

# Az alendronát és alfakalcidol kombinációjával végzett kezelés posztmenopauzás, illetve férfiakon kialakult osteoporosisban felülmúlja a kombinált alendronát és D-vitamin kezelést vagy az alfakalcidol monoterápiát

J. D. Ringe, P. Farahmand, E. Schacht, A. Rozehal; *Rheumatol. Int.* 2007. 27. 425-434.

Osteoporosis esetében nem dolgozták ki a kombinált kezelés stratégiáit, azonban számos tájékozódó vizsgálat mutatott ki számottevő, additív hatásfokozódást. A múltban a csontreszorpció-gátlók és anabolikumok egyidejű vagy váltakozó adagolása volt a legígéretesebb. A kombinált kezelés sikere a kombinált szerek hatásmechanizmusai között mutatkozó tetemes különbségekre vezethető vissza.

Több vizsgálat eredményei szólnak amellet, hogy az aktív D-hormon (kalcitriol), illetve analógja, a „prodrug” alfakalcidol a csontreszorpció gátlókkal (például kalcitoninnal vagy biszfoszfonátokkal) végzett kezelés jó kiegészítői. A rendkívül kedvező hatás annak köszönhető, hogy például az alendronát rövid idő alatt és erőteljesen csökkenti a felgyorsult csontanyagcserét, miközben az alfakalcidol gyökeresen eltérő mechanizmusú, sokrétű aktivitást fejt ki a kalcium-felszívódásra, a PTH szint csökkenésére, az osteoid mineralizációjára, a csontanyagcserére, az izomműködésre és az elesés kockázatára.

## A vizsgálat célja

A szerzők az alfakalcidol és alendronát kombinációjával végzett kezelés hatékonyságát és biztonságosságát kívánták összemérni az alfakalcidol monoterápiáéval, valamint az alendronát és közönséges D-vitamin kombinációjával, kórisémzett posztmenopauzás, illetve férfiakban kialakult osteoporosisban. Azt kívánták bizonyítani, hogy a kombinált kezelés hatékonysága felülmúlja a többi tesztelt készítményét

## Betegek és módszerek

A vizsgálatba 90 beteget vontak be hármassal 1 µg/nap alfakalcidollal + 500 mg/nap kalciummal, 70 mg/hét alendronáttal + 1000 mg/nap kalciummal + 1000 NE D-vitaminnal, vagy 1 µg/nap alfakalcidollal + 70 mg/hét alendronáttal + 500 mg/nap kalciummal kezelt csoportokba (A, B, és C csoportok, létszámuk egységesen 30 fő). A férfi és nőbetegek denzitometriával igazolt osteoporosisban szenvedtek és korábban legalább egy csigolyatörést szenvedtek el.

Elsődleges vizsgálati végpontok: a lumbális gerincszakasz és mindkét oldali proximális femurszakasz („teljes csípőtáji régió”) átlagos BMD-értékének változása. A

csontsűrűséget DEXA-val mérték a vizsgálat kezdetekor, majd 12, illetve 24 hónappal később.

További végpontok voltak: új csonttörést elszenvedett betegek száma, a kezelés ideje alatt bekövetkezett elesések száma, a hátfájdalom-pontszám (BPS), a fájdalomcsillapító kezelés pontszám (ATS) és az edzés-gimnasztika pontszám (EGS) átlagértékének változása. Az EGS azt fejezi ki, hogy a beteg milyen mértékben képes önállóan tornagyakorlatokat végezni. Korábban bekövetkezett csigolyatöréseket a háti és a lumbális gerincszakaszról a vizsgálat kezdetekor készített, oldalirányú röntgenfelvételeken értékelték.

A fődiagnózis felállítása és a kezelés biztonságosságának ellenőrzése céljából részletes laboratoriumi vizsgálatokat végeztek és regisztrálták a mellékhatásokat.

