

Az Evista és Forsteo kezelés aktuális kérdései

A raloxifen hatása a szérumban lévő lipid és lipoprotein szintekre hyper- illetve normotriglyceridaemiás, osteoporotikus, posztmenopauzális nőkben

T. Dayspring, Y. Qu, C. Keech. *Metabolism* 2006;55:972-979.

A magas triglycerid tartalmú lipoproteineknek fontos szerepe van az atherogenezisben. Ráadásul nők esetében a hypertriglyceridaemiával járó dyslipidaemia erőteljesebb atherogén hatást fejt ki. A magas triglycerid szint az LDL-részecskék koncentrációjának és összetételének megváltoztatásával segítheti elő az atherogenezist.

Szinte az összes orális oestrogen, illetve oestrogen/progestogen készítmény növeli a triglycerid szintet. A MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat eredményein elvégzett retrospektív elemzés szerint a raloxifen nem befolyásolta az osteoporosis, posztmenopauzális nőknél bekövetkező szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságát.

A szerzők a kezelés elkezdése előtt magas, illetve normális (>150 vs. ≤150 mg/dl) triglycerid-szintű nők esetében hasonlították össze a raloxifen szérumban lévő lipoprotein-szintekre kifejtett hatását. Ezen kívül, hyper-, illetve normotriglyceridaemiás nőknél elemezték a raloxifennek LDL-C, non-HDL-C, apolipoprotein-B, illetve más lipoproteinek koncentrációját, továbbá egyéb szív-érrendszeri rizikó-markerek szintjét csökkentő hatékonyságát.

Anyag és módszer

A 4 év időtartamú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos MORE vizsgálat 7705 posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőbetegen értékelte a raloxifen kezelés biztonságosságát és a csigolyatörések kockázatára kifejtett hatását. Másodlagos vizsgálati végpontként a hosszú távon adagolt raloxifen szérumban lévő lipidekre és a szív-érrendszeri kockázat más laboratóriumi markereire kifejtett hatását is tanulmányozták. A vizsgálat résztvevői bevonásukkor több mint 2 éve posztmenopauzálisak voltak, osteoporosisban szenvedtek, bizonyítottan elszenvedtek már csigolyatörést vagy a kezelés előtti csontsűrűségük -2,5 SD alatt volt. A MORE vizsgálatba bevonásukkor megmérték minden résztvevő éhomi össz-cholesterin szintjét; ezen kívül, egy 2738 fős alcsoportban a kezelés elkezdése előtt, továbbá 6, 12, 24, és 36 havi kezelés után meghatározták a szérumban lévő lipoprotein, triglycerid és fibrinogén szinteket.

Az elsődleges cél a 60, vagy 120 mg/nap dózisban adagolt raloxifen, illetve a placebo-kezelés éhomi LDL-koncentrációra kifejtett hatásának összehasonlítása volt, a posztmenopauzális, osteoporosisos nőbetegek hyper-, illetve normotriglyceridaemiás alcsoportjaiban. Legalább 150 mg/dl-es triglycerid szint esetén állapították meg hypertriglyceridaemiát. Másodlagos célkitűzésként hasonlították össze a raloxifen (vs. placebo) más lipoproteinek és apolipoproteinek (non-HDL-C, apolipoprotein-B, különféle lipoprotein-hányadosok), valamint a fibrinogén szérumban lévő szintjére kifejtett hatásait is. Mindezeket kivül, a raloxifen kezelés általános biztonságosságát is felmérték.

Eredmények

Kezelés előtti jellemzők

A hyper-, illetve a normotriglyceridaemiás nőbetegek kezelés előtti jellemzőinek zöme szignifikánsan különbözött. A hypertriglyceridaemiás nők testtömeg indexe jelentősen nagyobb, vérnyomásuk, illetve cardiovascularis rizikó-összpontszámuk szignifikánsan magasabb volt. Ennek megfelelően, a kezelés előtt hypertriglyceridaemiás nőknél nagyobb eséllyel fordult elő diabetes, hypercholesterinaemia vagy hipertónia; illetve ezek a betegek nagyobb valószínűséggel szedtek β -blokkolókat, diureticumokat és lipidszint-csökkentő szereket. A lemorzsolódás mértéke összességében 17,3%-os volt; a két csoport között ebben a tekintetben nem volt szignifikáns különbség. A (vizsgálati készítmény előírt mennyiségének legalább 80%-os bevétele alapján felmért) terápiás fegyverem mind a két csoportban és a vizsgálat minden szakaszában 80% felett volt.

A kezelés előtt hypertriglyceridaemiás nők össz-cholesterin, LDL-C, apolipoprotein-B és non-HDL-C szintjei magasabbak, HDL-C és apolipoprotein-A koncentrációik alacsonyabbak voltak a normotriglyceridaemiásakénál. Ezen kívül, a non-HDL-C/HDL-C, össz-cholesterin/HDL-C hányadosok és ezek számított különbsége is nagyobb volt a kezelés elkezdése előtt hypertriglyceridaemiás csoportban, mint a normál triglycerid szintűben.

A cardiovasculáris kockázat szérumszereinek 3 éves kezelés után: abszolút értékek átlagai és százalékos változás a kezelés előtti értékhez képest.

	Hypertriglyceridaemia		Normális triglycerid szint	
	Placebo (n=159)	Raloxifen (n=287)	Placebo (n=159)	Raloxifen (n=287)
Össz-cholesterin (mg/d)*	243,9 -2,5%	224,8 -10,4%	234,4 0,9%	219,3 -6,4%
HDL-C (mg/dl)	49,2 5,0%	51,3 8,1%	65,0 6,3%	65,1 6,0%
Apolipoprotein-A-I (mg/dl)*	143,5 1,9%	150,6 4,3%	155,2 0,2%	159,2 2,2%
Össz-cholesterin/HDL-C*	5,2 -4,5%	4,6 -15,3%	3,8 -3,3%	3,5 -10,0%
Non-HDL-C/HDL-C	4,2 -5,1%	3,6 -18,9%	2,8 -4,0%	2,5 -13,3%
Triglycerid (mg/dl)*†	188,9 -7,5%	191,0- 2,9%	91,7 3,1%	96,5 1,9%
Fibrinogen (g/dl)*	3,4 2,9%	2,9 -12,1%	3,3 6,7%	2,9 -8,9%

* $P < 0,05$ raloxifen vs. placebo abszolút értékek átlagai az egyes TG alcsoportokon belül.

