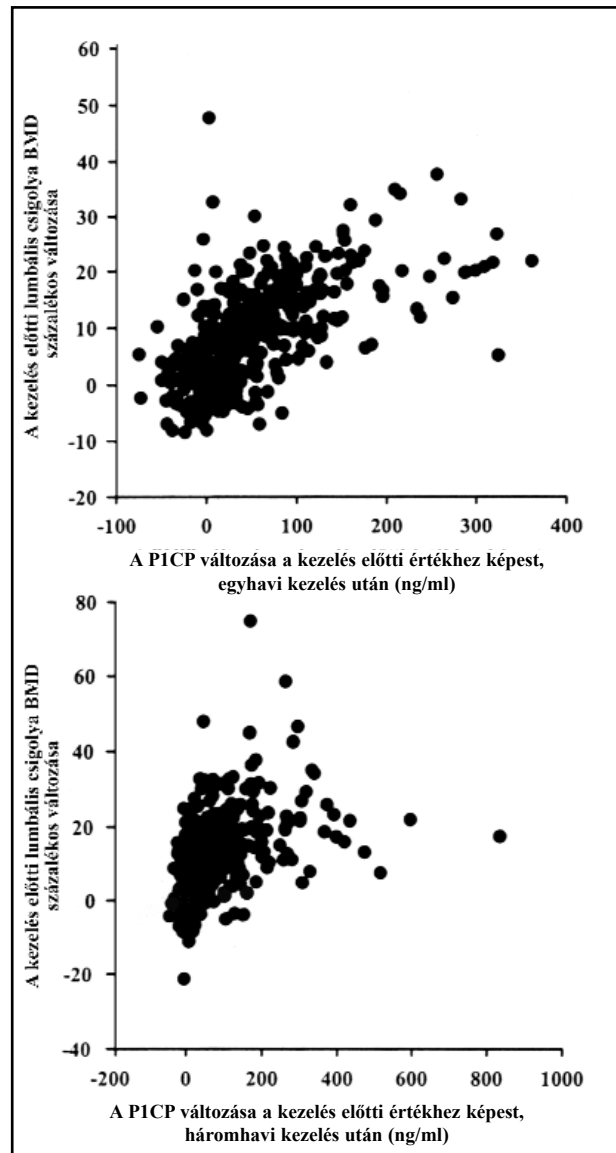
A csontanyagcsere marker- és BMD-változás korrelációjának együtthatója a P1CP szint 1 hónapos, illetve az LS-BMD 18 havi kezelés után mért változása között volt a legnagyobb (0,65; $p < 0,05$). A 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap teriparatiddal kezelt csoportokban e változás korrelációs együtthatója nagyobb volt bármelyik más marker bármely más időpontban meghatározott változásánál. A második legnagyobb korrelációs együtthatót a 3 havi kezelés után észlelhető PINP szint változás és az LS-BMD változása között észlelték. Az e két marker és az LS-BMD 18 hónap alatt bekövetkező változása közötti összefüggést a 2. ábra szemlélteti.

A csontanyagcsere biokémiai markerei és a csonttörés kockázata közötti korreláció. A 4 biokémiai marker monitorozására kiválasztott betegek közül 26 csigolyatörést, 17 non-vertebrális törést szenvedett; 2 betegen mindkettő bekövetkezett. Az előbbieket is magában foglaló PINP alcsoportban 49 csigolyatörést 22 non-vertebrális törést regisztráltak; 3 beteg mindkét törésfajtát elszenvedte. Egyetlen időpontban sem találtak szignifikáns összefüggést a biokémiai markerek változásai és az összegezett töréskockázat között.