## Eredmények

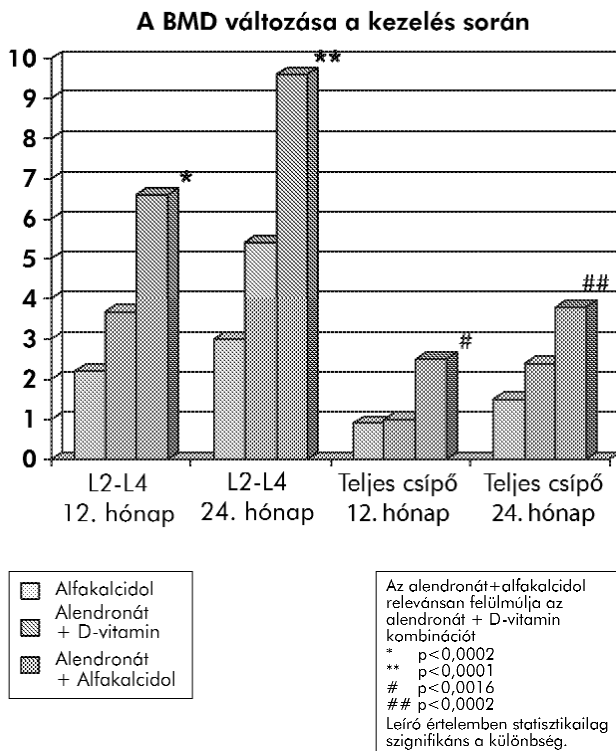
A 2 éves vizsgálat során szignifikáns mértékben nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége a kezelés előtti értékhez képest: az A csoportban 3,0%-kal, a B csoportban 5,4%-kal, illetve a C csoportban 9,6%-kal. A femurnyak BMD növekedését is megfigyelték, ami az A csoportban 1,5%, a B csoportban 2,4% és a C csoportban 3,8% volt. (1. ábra).

Összehasonlítás céljából a következő reszponder-táratákat definiálták: A lumbális csigolya-BMD <0%-os változása esetén hatástalannak ítélték a kezelést; 0-3,5% 0-3,5% növekedés esetén közepes mértékű, >3,5% esetén erős hatást állapítottak meg. A teljes csípőtáji esetében ezek a küszöbértékek <0%, 0-2%, és >2% voltak.

A reszponder-ráta egyértelműen az alfakalcidol + alendronát kombináció alkalmazásakor volt a legnagyobb.

Két év alatt az A csoportban 5, a B csoportban 4 és a C csoportban 1 beteg szenvedett el csigolyatörést; a nonvertebrális törések gyakorisága ez idő alatt (ugyanebben a sorrendben) 4, 6 és 1 volt. A csonttörés-adatok is alátámasztják az alfakalcidol + alendronát kombináció elsőbbségét az alfakalcidol monoterápiával vagy a kombinált alendronát + D-vitamin kezeléssel szemben. (2. ábra)

Az elesések számát tekintve az alfakalcidol monoterápia kismértékben előnyösebbnek tűnt az alendronát + D-vitamin/Ca kombinációnál. Az alendronát + alfakalcidol kombináció valamivel hatékonyabban csökkentette az elesések számát, mint az alendronát + D-vitamin/Ca



1. ábra: A csontsűrűség átlagos változása a kezelés során.

kombináció, azonban az alfacalcidol monoterápiánál nem bizonyult előnyösebbnek.

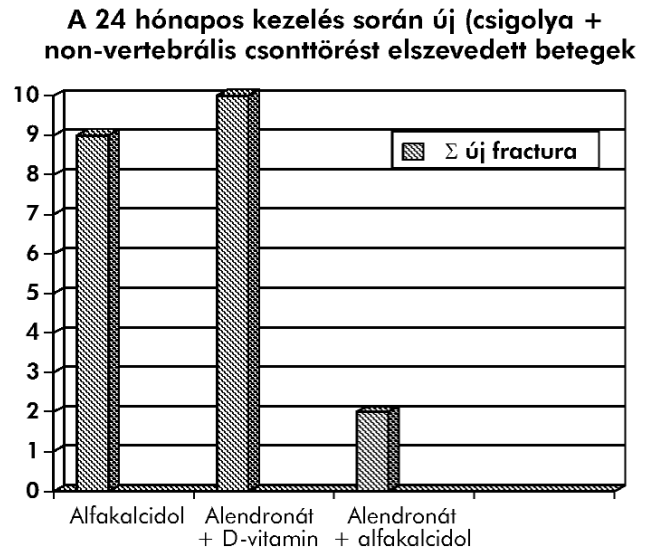
A 24. hónapban, az alendronát + alfacalcidol kombinációval kezelt betegek 80%-a, míg az alfacalcidollal kezelték 43,3%-a és az alendronát + D-vitamin/Ca kombinációt szedők 30%-a számolt be a hátfájdalom teljes hiányáról. Az ATS és EGS pontszámok ezzel összhangban változtak. A statisztikai elemzés az alfacalcidol + alendronát kombináció közepes-jelentős elsőbbségét mutatta ki a BPS és az EGS pontszámok változása alapján; az ATS esetében csekély-közepes előny mutatkozott.