† $P < 0,05$ raloxifen vs. placebo százalékos változás átlagai az egyes TG alcsoportokon belül.

A raloxifen hatása a lipoprotein és apolipoprotein szintekre

Több éves kezelés után, a kezelés elkezdése előtt hypertriglyceridaemiás betegek össz-cholesterin, LDL-C, non-HDL-C, apolipoprotein-B és triglycerid szintjei még mindig magasabbak, apolipoprotein-A szintjük pedig alacsonyabb volt ($p < 0,01$) a kezelés előtt normotriglyceridaemiás nőknél (táblázat). Ezzel szemben, a HDL-C és fibrinogén szintek az alkalmazott kezeléstől függetlenül hasonlóak voltak a triglycerid szintek alapján kialakított alcsoportokban ($p > 0,1$). A placebo-kezeléssel összevetve azonban, a raloxifen kedvezően befolyásolta az LDL-C, non-HDL-C, össz-cholesterin, apolipoprotein-A-I, apolipoprotein-B és fibrinogén szinteket (táblázat). A raloxifen hatására mindkét alcsoport lipid-paraméterei hasonló mértékben javultak. Mindazonáltal, a kezelés előtt hypertriglyceridaemiás, illetve hyperlipidaemiás nők esetében a szérumszint csökkenésének abszolút mértéke nagyobb volt, mint a normotriglyceridaemiás csoportban. Három éves kezelés után hasonlóvá váltak a kezelés előtt normo-, illetve hypertriglyceridaemiás nők átlagos LDL-C szintjei. Az alacsony denzitású lipoprotein-cholesterin szint változása – a többi lipoprotein komponenséhez hasonlóan – a raloxifen kezelés 6. hónapjában kezdődött és tetőzött, majd az elért változás a vizsgálat végéig állandósult; további csökkenés már nem következett be.

A lipidszint-csökkentő szert nem szedő, a kezelés elkezdése előtt hypertriglyceridaemiás nőknél erőteljesebben érvényesült a raloxifen LDL-C-szintet csökkentő hatása (raloxifen: -16,3% vs. placebo: 0,1%).

Három éves raloxifen kezelés hatására mindkét alcsoportban szignifikánsan javult az össz-cholesterin/HDL-

C, valamint a non-HDL-C/HDL-C hányados értéke (táblázat) a placebo-csoportban észlelhetőhöz képest ($p < 0,001$). A kezelés előtt hypertriglyceridaemiás nők hányadosainak csökkenése nagyobb volt a kezelés előtt normális triglycerid szintűeken észlelnél.

A 3 éves kezelés végén klinikai megítélés szerint hasonlóvá váltak a kezdetben hypertriglyceridaemiás (placebo: 189 mg/dl vs. raloxifen: 191 mg/dl), illetve normotriglyceridaemiás (placebo: 92 mg/dl vs. raloxifen 97 mg/dl; $p > 0,05$) nők triglycerid szintjei. Ezen kívül, a raloxifen – a kezelés előtti triglycerid-státuszától függetlenül (táblázat) – azonos mértékben csökkentette a fibrinogén szintet, nem befolyásolta a HDL-C koncentrációt és szignifikánsan emelte az apolipoprotein-A-I szintet ($p < 0,05$).

Mellékhatások

A betegek általában jól tolerálták a raloxifent. A raloxifen-csoportban a következő reakciók gyakorisága múlta felül szignifikánsan ($p < 0,05$) a placebo-csoportban észlelteket: kipirulás, izomgörcsök, perifériás vizenyőképződés és szédülés.

Megbeszélés

A koleszterin jelentős mértékben járul hozzá a szív-érrendszeri betegségek súlyosbodásához. A klinikai gyakorlatban továbbra is az alacsony denzitású lipoprotein-cholesterin szint mérése a leginkább használatos módszer. Mindazonáltal, az atherogén lipoproteinek össz-mennyiségének becslésére a non-HDL-C koncentráció a legalkalmasabb. Alternatív módszerként az atherogén ?-lipoprotein molekulák száma, vagyis az ezt tükröző apolipoprotein-B koncentráció is meghatározható – ez

ugyanis a nagyszabású, randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok megállapítása szerint a súlyos coronaria-szövődmények és a koszorúér-betegség okozta halálozás legmegbízhatóbb prediktív tényezője. Hypertriglyceridaemiában a máj nagy mennyiségben termel magas triglycerid tartalmú VLDL-t; ebből atherogén hatású β -lipoprotein részecskék keletkeznek.

A MORE vizsgálat eredményeit feldolgozó elemzések tanúsága szerint a raloxifen a kezelés előtt normo-, illetve hypertriglyceridaemiás nőkben egyaránt csökkenti a koleszterin-szintet és a β -lipoproteinek összmenyiségét. A normál triglycerid szintű nőbetegekkel összevetve, hypertriglyceridaemiás nőkben a raloxifen egyidejűleg és nagyjából azonos mértékben csökkenti az LDL-C, az apolipoprotein-B és a non-HDL-C szinteket – ez mérsékelheti az atherogén lipidszint miatt jelentős vasculáris rizikót. Figyelemre méltó, hogy az össz-cholesterin, LDL-C, apolipoprotein-B és non-HDL-C szintek csökkenése nagyobb mértékűnek tűnt a kezelés előtt hypertriglyceridaemiás, azonban lipidszint-csökkentő szert nem szedő nők alcsoportjában.

Az elemzés szerint, a raloxifen-kezelés 3 év alatt 13-17%-kal csökkentette az LDL-C szintet. A statinok adagját megduplázva további 6%-kal csökkenthető az LDL-C koncentráció.

