

A raloxifen hatása posztmenopauzás osteoporosis hosszú távú alendronát-kezelésének abbahagyása után

D. Michalská, J. J. Stepan, B. R. Basson és Imre Pavo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 870-877

Az alendronátot többnyire bázisterápiás szerként tartják számon a posztmenopauzás osteoporosis kezelésében. A gyógyszer növeli a csontsűrűséget (BMD) és csökkenti a csonttörések gyakoriságát. Ezek az előnyös klinikai hatások a csontreszorpció erőteljes gátlásával járnak együtt. A BMD és a csontanyagcsere-markerek vizsgálata mellett szól, hogy előnyös lehet 4 éven túl is folytatni az alendronát adását. A kezelést 5 év után abbahagyó betegek esetében azonban, a következő, kezelés nélküli 5 év során jelentősen csökkent a csontok tömege és a klinikai csigolyatörések kockázatának növekedése sem zárható ki. Ennélfogva, ha bármely okból szükségessé válik az alendronát elhagyása, akkor szükségesnek bizonyulhat áttérni más csontreszorpció-gátló alkalmazására.

Az alendronáthoz hasonlóan, posztmenopauzás nők 3-4 éves raloxifen kezelésével is hatékonyan megelőzhető az újabb csigolyatörések bekövetkezése.

Ezen vizsgálat célja az volt, hogy az osteoporosis hosszú távú terápiája során tanulmányozzák a BMD és a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásait, abban az esetben ha a csonttörés-megelőző hatást megcélzó kezelés során a csontanyagcserét erőteljesebben gátló szer (alendronát) adását követően a kezelést egy másik, a csontanyagcserét kisebb mértékben gátló szer (raloxifen) adásával folytatják. Ennek a stratégiának a hatásait két másik betegcsoport kezelésének hatásaival hasonlítottuk össze, az egyik csoportban folytatódott az alendronát kezelés, a másikban teljesen abbahagyták a csontreszorpció-gátló kezelést és a betegek csak kalciumot, és D-vitamint kaptak.

Betegek és módszer

Kilencvenkilenc, posztmenopauzás osteoporosis miatt átlagosan 43 hónapja, napi 10 mg alendronáttal kezelt, járóképes nőbeteget random válogatással soroltak 12 hónapra keresztül, kettős-vak feltételek között 60 mg/nap raloxifennel (n=33) vagy placebóval (n=33) kezelt, ill. nyílt vizsgálati feltételek között alendronát-kezelést folytató (n=33) csoportokba. Ezt követően a betegek a vizsgálat nyílt kiterjesztéseként további 12 hónapra keresztül folytatták a besorolás szerinti kezelést. Mindegyik résztvevő napi 500 mg kalciumot és 800 NE D-vitamint is kapott.

A csontsűrűséget (lumbális gerinc, teljes femur, combnyak, alkar distalis régiója, és teljes csontváz BMD), a csontanyagcsere biokémiai markereinek (I-es típusú prokollagén amino-terminális propetid, I-es típusú kollagén keresztlinketű C-telopeptid, és osteocalcin) szintjeit a ke-

zelés elkezdése előtt, majd a kontroll vizitek alkalmával határozták meg.

Eredmények

Az alendronát kezelés abbahagyása után 12 hónappal mért lumbális csigolya BMD csökkent (-2,66%; $p<0,05$), a teljes femur csontsűrűsége azonban nem változott (+0,35%; N.S.). A kezelés abbahagyásának hatásához képest, mind a raloxifenre való áttérés, mind az alendronát kezelés folytatása megakadályozta a lumbális csigolyák csontsűrűségének csökkenését (BMD a 12. havi ellenőrzés alkalmával, sorrendben: -0,75%, ill. -0,54%; $p<0,05$). A raloxifen és az alendronát hatására hasonló mértékben nőtt a teljes femur 12. hónapban mért csontsűrűsége (1,45%, ill. 1,56%, mindkettő $p<0,05$ vs. 0. havi érték; N.S. vs. kezelés abbahagyásakor mért érték).

Az alendronát kezelést abbahagyó betegek csontanyagcsereje felgyorsult. A gyorsulás kevésbé volt kifejezett a raloxifennel kezelt csoportban és egyáltalán nem volt észlelhető az alendronát szedését folytató betegekben. A csontanyagcsere átlagos üteme (turn-over) a 3 csoport közül a raloxifennel kezeltben állt legközelebb a premenopauzás nők átlagértékéhez.

Összességében véve, a lumbális csigolyák csontsűrűsége 2 év alatt mindvégig szignifikánsan csökkent a placebo kezelés ideje alatt, míg az alendronát vagy raloxifen kezelés során nem változott. A csípőtájék, valamint a teljes femur csontsűrűségének növekedése az alendronát kezelés ideje alatt szignifikánsan ($p<0,05$) nagyobb mértékű volt, mint a raloxifen kezelés során – míg a femur nyak esetében nem volt kimutatható különbség.

Megbeszélés

A hosszú távú alendronát kezelés abbahagyása után csökkent a lumbális csigolyák csontsűrűsége. Az alendronát abbahagyását követő raloxifen-kezelés, a folyamatos alendronát kezeléshez hasonlóan, megakadályozta a csontvesztést a lumbális csigolyák szintjén és szignifikánsan növelte a teljes csontváz ásványianyag sűrűségét.

