

A rekombináns humán parathormon (1-34) [teriparatid] előnyösen befolyásolja a kortikális és a trabekuláris csontállomány szerkezetét

Y. Jiang, J. Zhao, B. Mitlak és Mitsai. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-1941.

A parathormon (PTH) – a kalcium-anyagszere fontos szabályozója – serkenti a csontképződést és növeli a csonttömeget.

A közelmúltban a nagyszabású, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos Fracture Prevention Trial tanulmányozta az osteoporosis kezelésére adott humán PTH(1-34) (teriparatid, rhPTH(1-34); TPTD) hatásait 1637 posztmenopauzás nőben. Az átlagosan 19 hónapra keresztül, naponta 20 µg vagy 40 µg dózisban adagolt teriparatid hatására nőtt a lumbális csigolyák és a proximális femurszakasz ásványianyag sűrűsége (BMD), továbbá szignifikánsan csökkent a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések gyakorisága.

Az osteoporosis kezelésére szánt PTH-peptideket értékelő vizsgálatok zömében a BMD változása volt a legfőbb hatékonysági mutató. A crista ilei csontszerkezetéről kétdimenziós, sztereológiai eljárásokkal gyűjtött adatok háromdimenziós rekonstrukcióra is alkalmasnak bizonyulhatnak. Napjainkban már számos radiológiai eljárás (például mikro-computertomográfia – µCT) teszi lehetővé a csontbiopsziás minták háromdimenziós szerkezetének elemzését. Ezekkel a módszerekkel teljes egészében feldolgozható a biopsziás minta és ennél fogva igen pontosan és jól reprodukálhatóan határozhatók meg a csontszerkezet jellemzői.

Ez a közlemény a Fracture Prevention Trial egyik részprogramjában, random besorolás alapján teriparatiddal vagy placebóval kezelt résztvevőktől gyűjtött kvantitatív mikroszerkezeti adatokat ismerteti. A betegektől a kezelés elkezdése előtt és annak befejezése után csontbiopsziás mintát vettek a crista ileiből. A csontszövet átépülésében, valamint a trabekuláris és a kortikális csontállomány szerkezeti jellemzőiben bekövetkezett változásokat kétdimenziós hisztomorfometriával és háromdimenziós µCT-vel elemezték.

Anyag és módszer

A biopsziás vizsgálatban 102 beteg vett részt, akiktől a randomizált, multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollos Fracture Prevention Trial lebonyolításában közreműködő öt ország 11 klinikai központjában, a csontszövet minőségi jellemzőinek elemzéséhez elegendő biopsziás mintát vettek a crista ileiből, a kezelés elkezdése előtt és befejezése után. A vizsgálat során a csontsűrűség, valamint a csonttörések gyakoriságának alakulása voltak a legfőbb hatékonysági mutatók. A vizsgálatban legalább 5 éve menopauzás; röntgenvizsgálattal a lumbális vagy a dorzális szakaszon kimutatott, legalább egy középsúlyos

(vagy két enyhe), nem traumás eredetű csigolyatörést elszűnt; járóképes nőbetegek vettek részt. Kettőnél kevesebb középsúlyos csigolyatörés esetén további feltételül szabták, hogy a csípőtáji régióban vagy a lumbális csigolyákon mért BMD legalább 1 SD-val alacsonyabb legyen az egészséges átlagértéknél. A csontsűrűséget DEXA-val mérték. A csontanyagcsere vagy a kalciumháztartást befolyásoló kórképekben szenvedők nem vettek részt a vizsgálatban.

A crista ileiből kezelés előtt, illetve után vett csontbiopsziás mintákat (placebo – n=19; 20 µg TPTD – n=18; 40 µg TPTD – n=14) kétdimenziós hisztomorfometriával és háromdimenziós mikro-computertomográfiával (µCT) elemezték. A napi 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt csoportok között nem volt szignifikáns különbség. Ennél fogva, a két teriparatid-csoport eredményeit összevontan elemezték.

Eredmények

A kétdimenziós hisztomorfometriás elemzés alapján teriparatid hatására szignifikánsan gyarapodott a szivacsos csontállomány térfogata (a százalékos változás medián értéke a teriparatid csoportokban 14%, a placebo-csoportban -24% volt; p=0,001) és csökkent az intertrabecularis űr térfogata (teriparatid: 12%; placebo: 7%; p=0,004). A teriparatid kezelés során nem észlelték osteomalacia kialakulását vagy fonatos csontképződést, sőt az appozicionális ásványi anyag lerakódás üteme, illetve a fálvastagság sem változott számottevően. A szivacsos és kortikális csontállomány háromdimenziós µCT elemzése alapján a teriparatid szignifikánsan csökkentette a trabekuláris állomány szerkezeti modell indexét (SMI – teriparatid: -12%; placebo: 7%; p=0,025) és növelte a trabekuláris hálózat csomópontjainak sűrűségét (teriparatid: 22%, placebo: 2%; p=0,012).

Megbeszélés

A szerzők kétdimenziós hisztomorfometriai vizsgálattal és háromdimenziós µCT-vel értékelték a Fracture Prevention Trial osteoporotikus résztvevőinek egy alcsoportjától vett csontbiopsziás mintákat. Ily módon, kvantitatívan értékelhették a csont szerkezeti jellemzőit. Bebizonyosodott, hogy a teriparatid kezelés mind a szivacsos, mind a kompakt csontállományra kedvezően hat.