Az LDL-C-szint raloxifen hatására bekövetkező csökkenése 6 hónapos kezelés után tetőzött – ez összhangban áll a más vizsgálatok során feltárt időbeli lefolyásával. Hatásának valószínű mechanizmusa, hogy a májbeli LDL-receptorok expressziójának fokozásával serkenti az LDL-részecskék eltávolítását. Hypertriglyceridaemiás nők raloxifen kezelése során összességében csökken az atherogén részecskék száma és az atherogén lipoproteinek koleszterin-terhelése. Egy a közelmúltban elvégzett vizsgálat 12 résztvevőjén kórisméztek orális oestrogen-kezelés mellékhatásaként kialakult hypertriglyceridaemiát (≥ 300 mg/dl), ami 3 nőbeteg esetében 2 hetes raloxifen kezelés után súlyosbodott (≥ 1000 mg/dl). Ennél fogva, ha a kórelőzményben ez szerepel, a raloxifen szedésének ideje alatt monitorozni kell a szérum triglycerid szintjét.

Típusos esetben, a hypertriglyceridaemia alacsony HDL-C szinttel jár. A HDL részecske koleszterin tartalmának egy része reverzibilis transzporttal a magas triglycerid tartalmú β -lipoproteinekből származó triglyceridre cserélődik, ily módon magas triglycerid és alacsony koleszterin tartalmú HDL részecske keletkezik, ami a hepaticus lipase hatására kisméretű, nagy sűrűségű HDL részecskévé alakul át. Raloxifennel még nem kezelt, inzulinrezisztens betegeken elvégzett epidemiológiai vizsgálatok megállapítása szerint a kisméretű HDL részecskéknek nincs cardioprotektív hatása.

A raloxifennel ellentétben, az oestrogen nem csökkenti az apolipoprotein koncentrációt és előfordulhat, hogy az oestrogen-kezelés fokozza a lipid-környezet atherogénitását.

Elképzelhető, hogy a lipoprotein-összetétel raloxifen-kezeléssel elért kedvező változásának köszönhetően csökken a cardiovascularis kockázat. A raloxifen az endothel funkció mutatóit is előnyösen befolyásolja. Bizonyítottan csökkenti a carotis-plakkokban kimutatott mátrix metalloproteinase-9 aktivitását és mennyiségét, és ez kihathat a plakk stabilitására. További cardiovascularis rizikófaktorok javulását (például a fibrinogen és a homocystein szint csökkenését) is észlelték raloxifen alkalmazása során.

Összefoglalás

Ez a közlemény, a MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat egyik részprogramjának 2659, normál (≤ 150 mg/dl) vagy magas (>150 mg/dl) triglycerid szintű nőbetegén, a raloxifen szérum lipidekre és lipoproteinekre kifejtett hatását értékelő post hoc elemzésről számol be. A raloxifen hatására mind a normál, mind a hypertriglyceridaemiás betegcsoportban a placebo-kezeléssel elérhető képest szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkent az alacsony sűrűségű lipoprotein-cholesterin, az össz-cholesterin, a nem-magas sűrűségű lipoprotein-cholesterin (non-HDL-C), az apolipoprotein-B és apolipoprotein-A-I, valamint a fibrinogen szint. Raloxifen-kezelés után, a hypertriglyceridaemiás nőbetegekben a normális triglycerid szintükhöz hasonló, vagy azt meghaladó mértékben csökkent a koleszterin és lipoprotein szint, valamint az össz-/HDL-cholesterin, illetve non-HDL/HDL-cholesterin hányados ($p < 0,05$). A hypertriglyceridaemiás nők LDL-cholesterin szintje 16,5%-kal, apolipoprotein-B szintjük 15,8%-kal csökkent, míg a normotriglyceridaemiás csoportban (sorrendben) 12,7%-os, illetve 11,3%-os csökkenést észleltek. Ezek az adatok újabb bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a raloxifen mind a koleszterin, mind a β -lipoprotein szintet csökkenti. Úgy tűnik, hogy a raloxifen szérum-lipidekre kifejtett, illetve lipoprotein szinteket csökkentő hatása hypertriglyceridaemiás, kedvezőtlen cardiovascularis rizikóstatuszú nőbetegekben legalább is azonos, sőt talán nagyobb mértékű, mint normotriglyceridaemia esetén.

A post hoc elemzés tehát kimutatta, hogy a kezelés elkezdése előtt normál vagy mérsékelten magas triglycerid szintű, posztmenopauzás, osteoporosisos nőbetegeket raloxifennel kezelve a jelenleg hatályos iránymutatásban előírt szintre csökkenthetőek az atherogén lipoprotein-cholesterin frakciók és a lipoprotein részecskék koncentrációi.

A raloxifen hatékonysága a csigolyatörések megelőzésében – metaanalízis

E. Seeman, G. Crans, A. Diez-Perez és mtsai. *Osteoporosis. Int.* 2006.17.313-316

A raloxifen a szelektív oestrogen-receptor modulátorok (SERM) csoportjába tartozik. Posztmenopauzás nőknél alkalmazva gátolja a csontreszorpciót és lassítja a csontvesztés ütemét, ugyanakkor nem fejt ki serkentő hatást az emlőszövetre és az endometriumra. A 7705 posztmenopauzás nőn elvégzett MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat megállapítása szerint a raloxifen csökkenti az új csigolyatörések kockázatát. Mindazonáltal, a későbbiekben publikált vizsgálatok eredményeire is kiterjedő, a raloxifen csigolyatörés-megelőző hatékonyságának szisztematikus elemzésére még nem került sor. Jelen tanulmány során az összes prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat eredményeit feldolgozó metaanalízist végeztek, abból a célból, hogy kiderítsék: következetesen mutatkozott-e mindegyik vizsgálat során a csigolyatörések kockázatának raloxifen-kezelés következtében észlelt csökkenése. Ezen kívül, az esélyhányados (OR) értékének pontosabb becslésére is törekedtek.

Betegek és módszerek

A raloxifen vizsgálatokba posztmenopauzás és az osteoporosist leszámítva jó egészségi állapotban lévő nőket vontak be. A terápiás és a kontroll csoportok tagjai naponta kalciumot (≤ 500 mg) és/vagy D-vitamint (≤ 800 NE) is kaptak.

