

# A raloxifen és a kalcium és D<sub>3</sub>-vitamin pótlás csontszöveti mineralizációt növelő hatásának mértéke postmenopauzás nőkben

G. Boivin, P. Lips, S. M. Ott és mtsai. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4199-4205.

A közelmúltban kimutatásra került, hogy a csontszövet mineralizációs foka nagymértékben befolyásolja a csont szilárdságát és ásványianyag-sűrűségét (BMD). Azt gondolhatnánk, hogy a csontanyagcsere ütemének csontreszorpció-gátlók adásával elért csökkenése következtében hosszabb idő szükséges a szekunder mineralizációhoz és ezért megváltozik a csontszöveti mineralizáció átlagos mértéke (MDMB).

A szerzők a kezelés előtt, illetve után vett biopsziás mintákon első ízben elvégzett longitudinális vizsgálatnak a csontreszorpció-gátlás MDMB-re gyakorolt hatását bizonyító eredményeiről számolnak be. A 2 éven keresztül adagolt raloxifen, kalcium és D<sub>3</sub>-vitamin csontszöveti mineralizációra kifejtett hatását a placebo (kalcium+D<sub>3</sub>-vitamin) kezeléssel hasonlították össze. Feltételezték, hogy raloxifen adásával az egészséges, premenopauzás nőkre jellemző szintig normalizálható az MDMB, illetve a csontminőség javulása is közrejátszhat a kezelés töréskockázatát mérséklő hatásában.

## Betegek és módszerek

A biopsziás vizsgálatba bevont betegek a MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat résztvevői közül kerültek ki. Ezt a placebo-kontrollos, kettősvak, multicentrikus vizsgálatot 7705 postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő (a fiatal felnőtt nők átlagánál legalább 2,5 SD-val alacsonyabb csontsűrűségű), vagy legalább két, radiológiai elváltozást okozó csigolyatörést (a csigolyatest magasságának >25%-os csökkenését) elszenvedett nőknél végezték.

A MORE vizsgálat résztvevőit random válogatással sorolták a következő három terápiás csoportba: placebo-kezelés, 60 mg/nap raloxifen (RLX60), 120 mg/nap raloxifen (RLX120). Minden beteg napi 500 mg kalciumot és 400-600 NE D<sub>3</sub>-vitamint is kapott.

A MORE vizsgálat biopsziába is beleegyezett 65 résztvevőjétől a kezelés előtt és 24 havi kezelés után vettek szövetmintát a csípőlapátból (crista ilei). Az MDMB-t számítógépes, kvantitatív kontakt-mikroradiográfiával mérték. Ezzel a módszerrel vizsgálhatók a csontszövet alapvető szerkezeti egységei (BSU – basic structural units), a biopsziás minta vastagságától függő értéktartományban. Mérhető a térfogategységnyi csontszövetben található ásványianyag-mennyiség. Külön-külön meghatározták a corticalis és a trabecularis állomány MDMB értékét. A módszer előnye, hogy a szövetminta teljes mennyiségén lehetővé teszi a mérést, ezáltal mérsékelhető a túlságosan kis mintavételi régió miatt fellépő pontatlanság.

## Eredmények

A kezelés elkezdése előtt az RLX120 csoportban az összes mérési helyen nagyobb volt az MDMB, mint a placebo-csoportban. A corticalis, a trabecularis állomány és a csontszövet egészének MDMB értéke mindhárom csoportban szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) nőtt a kezelés előtti értékhez képest. Az RLX60 csoportban a corticalis csontállomány mineralizációja 7,6%-kal, a trabecularis állományé 6,5%-kal, a teljes csontállományé átlagosan 7,0%-kal nőtt a kezelés előtti értékhez képest. A placebo-csoportban (ugyanabban a sorrendben) 4,9%-os, 5,4%-os és 5,0%-os változást regisztráltak. Az MDMB raloxifen-csoportokban a kezelés előtti értékhez képest mutatkozó, statisztikailag szignifikáns változása és a placebo-kezelés kiegészítéseként adott kalcium+D<sub>3</sub>-vitamin kombináció hatása között nem volt szignifikáns különbség. Az RLX120 csoportban a százalékos változás abszolút értéke nagyobb volt a placebo-csoportban megfigyeltnél (átlagosan 5,3%-kal nőtt a csontszövet egészének mineralizációja), azonban elmaradt az RLX60 csoportban megfigyelttől.