Mindegyik kóros reakció enyhe-középsúlyos volt és spontán megszűnt. Súlyos mellékhatást nem észleltek és egyetlen beteg sem maradt ki a vizsgálatból a gyógyszeres kezeléssel összefüggő okból.

## Megbeszélés

Az alfacalcidol (1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>-vitamin) szintetikus úton előállított, inaktív prohormon, ami a májban és a csontszövetben (cél szerv) teljes mértékben átalakul D-hormonná (kalcitriollá, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-vitammná).

Egy preklinikai vizsgálat idős, ovariectomizált nőstény patkányokban értékelte az alendronát + alfacalcidol kezelés csontsűrűségére, -szilárdságra és -minőségre kifejtett hatásait. Az alendronát monoterápiához képest, kombinált kezelés után szignifikánsan nagyobb volt a femur középső szakaszán mért csontsűrűség. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a kombinált kezelés mind a



2. ábra: 24 havi kezelés után új (csigolya + non-vertebrális) törést elszenvedett betegek.

szívacos, mind a kompakt csontállomány tömegét gyarapítja. A csont mechanikai szilárdsága is nagyobb mértékben fokozódott kombinált kezelés hatására, mint monoterápia után. A mikro-CT vizsgálat szerint az alendronát + alfacalcidol kezelés a monoterápiáknál hatékonyabban óvta meg a csontállomány mikroszerkezetét.

A D-hormon in vivo önállóan, egyéb hatásoktól függetlenül hat az osteoblastok működésére és aktivitására. Az alfacalcidol egyértelműen képes felfüggeszteni az alendronát csontképződést csökkentő hatását. Az alfacalcidol csontszöveti anabolikus hatása in vivo különösen jól megfigyelhető alendronát hozzáadása után.

Felvetették, hogy a teljes töréskockázat kb. 30%-a vezethető vissza a csontsűrűsége és annak ingadozására. A töréskockázat fennmaradó hányada jelentős részben az eleséseknek tulajdonítható. A vázizomzatban és az idegekben D-hormon receptorokat (VDR) mutattak ki. Ezek a receptorok a kalcium sejtekbe történő be- és kiáramlására, valamint az izomfehérjék szintézisére kifejtett hatásaik révén fontos szerepet töltenek be az izmok összehúzódásában és ellazulásában. VDR hiányában csökken a vázizomrostok nagysága. Emberben, idős korban számottevően csökken a VDR expresszió a vázizomzatban. Időskorúakon pozitív összefüggést mutattak ki D-hormon szérumszintje, illetve a combizom ereje és működése között. Ezek az eredmények amelllett szólnak, hogy az izomzat erejének és működésének életkorfüggő, illetve glükokortikoidok vagy gyulladás okozta hanyatlása és az elesések gyakoribbá válása – részben – a célszervekben csökkent VDR-expresszióra, a D-hormon szérumszintjének és/vagy receptorszinten ható mennyiségének csökkenésére vezethetők vissza. Ennek alapján ésszerű D-hormon analógok adásával, az elesés megelőzésének reményében javítani az izomzat működését és a testtartás-stabilizáláshoz szükséges funkciókat.

Egy randomizált-kontrollos vizsgálat megállapítása szerint, közösségben élő, 75 év átlagéletkorú, normális D-vitamin szérumszintű nőket és férfiakat 1 µg/nap dózisú alfakalcidollal kezelve (>500 mg/nap étrendi kalciumbevitel esetén) 9 hónap elteltével 55%-kal csökkent az elesők és 54%-kal az elesések száma. Azt is kimutatták, hogy alfakalcidol hatására szignifikánsan és biztonságosan, akár 71%-kal csökkent az elesés idős, alacsony kreatinin-clearance-ű férfiakat és nőket fenyegető kockázata.

Az alendronát rendkívül erős hatású, csontspecifikus gyógyszer, mely nem befolyásolja a neuromusculáris működéseket, vagy az elesés kockázatát. Ezt szem előtt tartva, az izomzatra kedvezően ható, illetve az elesések számát csökkentő D-hormon analógok figyelemre méltó kombinációt alkothatnak biszfoszfonátokkal és fokozhatják azok csonttörés-megelőző hatékonyságát.