A metaanalízis során azokat a legalább 1 éves időtartamú vizsgálatokat vették figyelembe, amelyek során kiinduláskor és a kezelés elkezdése után prospektív módon tervezett röntgen-felvételek alapján rögzítették a csigolyatörések adatait. A fenti kritériumoknak megfelelően hét vizsgálatot azonosítottak be: feldolgozóra került 3 preventív vizsgálat, a MORE vizsgálat két (csigolyatörést korábban már elszenvedett, illetve el nem szenvedett betegeket értékelő) ágának, valamint három további terápiás vizsgálat adatai. A MORE vizsgálatból és a 3 preventív vizsgálatból származó adatok 3 éves, míg a többi vizsgálaté 1 éves kezelés eredményeit tükrözték. A preventív vizsgálatok adatait összevontan értékelték, ugyanakkor a MORE két populációjának eredményeit külön-külön dolgozták fel, vagyis 5 klinikai vizsgálaton végezték a metaanalízist. A csigolyatörést magasságának 15%-os vagy 20%-os csökkenését fogadták el csigolyatörést bizonyító elváltozásként.

Eredmények

A csigolyatörési kockázat csökkenésének mértékét tekintve a három preventív vizsgálat, a MORE két ága, és a többi három értékelt vizsgálat között nem volt számottevő különbség.

Az RLX60 alcsoportban a raloxifen csigolyatörési kockázat-csökkentő hatásának összegezett esélyhányadosa $OR=0,6$ (0,49-0,74) volt. Ily módon, a 60 mg/nap raloxifennel kezelt betegek esetében a placebo-kezelésben részesülőkhez képest 40%-kal kisebb volt az újabb csigolyatörések bekövetkezésének esélye. Az RLX120/150 alcsoportban a raloxifen kezelés során $OR=0,51$ (0,41-0,64) volt az összegezett esélyhányados. Más szóval, a naponta 120 vagy 150 mg raloxifent szedő betegcsoportban 49%-kal kisebb volt az új csigolyatörések bekövetkezésének kockázata, mint a placebo-csoportban. A raloxifen mindegyik értékelt vizsgálatban következetesen csökkentette a csigolyatörések kockázatát.

Megbeszélés

Hét klinikai vizsgálat metaanalízise révén kimutatták, hogy a raloxifen 60 mg/nap dózisban adagolva 40%-kal, míg 120/150 mg/nap dózisban alkalmazva 49%-kal csökkenti a csigolyatörések kockázatát. Metaanalízis alkalmazásával abban az esetben is értékelhetők összevontan a vizsgálatok, ha azok statisztikai potenciálja – külön-külön elemezve – nem elegendő a gyógyszer terápiás hatásának megbízható felmérésére. Ha a vizsgálatok homogéneknek bizonyulnak, a metaanalízis végeredménye alapján numerikus értéként becsülhető meg a gyógyszeres kezelés várható hatása.

A szakirodalom módszeres áttekintése is alátámasztotta, hogy ez a metaanalízis teljes adatkészlet feldolgozásával értékelt a raloxifen csigolyatörés-megelőző hatékonyságát. Az adatkészlet erejének ellenőrzése folytán az egyes vizsgálatokból származó adatok nem befolyásolták az összevont, csigolyatörés-megelőző hatékonyságot tükröző adatokat. Az elemzést a vizsgálatok egyenkénti kiejtésével megismételve sem változott a kockázat-csökkentés összegezett mértéke – ez úgyszintén alátámasztja, hogy homogének voltak a különböző, értékelt vizsgálatok. Érzékenység-elemzés is szükséges volt, mert a MORE vizsgálat két ágában kezelt betegek száma nagyobb volt a metaanalízisbe bevont többi vizsgálat résztvevőinek létszámánál.

A metaanalízisbe bevont egyik vizsgálat során nem észlelték, hogy a raloxifen védelmet nyújtana a csigolyatörések ellen; ám ez nem befolyásolta a metaanalízis végeredményét. E vizsgálat 143 résztvevőjét egy éven keresztül kezelték placebóval, vagy 60 mg/nap, illetve 120 mg/nap raloxifennel. Csigolyatörést abban az esetben állapítottak meg, ha valamely csigolya magassága 1 éves kezelés után legalább 15%-kal csökkent a kezelés előtti értékhez képest. Szigorúbb kritérium ($\geq 30\%$ -os csigolyatörést-magasság csökkenés) alkalmazása esetén azonban ez

a vizsgálat is a raloxifen szignifikáns ($p=0,047$) csigolyatörési kockázat-csökkentő hatását mutatta volna ki.

Összefoglalás

Összesen 5 kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat adatait elemezték. A 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifen (RLX60) hatását, továbbá a 120, vagy 150 mg/nap dózisú kezeléseket (RLX12/150) összevontan, intention-treat stratégiával elemezték. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok között nem volt észlelhető heterogenitás, mivel a

MORE vizsgálat két ágát külön-külön vizsgálatoknak tekintették, így módon lehetővé vált az összevont elemzés és pontosabban meg lehetett becsülni a raloxifen csigolyatörés-megelőző hatásának numerikus értékét. A becsült esélyhányados (és a 95%-os konfidencia-intervalluma) RLX60 alkalmazása esetén $OR=0,60$ (0,49-0,74), RLX120/150 alkalmazásakor $OR=0,51$ (0,41-0,64) volt. A metaanalízis eredményei azt bizonyítják, hogy a raloxifen osteoporosis, posztmenopauzás nőknél alkalmazva 40-49%-kal csökkenti a csigolyatörések kockázatát.

A csontképződési markerek szintjeinek a teriparatid kezelés korai szakaszában észlelhető változásai a csontszerkezet előnyös változását tükrözik

H. Dobnig, A. Sipos, Y. Jiang és mtsai. *J Clin. Endocrinol Metab* 2005;90:3970-7

A Fracture Prevention Trial (FPT) előrehaladott osteoporosisban szenvedő nőbetegeiben a naponta 20 µg, illetve 40 µg dózisban alkalmazott teriparatid 65%-kal csökkentette az új csigolyatörések, illetve 53%-kal az új non-vertebrális törések kockázatát. Ugyanezen vizsgálatban, a teriparatid kezelés egyidejűleg serkentette a szivacsos és a kompakt csontállomány képződését – ennek eredményeként nőtt a szivacsos állomány térfogata, előnyösen változtak a trabekulák morfológiai jellemzői és nőtt a kortikális állomány vastagsága. A csontszerkezet ezen változásai magyarázattal szolgálhatnak a csonttörések gyakoriságának csökkenésére.