Várható volt, hogy a raloxifen a placebo-kezeléshez viszonyítva a magasabb tartomány felé tolja el a minták mineralizációs fokának eloszlását. A RLX60 csoportban a corticalis és a trabecularis állomány illetve a csontszövet egészének ásványianyag-tartalom növekedésének valószínűsége 36%, 16%, illetve 29% volt a placebo-csoporthoz viszonyítva. Ugyanabban a modellben, az RLX120 csoportban a corticalis állományban 18%-os, illetve a csontszövet egészét tekintve 8%-os növekedés volt várható a placebo-kezeléshez képest. Az RLX120 csoportban 6% volt a trabecularis MDMB csökkenésének esélye.

Mindegyik terápiás csoportban vizsgálták az MDMB homogenitását. A kalcium és D<sub>3</sub>-vitamin kombinációjával kezelt placebo-csoport görbéinek eloszlása azt tükrözte, hogy a kezelés előtti értékhez képest a kezelés végére csökkent a csúcsérték felének megfelelő eloszlás-szélesség – ez az ásványianyag-tartalom homogenitásának növekedését jelzi. A raloxifen csoportban ez a tendencia nem mutatkozott; a kezelés előtt, illetve után hasonló mértékű volt az ásványianyag-tartalom heterogenitása.

## Megbeszélés

A crista ileiből kezelés előtt, illetve 2 éves kezelés után vett szövetminták kvantitatív mikroradiográfiás elemzésével kimutatták, hogy a raloxifen hatására az MDMB a

kezelés előtti értékhez képest szignifikáns mértékben, a placebo-csoportban alkalmazott kalcium+D<sub>3</sub>-vitamin pótlás hatásához azonban csak csekély (statisztikailag nem szignifikáns) mértékben nő.

Az ásványianyag-tartalom növekedése a csontanyagcsere ütemének raloxifen hatására bekövetkezett lassulásának a következménye – emiatt megnőtt a BSU-k szekunder mineralizációjának időtartama. Az utóbbi hozszabodásának köszönhetően magasabb szintet érhet el a mineralizációs fok. Ez bizonyítottan javítja a csont biomechanikai jellemzőit, és minden bizonnyal hozzájárul a raloxifen csonttörés kockázatát mérséklő hatásához. Az ásványianyag-tartalom optimalizálása előnyösen növelheti a csontok szerkezeti merevségét, de a magas ásványianyag-tartalom fokozhatja a törékenységet.

Különböző típusú csontok állatkísérletes értékelése során azonban széles értéktartományban bizonyították, hogy a mineralizáció mértékével arányosan fokozódik a merevség és csökken a szilárdság. A csont ásványianyag-tartalmát 65% fölé növelve csökken a mechanikai szilárdság és a csont kevésbé képes ellenállni a mikroszkopikus szerkezeti károsodások tovaterjedésének. A csontsűrűség homogenitása úgyszintén hátrányosan befolyásolja a csontszövet minőségi paramétereit: egyenletes eloszlású ásványianyag-tartalom esetén kisebb energiabehatásra is továbbterjedhetnek a mikroszkopikus repedések a csontállományban. Az MDMB raloxifen-kezeléssel elért növekedése aligha elegendően nagy mértékű ahhoz, hogy rontsa a csont egyes biomechanikai jellemzőit. A raloxifen – a placebo-kezeléssel ellentétben – nem befolyásolja számottevően az ásványianyag-tartalom heterogén eloszlását. A raloxifen bisphosphonátnál kisebb csontreszorpció-gátló hatása az ásványianyag-tartalom heterogénebb eloszlásával és a csontszövet mineralizációs fokának mérsékelt javulásával együtt feltehetően meggátolja a szerkezeti károsodások felhalmozódását és a mikroszkopikus repedések tovaterjedését.