Ebben a vizsgálatban BMD monitorozásával kimutatták, hogy a 2 éven keresztül, alendronát (70 mg/hét) és alfakalcidol (1 µg/nap + 500 mg kalcium) kombinációjával végzett kezelés kórismézett osteoporosisban érvényesülő, a lumbális csigolyák és a proximális femurszakasz csontsűrűségének növekedésében megnyilvánuló hatása releváns mértékben felülmúlta az alendronát (70 mg/hét) + közönséges D-vitamin (1000 NE/nap + 1000 mg/nap kalcium) kombinációt és az alfakalcidol (1 µg/nap + 500 mg/nap kalcium) monoterápiát. Ezek a megállapítások megerősítik, hogy az alfakalcidol az alendronát osteoclast-aktivitást gátló hatásától függetlenül serkenti az osteoblastok működését.

Az elesések számának csökkentésében az alfakalcidol monoterápia kismértékben hatékonyabbnak tűnt az alendronát + közönséges D-vitamin (és kalcium) kombinációnál. Az alendronát + alfakalcidol hasonlóképpen, valamivel hatásosabbnak bizonyult az alendronát + D-vitamin kombinációhoz képest, az alfakalcidol monoterápiához képest azonban nem.

A csigolya- és a non-vertebrális töréseket együttesen figyelembe véve az adatok megerősítik a kombinált alfakalcidol + alendronát kezelés elsőbbségét az alfakalcidol monoterápiával, vagy az alendronát + D-vitamin kombinációval szemben.

Két éves kezelés után, az alendronát + alfakalcidol kombinációjával kezelt betegek 80%-a, az alendronátot + D-vitamint szedők 30%-a, illetve az alfakalcidollal kezelték 43,3%-a egyáltalán nem panaszkodott hátfájdalomra. A vizsgálat ideje alatt mind a három csoportban csökkent az

BPS és az ATS, illetve nőtt az EGS pontszám. A statisztikai elemzés szerint a BPS és az EGS esetében közepes-nagy mértékű, míg az ATS esetében csekély-közepes mértékű volt az alfakalcidol + alendronát csoport elsőbbsége.

Az alendronát + alfakalcidol kombináció nagyobb hatékonysága a két összetevő különböző, egymást kiegészítő hatásmechanizmusán alapul: nevezetesen a csontreszorpció különböző módon történő gátlásán, a csökkent csontképződés serkentésén és a csökkent újdonképződés normalizálásán, a trabeculáris állomány mikroszerkezetének és a csontminőség javításán, illetve a kettős, csontokon és izomzaton érvényesülő hatáson, továbbá az elesések, a csonttörések és a hátfájdalom megelőzése terén érvényesülő szinergizmuson. Nem csupán a csontsűrűség gyarapodása, hanem a kezelésre reagálókról részaránya is nagyobb volt a kombinált kezelésben részesülő csoportban.

A 2 éves vizsgálat során kizárólag enyhe-középsúlyos mellékhatásokat észleltek; súlyos mellékhatás nem fordult elő, illetve egyetlen beteg sem maradt ki a vizsgálatból a gyógyszerfüggő reakció következtében. Allatkísérletes vizsgálat megállapítása szerint biszfoszfonát hozzáadásával még a D-hormon analógok nagy dózisaival végzett kezelés során is kiküszöbölhető vagy legalább csökkenthető a hypercalcaemia kockázata. Ebben a vizsgálatban is tapasztalták a szerzők, hogy alfakalcidol és alendronát kombinálásakor mérséklődik a hypercalciuria.

Idősek alendronát-kezelését az alendronát-okozta hypocalcaemia megelőzése és a D-vitamin hiány miatt kalciummal és D-vitaminnal kell kiegészíteni. Egyértelmű, hogy kizárólag az alendronát + alfakalcidol kombináció vált ki kedvezőbb farmakológiai hatást a csontozatban és az izomzatban, ezért alkalmazása különösen javallt megfelelő D-vitamin ellátottságú, illetve veseelégtelenségben szenvedő (CrCl <60-65 ml/perc) betegek kezelésére.

## Összefoglalás és következtetések

Az alendronát és alfakalcidol kombinációval végzett kezelés mind a csontsűrűség gyarapodása, az összegezett törésgyakoriság, az elesések gyakorisága és a hátfájdalom enyhítését tekintve is felülmúlta az alendronát + D-vitamin kombinációt, illetve az alfakalcidol monoterápiát. A háromféle kezelés biztonságossága összességében nem különbözött. Ugyanakkor az alendronát jótékonyan mérsékelte az alfakalcidol okozta hypercalciuriát.

*Forgács Sándor dr.*