A LS-BMD alakulásának előrejelzése a csontanyagcsere biokémiai markerei segítségével. A kezelésre reagálókat a LS-BMD >3%-os növekedése alapján azonosító ROC elemzések eredményeit a táblázat összegezi. Kilencven százalékos specificitás esetén a P1CP 1 havi, illetve a PINP 3 havi kezelés után észlelt változása jelezte előre a legnagyobb (59%-os, illetve 69%-os) szenzitivitással a LS-BMD 18 hónapos kezelés alatt várható változását. A diagnosztikai pontosságot képviselő AUC értékek a P1CP esetében az első, a PINP esetében a harmadik hónapban voltak a legmagasabbak (0,83, illetve 0,81). Amennyiben a P1CP szérumszint 1 hónap alatt 746,0 ng/ml-t változott, akkor 0,93 volt az LS-BMD növekedésének valószínűsége. A PINP esetében 3 hónap alatt legalább 17,2 ng/ml-nyi szérumszint változás esetén ugyanennek valószínűsége 0,88 volt.

Megbeszélés

A biokémiai markerek meghatározásával hamar felmérhető az osteoporosis kezelésének kezdeti hatása. Teriparatid alkalmazása esetén ezek a markerek rövid időn belül jelentkező, erőteljes, és a csontanyagcserét nagymértékben



2. ábra. A szérum P1CP koncentráció 1 havi, illetve a szérum PINP szint 3 havi kezelés után észlelt abszolút változása és a LS-BMD 18 hónap alatt bekövetkező változása közötti összefüggés. A biokémiai markerek és a lumbális csontsűrűség változásainak kapcsolatát Spearman-féle rangsor-korrelációs elemzéssel értékeltük. Az ábrán az összes csoport adatai szerepelnek (P1CP, $n=400$; PINP, $n=602$).

befolyásoló hatást jeleznek. A P1CP szint azonnal megemelkedett és a teriparatid kezelés elkezdése után 1 hónappal tetőzött. A csontspecifikus ALP aktivitása már egyhavi kezelés után szignifikánsan fokozódott, és a kezelés további szakaszában mindvégig fokozott maradt. A csontképződési markerek után a csontreszorpciós markerek szintjei is emelkedtek – vagyis a kezelés teljes egészében aktiválta a csontátépítés folyamatát. A teriparatid hatására rövid időn belül és tartósan nőtt a kezelt betegpopulációban a lumbális csigolyák csontsűrűsége, azaz a csontátépítés folyamatában a nettó csontképződés jut túlsúlyra.

Szignifikáns és pozitív összefüggést bizonyított a kezelés előtti csontanyagcsere-marker státusz és a kezelés csontsűrűsége kifejtett hatása között. A legszorosabb korrelációt a P1CP egy havi kezelés után, illetve a PINP

A csontanyagcsere markerek 18 havi kezeléssel elérhető BMD értéket előre jelző változásai azokban a nőkben, akik lumbális csontsűrűsége >3%-kal nőtt a kezelés előtti értékhez képest; valamint a csontanyagcsere markerek szenzitivitása, probabilitása és megfelelő töréspontjai 90%-os specificitás esetén

Marker	Időpont (hónap)	AUC	Érzékenység (%)	Pozitív LS BMD hatás valószínűsége	Marker töréspontja*
ΔCsont ALP	1	0,71	35	0,92	5,2 (μg/liter)
	3	0,64	33	0,91	5,0 (wg/liter)
	6	0,62	16	0,92	14,6 (μg/liter)
	12	0,74	44	0,92	7,0 (μg/liter)
ΔPICP	1	0,83	59	0,93	46,0 (ng/ml)
	3	0,71	55	0,90	22,0 (ng/ml)
	6	0,55	31	0,90	32,0 (ng/ml)
	12	0,53	7,9	0,89	70,0 (ng/ml)
ΔPINP	3	0,81	69	0,88	17,2 (ng/ml)
ΔNTx	1	0,64	7	0,88	50,0 (nmol/mmol Cr)
	3	0,58	23	0,91	56,7 (nmol/mmol Cr)
	6	0,61	22	0,92	82,6 (nmol/mmol Cr)
	12	0,65	32	0,91	62,5 (nmol/mmol Cr)
ΔDPD	1	0,48	11	0,90	5,3 (nmol/mmol Cr)
	3	0,62	22	0,93	5,5 (nmol/mmol Cr)
	6	0,66	40	0,92	5,0 (nmol/mmol Cr)
	12	0,59	30	0,91	6,1 (nmol/mmol Cr)

* A töréspontok a megfelelő csontanyagcsere marker koncentrációjának egységnyi változását jelzik.