Korábban azt gondolták, hogy a PTH hatása – más anabolikumokéhoz (például NaF) hasonlóan – mindezekelőtt a szivacsos csontállományon érvényesül. Ezen

vizsgálat eredményei alapján a teriparatid kedvezően befolyásolta a kortikális állományt, 22%-kal növelte a vastagságát. A μ CT elemzés során rekonstruált képek mellett szólnak, hogy a kortikális állomány vastagodása a peri- és az endosteális felszínen zajló csontképződés fokozódásának köszönhető. A kéregállomány vastagodása nagymértékben fokozza a csont szilárdságát – ez még azokban a csontváz-régiókban is igaz, ahol hagyományosan a szivacsos állományt tartották a csontszilárdság legfőbb meghatározójának (például a csigolyákban).

A teriparatid hatására javult a trabekuláris hálózat felépítése, nőtt a szivacsos állomány térfogata, amint azt több hisztomorfometriai és μ CT mutató is tükrözte.

Irodalmi adatok szerint ovariectomizált, parathormonnal kezelt patkányokon a leginkább szembeötlő és egybehangzóan észlelt változás a csonttér fogat frakció jelentős növekedése, ami a biomechanikai szilárdság fokozódásával jár együtt. Kétdimenziós szövettani értékelés alapján, a teriparatid kezelés patkányokban és majmokban egyaránt fokozza a trabekulák konnektivitását. A trabekuláris csomópontok sűrűségének teriparatid kezelés után észlelt növekedése összhangban áll az újabb, irodalomból ismert, crista ilei csontbiopsziás minta vizsgálatán alapuló megállapításokkal. További lehetőség a trabekuláris csomópontok sűrűségének növelésére az intratrabecularis alagútképződés. Majmokban crista ilei, illetve csigolyabiopsziás mintákban leírtak intratrabecularis alagútképződést teriparatid kezelés után, ami feltehetően a csonttérépülés egyik, a trabekulák vastagságát fenntartó mechanizmusa. Az egyes megvastagodott trabekulák az alagútképződés folytán megtöbbszöröződnek, emiatt normalizálódik a trabekula-vastagság, és a háromdimenziós képen a térbeli csomópontok számának növekedése állapítható meg. A μ CT vizsgálat során készült felvételeket elemelve a konnektivitás fokozódását észlelték és azt is megállapították, hogy a korábban pálcikaszerű trabekulák egyre inkább lemezszerűvé váltak.

Az életkorfüggő csontvesztés és az osteoporosis során szerkezeti változások következnek be: a trabekulák átlukadása és a kortikális állomány elvékonyodása miatt csökken a trabekuláris hálózat konnektivitása. A perforá-

ciók miatt a fiatal korban lemezkékhez hasonló trabekulák egyre inkább pálcikaszerűvé válnak. A teriparatid nem csupán a csont térfogatát növeli, hanem a trabekuláris állomány morfológiai tulajdonságainak és a kortikális állomány geometriai jellemzőinek osteoporosis okozta rendellenességeit is megszünteti.

A teriparatid kezelés nem befolyásolta lényegesen a szivacsos csont egyszerűbb kétdimenziós szerkezeti jellemzőit. A sztereológiai mutatók (például intertrabecularis űr) és a μ CT alapú háromdimenziós paraméterek változása azonban szignifikáns volt.

Összefoglalás és következtetések

A szerzők elsőként számolnak be a teriparatid kezelés hatásának csontbiopsziás ellenőrzéséről. Elegendő kezelés előtt, illetve után vett csontbiopsziás mintapár állt rendelkezésükre a csontszerkezet mutatók kvantitatív elemzéséhez. Teriparatiddal kezelt nők crista ileiből vett csontbiopsziás mintáinak hisztomorfometriás, valamint μ CT vizsgálata a spongiosus csontállomány térfogatának gyarapodását, a trabekula-csomópontok és a lamellaszerű trabekulák számának, valamint a kortikális állomány vastagságának szignifikáns növekedését, illetve az intertrabecularis űr térfogatának csökkenését mutatta. Eredményeik azt tükrözik, hogy a teriparatid kezelés hatására, osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nőkben szignifikánsan nőtt a szivacsos csontállomány térfogata, javultak a trabekuláris hálózat morfológiai jellemzői (a lamella-szerű trabekulák kerültek túlsúlyba), és nőtt a kortikális állomány vastagsága. A teriparatid kezelés tehát serkenti a szivacsos és a kompakt csont képződését, ezáltal növeli a kortikális állomány vastagságát és a trabekuláris állomány térfogatát, fokozza a trabekuláris hálózat konnektivitását és a pálcikaszerű trabekulákat lamelláris jellegűvé változtatja. Ezek a változások az osteoporosis okozta szerkezeti károsodás mérséklődését bizonyítják és ennél fogva magyarázattal szolgálnak arra a megfigyelésre, miszerint teriparatid kezelés után jelentősen csökken a csigolya- és a non-vertebrális törések gyakorisága.

Forgács Sándor dr.