Az össz-BMD raloxifen-kezeléssel elért mérsékelt növekedése részben abból eredhetett, hogy az egyidejűleg adagolt kalcium és a D<sub>3</sub>-vitamin serkentette a csontszövet mineralizációját. Hisztomorfometriai elemzések alapján, a raloxifen csontreszorpció-gátló hatásának köszönhetően meghosszabbodik az újonnan képződött BSU-k szekunder mineralizációjának időtartama. Ennek következtében helyreáll a csontok ásványianyag-forgalmának egyensúlya.

A csontreszorpciót csekély-közepes mértékben gátló raloxifen alkalmazásának ideje alatt fennmaradt a normális csontszerkezet. A csontképződés időtartama, az aktívációs frekvencia és a csontszövet össztérfogata tendenciaszinten nőtt, azonban a kezelés befejezéséig egyik raloxifen-csoportban sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a placebo-kezelés hatásához képest. Ezen kívül mind a mineralizáló felszín nagysága,

mind a csontképződés üteme és a csonttérfogat az egészséges premenopauzás nőkre jellemző tartományban volt. A placebo-csoporthoz képest sem az RLX60, sem az RLX120 csoportban nem nőtt szignifikánsan a csontszövet össztérfogata – ez emellett szól, hogy az újonnan képződött csont hatékonyabb mineralizációjának köszönhetően fokozódik a csont szilárdsága és csökken a csonttörés kockázata.

A keresztmetszeti vizsgálatok eredményeihez képest ennek a 64 biopszia-párnak az értékelése tekinthető a legszigorúbb feltételek szerint végrehajtott elemzésnek. A betegek együttműködése legalább 80%-os volt. A kezelés előtti értékhez képest mind raloxifen, mind kalcium+D<sub>3</sub>-vitamin adása után statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt az MDMB értéke. Bár az MDMB raloxifen hatására bekövetkezett növekedése abszolút értékben nagyobb volt, mint a placebo-csoportban, a különbség statisztikailag nem szignifikáns.

## Összefoglalás

A raloxifen posztmenopauzás, osteoporoticus nőkben bizonyítottan növeli a csontszövet ásványianyag-sűrűségét és mérsékli a csigolyatörések kockázatát. A közlemény a MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat résztvevőinek egyik alcsoportján, a csontszöveti mineralizáció átlagos mértékét (MDMB – mean degree of mineralization of bone) első ízben értékelő, prospektív, longitudinális vizsgálat eredményeiről számol be. A betegeket random válogatással sorolták a következő három terápiás csoportba: placebo (n=24), 60 mg/nap raloxifen (RLX60, n=22), vagy 120 mg/nap raloxifen (RLX120, n=18). Mindegyik beteg napi 500 mg kalciumot és 400-600 NE D<sub>3</sub>-vitamint is kapott a vizsgálat ideje alatt. A kezelés elkezdése előtt, illetve 2 éves kezelés után crista ilei biopsziát végeztek. A szövetmintákat kvantitatív mikroradiográfiával értékelve kiderült, hogy a kezelés előtti értékhez képest statisztikailag szignifikáns mértékű volt az MDDB átlagos százalékos növekedése (az RLX60 csoportban 7,0%, az RLX120 csoportban 5,3%, és a placebo-csoportban 5%). A raloxifen-kezelés hatására a placebohoz képest magasabb MDDB tartományba tolódott a csont ásványianyag-tartalom eloszlása (RLX60: 29%, RLX120: 8%) és fokozódott az értékek heterogenitása. A kezelés utáni biopsziás minták MDMB profilja mind a placebo, mind a raloxifen csoportokban a premenopauzás nőkre jellemző csontszerkezetnek felel meg. A vizsgálat bebizonyította, hogy a raloxifen, illetve kalcium+D<sub>3</sub>-vitamin kombinációval végzett kezelés hatására – a BMD számottevő változása nélkül – közepes mértékben nőtt az MDMB és megmaradt az ásványianyag eloszlásának heterogenitása. Ezek a változások a csontminőség javításával segíthetik elő a törés-kockázat csökkenését.