A BMD folyamatos, kb. 5,5 éves alendronát kezeléssel elért növekedése összhangban áll korábbi, nagyszabású vizsgálatok megállapításaival. A folyamatos alendronát kezelésben részesülő betegek biokémiai markerei tartósan a premenopauzás szintek alatt maradnak. Irodalmi adatok alapján kiszámították, hogy az alendronáttal kezelt betegek 52%-ában a PINP, ill. 66%-ában a CTX szé-

rum-szintje, 4 hónap elteltével a normál premenopauzás tartományánál alacsonyabb szintre süllyedtek. Ezek a részarányok megegyeznek a vizsgálat során észlelt, alacsony PINP és CTX szintű betegek arányához (52-52%). Beszámolók szerint, a csontanyagcsere egyéb markereinek (pl. osteocalcin, I-es típusú prokollagén C-terminális propeptid, csontspecifikus alkalikus foszfatáz, vizeletben ürülő szabad deoxipiridinolin) szintjei alendronát kezelés során kisebb mértékben csökkennek, a premenopauzás átlaghoz közeli szintre. A csontanyagcsere jelentős csökkenése – egyes esetekben premenopauzára jellemzőnél is alacsonyabb szintre – nyilvánvalóan fontos tényező az alendronát klinikai hatékonysága szempontjából. A csontanyagcsere alendronát adásával elért, nagyobb mértékű csökkenése esetén, 3-4 éves kezelés után kevesebb csípőtáji, non-vertebrális, és csigolyatörés következik be. Mindazonáltal, néhány alendronáttal kezelt beteg esetében a csontanyagcsere premenopauzás normál tartományánál alacsonyabb szintre történő csökkenése közömbösítheti a kezelés kedvező hatását.

Korábbi beszámolókhöz hasonlóan, az alendronát kezelés abbahagyása után emelkedő átlagos CTX koncentráció a csontreszorpció fokozódását jelezte. Az alendronát elhagyásának következtében a CTX szint a betegek tetemes hányadában a premenopauzára jellemző tartomány felső határát is meghaladta. A különféle csontanyagcsere markerek szintjeinek az alendronát kezelés abbahagyása után bekövetkező emelkedése minden bizonnyal a kezelés időtartamától és az alendronát dózistól függ. Bár az alendronát kezelés befejezése után ismételt fokozódó csontreszorpció klinikai következményeit még nem vizsgálták, előzetes adatok alapján úgy tűnik, hogy a kezelés abbahagyása esetén nagyobb a klinikai csigolyatörések kialakulásának kockázata. Feltételezhető továbbá, hogy a csontanyagcsere markerek szintjeinek emelkedése is, kezeletlen posztmenopauzás nőkben a csonttörések fokozott kockázatával jár együtt. Bizonyos küszöbérték feletti csontmarker-szint esetén aránytalanul nagy mértékű a csont szilárdságának csökkenése és a csonttörés kockázatának fokozódása. Mindezek alapján az alendronát kezelés abbahagyása a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők tetemes há-

nyada számára káros hatású, kivéve, ha más szer adásával pótolják az alendronátot.

Az alendronát teljes elhagyása utáni állapothoz viszonyítva, kisebb mértékű a csontreszorpció fokozódása, ha az alendronátot raloxifennel pótolják. Az alendronát szedését abbahagyó résztvevőkhöz képest, a raloxifennel kezelt betegek közül a CTX szint keveseknek emelkedett a premenopauzás normálérték fölé, ill. a premenopauzásnál alacsonyabbra csökkent marker-szint is ritkább volt a raloxifent szedő, mint az alendronáttal kezelt betegek körében.

Az alendronát kezelés elkezdése előtt és az abbahagyása után is a csontanyagcsere felgyorsult üteme és a csontreszorpció túlsúlya a jellemző. Ennek megfelelően, az alendronát kezelés abbahagyása után csontvesztés következett be. Az alendronátról raloxifen adására áttérve viszont egyensúlyban maradt a csontanyagcsere és a gyógyszerkezeléssel megelőzhető volt a csontvesztés.

A vizsgálat eredményei közé tartozik, hogy alacsony volt a lemorzsolódás, valamint, hogy a csontanyagcsere biokémiai markereinek szintjét viszonylag nagy létszámú, premenopauzás referencia populáció értékeivel hasonlították össze. A továbbiakban a posztmenopauzás osteoporosis terápiájában alkalmazott különféle gyógyszeres kezelések hatékonyságát és kockázatát a csonttörések gyakoriságának primér végpontként értékelő vizsgálatokkal szükséges felmérni.

Összefoglalás és következtetések

A hosszú távú alendronát kezelés abbahagyása után kiújult a csontvesztés és – esetenként a premenopauzás referencia értéket meghaladó mértékben – fokozódott a csontanyagcsere üteme. A csontsűrűség fenntartása az alendronát kezelést folytató betegekben volt a legkifejezettebb. A kezelés abbahagyásával szemben, az alendronát helyett raloxifent alkalmazva sikerült fenntartani, sőt növelni a csontsűrűséget, ill. új, a premenopauzás átlagnak inkább megfelelő egyensúlyt teremteni a csontreszorpció és a csontképződés markerei között.

A hosszú távú alendronát kezelés után alkalmazott raloxifen, a placebo kezeléshez képest mind a csontsűrűséget, mind a csontanyagcsere ütemét kedvezőbben befolyásolta.