PTH kezelés első 6-12 hónapjában a csontképződés irányába tolódik el a csontanyagcsere egyensúlya, erőteljesen emelkednek a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjei. A szerzők célul tűzték ki a biokémiai markerek változásai, valamint a csontszövet szerkezeti és dinamikus paramétereinek közötti összefüggések értékelését, teriparatid kezelés során. Azt kívánták kideríteni, hogy a csontanyagcsere-markerek változásai összefüggnek-e a csontszerkezet javulásával.

Betegek és módszerek

A randomizált, multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollos FPT vizsgálat 1637, osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás nő résztvevőjét naponta egyszer adagolt placebo-készítménnyel, vagy 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelték. A legfőbb hatékonysági mutató az új csigolyatörést elszenvedett nőbetegek száma volt. Másodlagos végpontként határozták meg a non-vertebrális törések bekövetkezését, illetve a DEXA-val mért csontsűrűséget (BMD).

Az FPT biopsziás alvizsgálatában 5 országbeli 11 klinikai vizsgálóhely 102 betege vett részt: 61 betegből vet-

tek párosított crista ilei biopsziás mintákat. A teriparatiddal kezelt, illetve a placebo-csoportok kétdimenziós (2D) hisztomorfometriai és a háromdimenziós (3D) mikrokomputertomográfiai (µCT) vizsgálatának összehasonlítható értékelését végezték. A 20 µg, vagy 40 µg teriparatiddal kezelt csoportok között nem volt számottevő különbség, ezért ezeket összevonták: végül 56 biopsziás mintapár került elemzésre.

Legfőbb vizsgálati végpontok:

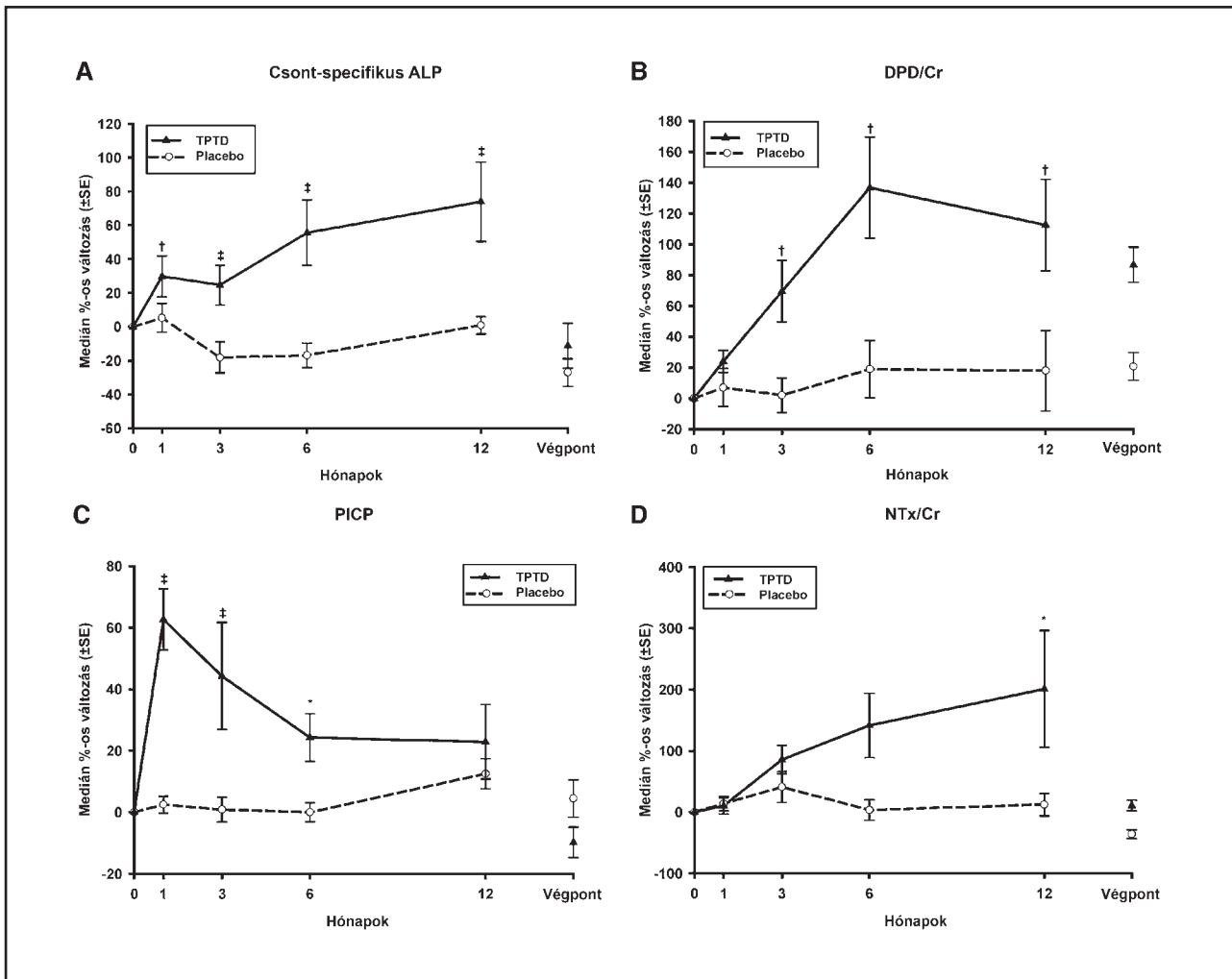
1. a szérumban és a vizeletben meghatározható csontképződési- (csontspecifikus alkalikus foszfatáz – BASP és I-es típusú prokollagén C-terminális propeptid – PICP) és csontreszorpciós markerek (N-telopeptid és deoxipiridinolin) koncentrációinak változása;

2. csontbiopsziás minták szerkezeti és dinamikus paramétereinek elemzése (többek között 2D hisztomorfometriai módszerrel és 3D mikrokomputertomográfiaival) a kezelés elkezdése előtt ($n=57$), továbbá 12 havi ($n=21$), illetve 22 havi ($n=32$) kezelés után.