3 havi kezelés után mért változása és az LS-BMD 18 havi kezeléssel elért gyarapodása között észlelték. A primer elemzés eredményeit a másodlagos (a biokémiai markerek százalékos változását, illetve AUC értékeit alapul vevő) elemzések is alátámasztották. Az 1, illetve 3 havi kezelés után mért PICP és PINP jelezték előre a legérzékenyebben és legpontosabban az LS-BMD várható változását. Az említett két biokémiai marker és az LS-BMD kezelés hatására bekövetkező változása között szorosabb volt az összefüggés, mint az előbbieket és az FN-BMD alakulása között. Ez a megfigyelés biológiai sajátosságokra vezethető vissza. A femurnyak corticális és trabeculáris állományt tartalmaz, ezért átépülésének üteme lassúbb a lumbális csigolyákénál, melyekben viszont magas a trabeculáris állomány részaránya. Ennélfogva, a biokémiai markerek szintjeinek teriparatid hatására bekövetkező, korai emelkedését – a lumbális csigolyákhoz képest – a femurnyakon csak hosszabb idő múlva, illetve kisebb mértékben követi a csontsűrűség gyarapodása.

A csontreszorpció-gátlókkal ellentétben a teriparatid a csontátépítést (a csontképződés és -reszorpció folyamatait egyidejűleg) serkenti – ennek köszönhetően a csonttömeg nettó gyarapodása következik be. Bár a Fracture Prevention Trial minden kétséget kizáróan bebizonyította, hogy a teriparatid-kezelés mérsékli a csonttörés kockázatát, ebben az elemzésben nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni a biokémiai markerek változásai és a töréskockázat között.

A csontszilárdság növekedése számos paraméter (töb-

bek között a csont mikroszerkezete és összetétele, valamint a csontsűrűség) kedvező változását tükrözi, ezért helyénvalónak bizonyulhat a biokémiai markereket a teriparatiddal kezelt betegek monitorozására alkalmas eszközök csupán egyikének tekinteni. A diagnosztikai érzékenység elemzésekor kiderült, hogy a biokémiai markerek szintjeinek a töréspontnál kisebb mértékű növekedése ellenére is gyarapodott a csontsűrűség. Ez a megfigyelés is azt jelzi, hogy korlátozott lenne a haszna, ha kizárólag a biokémiai markerek meghatározásával igyekeznénk különválogatni a kezelésre reagáló/nem reagáló betegeket.

Következtetések

A csontanyagcsere kezelés előtti állapota és a csontsűrűség későbbi növekedése között pozitív és szignifikáns korrelációt találtak. Ez az összefüggés a lumbális csigolya-BMD esetében és 20 μg/nap teriparatid adása esetén volt a legerőteljesebb. A tanulmányozott biokémiai markerek közül a PICP 1 hónapos, illetve a PINP 3 hónapos kezelés után mért értéke korrelált a legszorosabban a LS-BMD 18 havi kezelés után mért értékével (0,65, illetve 0,61; $p < 0,05$). Az e két biokémiai marker és a LS-BMD között kimutatott összefüggés erősebb volt a femurnyak-BMD esetében fennálló hasonló összefüggésnél. Az eredmények alapján a PICP szint 1 havi, illetve a PINP szint 3 havi kezelés után mért emelkedése az LS-BMD későbbi növekedésének legérzékenyebb és legpontosabb előrejelzője.

Forgács Sándor dr.