Eredmények

A kezelés kezdetén a placebo- és a terápiás-csoportok között egyetlen mutató tekintetében sem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

A teriparatid-csoportban, a csontképződést serkentő hatás jeleként gyors ütemben fokozódott a csontspecifikus ALP aktivitása és emelkedett a PICP szint. Az ábra a 4 biokémiai marker kezelés előtti szinthez viszonyított (medián) százalékos változásait szemlélteti az eltelt idő függvényében. A csontspecifikus ALP aktivitásának fokozódása az első hónapon túl is folytatódott; az aktivitás a 12. hónapban tetőzött és a növekedés medián értéke $74\pm 23\%$ volt. A csontspecifikus ALP aktivitásának a



A teriparatid kezelés hatása a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjére. A) szérumszintű csont-specifikus ALP; B) kreatinin-szint korrigált vizelet DPD (DPD/Cr); C) PICP szérumszint; D) az I-es típusú kollagén N-terminális keresztmetszésű peptidjének vizeletben ürülő, a kreatinin-kiválasztás függvényében korrigált mennyisége (NTx/Cr). A közölt adatok medián értékek \pm SE. Szaggatott görbe: placebo; folytonos görbe: teriparatid. * $p < 0,05$ vs. placebo; $^{\dagger}p < 0,01$ vs. placebo; $^{\ddagger}p < 0,001$.

teriparatid-csoportban megfigyelt fokozódása minden időpontban szignifikánsan ($p < 0,001$) meghaladta a placebo-csoportban észlelhető. A PICP szint medián százalékos változása 1 havi kezelés után érte el maximumát ($62 \pm 10\%$). A PICP kezelés előtti értékhez képest mutatkozó medián százalékos változása szignifikánsan nagyobb volt a placebo-csoportban az 1-6. hónapban megfigyelt növekedésnél ($p < 0,001$).

A csontképződés felfutását a csontreszorpciós markerek szintjeinek emelkedése követte (ábra), ami a 3. hónaptól kezdve vált (a placebo-csoporthoz képest) szignifikáns mértékűvé. Az NTx/Cr hányados értéke a 12. hónapban tetőzött (medián értékben) $201 \pm 95\%$ szinten ($p < 0,05$). A DPD/Cr hányados tetőzése hamarabb, már a 6. hónapban bekövetkezett ($136 \pm 32\%$, $p < 0,01$).

A kezelés elkezdése előtt korrelációt észleltek a vizeletben ürülő N-telopeptid kreatinin-kiválasztásra korrigált szintje (NTx/Cr), valamint a csontszerkezet jellemzői, az utóbbi dinamikus mutatói és a PICP szérumszint-

je között. A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BASP) aktivitásának 1 hónapos kezelés után észlelt változása a következő paraméterek 22 havi kezelés után kimutatott változásaival korrelált:

- 2-dimenziós trabekuláris csonttérfogat ($r = 0,58$, $p < 0,05$)
- 2-dimenziós átlagos falvastagság ($r = 0,73$, $p = 0,001$);
- intertrabekuláris ürr („marrow star”) térfogata ($r = -0,51$, $p = 0,05$);
- 3-dimenziós trabekula-vastagság ($r = 0,49$, $p < 0,05$); és
- 3-dimenziós trabekuláris csonttérfogat [BV/TV] ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

A PICP egy havi kezelés után észlelt változásai a 22. hónapban mért falvastagsággal ($r = 0,60$, $p = 0,01$) és a két-dimenziós BV/TV hányadossal korreláltak ($r = 0,51$, $p < 0,05$). A markerek 6, illetve 12 havi kezelés után mutatkozó változásai nem jártak együtt a szerkezeti vagy dinamikus paraméterek változásaival.

Megbeszélés

Az FPT vizsgálati populációjának alcsoportját alkotó, osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nőknél kimutatták, hogy a csontképződés biokémiai markereinek korai (az első hónapban észlelhető) emelkedése összefügg a csontszerkezet hosszú távú (22 hónapos) teriparatid kezelés után mutatkozó javulásával. A csontanyagcsere felgyorsult üteme a csontszerkezet kezelés előtti hanyatlásával függ össze. Úgy tűnik azonban, hogy a csontszerkezet teriparatid kezelés ideje alatt észlelhető javulása független a csontanyagcsere kezelés elkezdése előtti kórosan gyors ütemétől.

A hisztomorfometriai és biokémiai adatok mellett szólnak, hogy a PTH 1-34 napi egyszeri injekciójával végzett kezelés elkezdése után eleinte fokozódik a csontképződés. A kezelés korai szakaszában átmenetileg meg-bomlik a csontképződés és -reszorpció biokémiai markereinek egyensúlya; a későbbiekben, bizonyos késéssel, emelkednek a csontreszorpciós markerek szintjei.

A csontanyagcsere korai változásai jelentősek a teriparatid kezelés összegezett hatása szempontjából. A csontképződés biokémiai marker-szintjeinek (legfőképpen a csont-specifikus ALP aktivitásának) korai, a kezelés első hónapjában észlelhető változása esetén 22 havi kezelés után javultak a trabekuláris állomány szerkezeti jellemzői, ám ez 12 havi kezelés után még nem volt észlelhető. Más szerzők is felvetették, hogy a csontképződés, csontreszorpció rovására kialakuló, korai túlsúly fontos tényező lehet a csontszerkezet hosszú távú javulása szempontjából. Ezen eredmények egybevágóan azzal a megállapítással is, miszerint a teriparatid kezelést hosszabb ideig folytatva, kifejezettebbnek tűnik a csontsűrűség növekedése és a csonttörések kockázatának csökkenése.

A szivacsos csontállománnyal ellentétben, a csontképződési markerek szintjeinek korai változásai és a kéregállomány szerkezeti jellemzőinek alakulása között nem volt szignifikáns korreláció, jóllehet a háromdimenziós kortikális vastagság szignifikáns növekedése ezeken a betegeken is megfigyelhető volt. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a kortikális, illetve a trabekuláris állományban eltérő csontanyagcsere és a csontképződés dinamikus változásainak összefüggései.

A csontanyagcsere biokémiai markereinek 6. vagy 12. hónapban meghatározott szérumszintjei és a csontszerkezet 12. vagy 22. hónapban kimutatott javulása között kevésbé volt erőteljes a korreláció. A PICP szint és a csont-specifikus ALP aktivitás jelentős emelkedése a kezelés kezdeti 1-3 hónapjára esik, ezért nem meglepő, hogy a biokémiai marker-szintek 6. hónaptól a vizsgálat befejezéséig terjedő időszakban észlelt változásai és a csontszerkezet javulása között nincs korreláció.

A csontképződésnek a teriparatid kezelés elkezdése után röviddel, a csontreszorpcióval szemben érvényesülő túlsúlya valószínűleg fontos tényező a csontszerkezet megfigyelt javulása szempontjából. A biokémiai markerek, illetve a szerkezeti jellemzők változásai csupán helyettesítő mutatókként tükrözik a kezelés klinikai kimenetelét, ezért továbbra sem mellőzhető a közöttük, illetve csonttörések kockázatának teriparatid-kezelés során észlelt csökkenése között kimutatott összefüggések tanulmányozása.

A vizsgálatok eredményei tehát azt mutatják, hogy a csontképződés biokémiai markereinek korai (1 havi kezelés után észlelt) változásai jól korrelálnak a csontszerkezet 22 hónapos teriparatid kezeléssel elért javulásával, míg a csontreszorpciós markerek esetében ez nem észlelhető.

A csigolyatörések kockázatának teriparatid kezelés során bekövetkező csökkenése független a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől

P. Delmas, A. Licata, J. Reginster és mtsai. *Bone* 2006;39:237-243

A teriparatid csontképződést serkentő gyógyszer, melynek hatására nő a csontanyagcsere üteme és a csonttömeg, továbbá fokozódik a csont szilárdsága és mérséklődik a csonttörések kockázata.

A csontanyagcsere üteme kihat a csonttörések kockázatára, és a csontanyagcsere-markerek (BTM) szintjeinek rövidtávon bekövetkező változásai összefüggnek a BMD növekedésével.

A teriparatid, a bisfoszfonátokkal ellentétben, a csontképződést serkenti; a BTM szintek korai emelkedése a BMD későbbi növekedését jelzi. Ennek a sajátos hatásmechanizmusnak az ismeretében felvetődött a kérdés, hogy helyénvaló-e a teriparatid alkalmazása a csontanyagcsere ütemének lelassulása és/vagy felgyorsulása esetén. Mindezek alapján klinikai szempontból fontos teendő feltárni a kezelés előtti BTM szintek és a teriparatid terápiás hatása közötti összefüggést.

Módszerek

Az FPT vizsgálat (Fracture Prevention Trial) 1637, ambuláns, posztmenopauzás (42-86 éves) nő résztvevőjét random válogatással sorolták a naponta, subcutan injekcióban beadott placebóval (n=544), 20 µg/nap (n=541), vagy 40 µg/nap teriparatiddal (n=552) kezelt csoportokba. A vizsgálat minden résztvevője naponta 1000 mg kalciumot és 400-1200 NE D-vitamint is kapott. A teriparatid kezelés medián időtartama 19 hónap volt.

Az elemzés mindenekelőtt a csontanyagcsere ütemét tükröző markerek (BTM) kezelés előtti szintjei és a csonttörések abszolút, illetve relatív kockázata közötti összefüggéseket kívánta értékelni – a combnyak csontsűrűségének kezelés előtti értékét, a korábban elszenvedett csigolyatörések számát és a beteg életkorát figyelembe vevő korrekciók után. Megvizsgálták, hogy a kezelés előtti BTM szintet és combnyak BMD-t figyelembe vevő többváltozós elemzéssel (a korábban elszenvedett csigolyatörések száma alapján végzett korrekció után) felmérhető-e a későbbiekben fenyegető csonttörések kockázata. A BTM szinteket [szérum csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BSAP), szérum I-es prokollagén carboxiterminális peptid (PICP), szérum I-es prokollagén aminoterminális peptid (PINP), vizeletben ürülő szabad deoxipiridinolin – DPD, és vizeletben ürülő N-terminális telopeptid (NTX)] az FPT résztvevőinek két alcsoportjában elemezték.

Csonttörések értékelése. A vizsgálat kezdetekor és befejezésekor gerinc röntgenvizsgálatot végeztek. A radiológiai értékelést Genant vizuális szemikvantitatív (SQ) módszerével végezték: abban az esetben állapították meg

új fracturát, ha a kezelés elkezdéskor még ép csigolyának a magassága >20%-kal csökkent. A non-vertebrális töréseket csak abban az esetben értékelték, ha ezt klinikai szempontok is indokolták.

A csont ásványianyag-sűrűség mérése. A combnyak és a lumbális gerinc csontsűrűségét a kezelés elkezdése előtt DEXA-val mérték.

Eredmények

A Fracture Prevention Trial teljes populációja, továbbá az egyes alcsoportok között a kezelés előtti demográfiai jellemzők tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

Töréskockázat. A 4 biokémiai marker alcsoportban 45 beteg szenvedett el új – 26 csigolya-, és 17 non-vertebrális – törést (2 beteg úgy csigolya-, mint non-vertebrális törés is bekövetkezett). A nagyobb létszámú PINP alcsoportban 74 beteg regisztrált új fracturát (49 csigolyatörést és 22 non-vertebrális törést). Ebben az alcsoportban 3 beteg szenvedett el új csigolya- és non-vertebrális törést. A csigolya-, illetve a non-vertebrális törés bekövetkezése közötti összefüggést összevontan értékelték. A teriparatid a BTM alcsoportban szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkentette a csonttörések kockázatát.

A kezelés előtti csontanyagcsere-státusz és a töréskockázat összefüggése. A logisztikus-modell alapján, a korábban elszenvedett csigolyatörések száma, valamint a kezelés előtti BSAP, PINP, NTX és DPD szintek, mind a töréskockázat szignifikáns prediktív tényezői. Az életkor és a kezelés előtti combnyak-BMD interakciós hatása egyetlen BTM kategóriát tekintve sem volt szignifikáns, vagyis a teriparatid hatása a kezelés kezdetén fennálló életkortól, combnyak-csontsűrűségtől, BTM szintektől, és a korábban elszenvedett csigolyatörések számától függetlenül, következetesen érvényesült. Kezelés előtti magas BSAP, PINP, NTX és DPD szint esetén nagyobb a csonttörések kockázata. A teriparatid ezt szignifikánsan, a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől függetlenül mérsékelte. Mindegyik BTM kategóriára igaz, hogy az új osteoporotikus csonttörés logisztikus-moddal meghatározott abszolút kockázata a legmagasabb tercilisben volt a legnagyobb; ugyanakkor a relatív kockázat mértéke nem függött a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől. Ennél fogva az egyetlen új osteoporotikus csonttörés elhárításához, a kezelendő betegek száma (NNT) a BTM szint emelkedésével párhuzamosan csökkent.

A kezelés előtti csontanyagcsere és BMD státusz, valamint a töréskockázat összefüggése. A korábban elszenve-

dett csigolyatörések számát és a kezelés előtti BTM szinteket figyelmen kívül hagyva, a combnyak BMD a töréskockázat szignifikáns prediktív tényezőjének bizonyult, ám ez az előbbi két tényező alapján elvégzett korrekció után már nem volt észlelhető. Gyorsabb ütemű csontanyagcsere, illetve alacsony combnyak BMD esetén nagyobb volt a csonttörések kockázata, ami e két kezelés előtti rizikófaktor társulásakor tűnt a legmagasabbnak. Ezzel szemben, a teriparatiddal kezelt nőket – a kezelés előtti BTM szintektől és combnyak BMD-től függetlenül – kevésbé fenyegette a csonttörések kockázata. A lumbális gerinc BMD esetében is hasonló eredményre jutottak.

Megbeszélés

Az FPT vizsgálatba bevont 1637 nő kb. harmadának volt ismert a kezelés előtti BTM szintje. A korábbi megállapításokkal összhangban, gyorsabb csontanyagcsere esetén nagyobb volt a töréskockázat, azonban a korábban elszennvedett csonttörések számát figyelembe vevő korrekció után, a teriparatid-kezelés törési kockázatot mérséklő (relatív kockázatként kifejezett) hatása a kezelés előtti csontanyagcsere-státusztól függetlennek bizonyult. Ily módon, a teriparatid, hatásosnak bizonyult az osteoporosis, posztmenopauzális nők kezelésében, a csontanyagcsere kezelés előtti állapotára való tekintet nélkül. Új keletű adatok alapján úgy tűnik, hogy a töréskockázat bisphosphonát-kezeléssel elért csökkenésének mértéke a kezelés előtti csontanyagcsere-státusz függvénye lehet.

Az osteoporosis elleni szerek csonttörés-megelőző hatásának értékelésekor fontos szem előtt tartani az abszolút kockázat-csökkenést. A szerzők megállapították, hogy teriparatid alkalmazásakor, magas (kezelés előtti) BTM szintek esetén a legnagyobb a töréskockázat abszolút csökkenése. Ezek az eredmények is bizonyítják, hogy a gyorsult csontanyagcserejű nőbetegeket fokozottan fenyegeti a csonttörések kockázata. Feltételezhető, hogy gyorsabb csontanyagcsere esetén a csontképződés üteme is gyorsabb, ezért a teriparatid hatása nagyobb osteoblast-populációkon érvényesülhet. Emiatt fokozódik a csontszövet szilárdsága és az alacsonyabb kezelés előtti BTM szintű betegekhez hasonló mértékben csökkenhet a csonttörések relatív kockázata.

A csontanyagcsere kezelés előtti üteme és a korábban elszennvedett csigolyatörések száma szignifikáns prediktív tényezőkként jelezték előre az osteoporoticus csonttörések kockázatát. A kezelés előtti BTM szintek és a ko-

rábban elszennvedett csigolyatörések számának figyelembe vétele után a kezelés előtti combnyak BMD többé már nem volt szignifikáns prediktív tényező.

Ennek a vizsgálatnak is megvannak a maga korlátai. A Fracture Prevention Trial során a vizsgálatba bevont, random válogatással különböző csoportokba besorolt résztvevők kb. harmada került a BTM alcsoportokba. Emiatt a csonttöréssel összefüggő végpontok elemzésének statisztikai potenciálja számottevően csökkent. A statisztikai potenciál növelése érdekében összevontan értékelték a teriparatiddal kezelt csoportok eredményeit. Ez már csak azért is volt ésszerű, mert a kétféle dózisszintű teriparatid-kezelés FPT tanulmány során kimutatott csonttörés-megelőző hatékonysága hasonló volt. Ezen kívül, a Fracture Prevention Trial során kizáró tényező volt a csontanyagcsere-re ható gyógyszerek szedése, illetve az azt befolyásoló betegségek fennállása. Ezt szem előtt tartva, az elemzés eredményei csak az említett kritériumokat teljesítő, osteoporosisos, posztmenopauzális nőkre érvényesek. Az elemzés a combnyak BMD befolyására összpontosított, ugyanis ezt a mutatót gyakrabban határozzák meg az osteoporosis kockázatának kitett betegek klinikai kivizsgálása során. A lumbális gerinc BMD hatását is értékelték, azonban a combnyak BMD befolyásához képest nem találtak lényegi eltérést.

Összefoglalás és következtetések

A csonttörés kockázata a legmagasabb kezelés előtti BTM szintű betegeket fenyegette a leginkább. A töréskockázat csökkenésének abszolút értéke a kezelés előtti gyors ütemű csontanyagcsere esetén volt a legnagyobb, a töréskockázat relatív csökkenésének mértéke azonban nem függött az utóbbi paramétértől. A kezelés előtti BTM szinteket és a korábban elszennvedett csigolyatörések számát figyelembe vevő korrekció után a combnyak kezelés előtti csontsűrűsége nem bizonyult a töréskockázat szignifikáns prediktív tényezőjének.

A csigolyatörések relatív kockázatának teriparatid-kezeléssel elért csökkenését nem befolyásolta a csontanyagcsere kezelés előtti üteme – vagyis ez a terápia az osteoporosis súlyossági fokának széles tartományában jár klinikai előnyökkel. Megnyugtató, hogy a teriparatid töréskockázatot mérséklő hatása a kezelés előtt kórosan gyors csontanyagcserejű osteoporosisos, posztmenopauzális nők esetében volt a legnagyobb, ugyanis ezt a populációt fokozottan fenyegeti a csonttörések kockázata.