

PINP alapú algoritmus kifejlesztése a teriparatid-kezelés monitorozása céljából

R. Eastell, J. H. Krege, P. Chen, E. V. Glass, J-Y. Reginster: *Curr. Med. Res. Opin.*; 2006,22(1)61-66.

A teriparatid [rhPTH(1-34)] azáltal fokozza a csont újdonszerveződését a nyugvó csontfelszíneken, hogy az osteoclastoknál erőteljesebben serkenti az osteoblastok működését. Anabolikus hatását a csonttömeg gyarapodása, a csontanyagcsere-markerek szintjeinek emelkedése és a csont szilárdságának fokozódása tükrözi. A csontanyagcsere-markerek szintjeinek emelkedése már a kezelés korai szakaszában értékelhető, illetve előrejelezheti a csontsűrűség későbbi növekedését. Irodalmi adatok szerint, a csontreszorpció-gátló kezelés folyamán közbeiktatott kontroll-vizsgálatok által fokozható a betegek terápiás fegyelme. A szerzők arra következtetnek, hogy ösztönözni kell az oszteoporózis-kezelés monitorozását, a csontanyagcsere-markerek ellenőrzése révén.

Az osteoblast aktivitás egyik mutatója az I-es típusú prokollagén aminoterminális propeptidje (PINP). A szerzők célkitűzése egy olyan, teriparatidot értékelő klinikai vizsgálati adatokon alapuló, a PINP-szintre épülő algoritmus felállítása volt, melynek segítségével monitorozhatóvá válnak a teriparatid-kezelés korai csonthatásai.

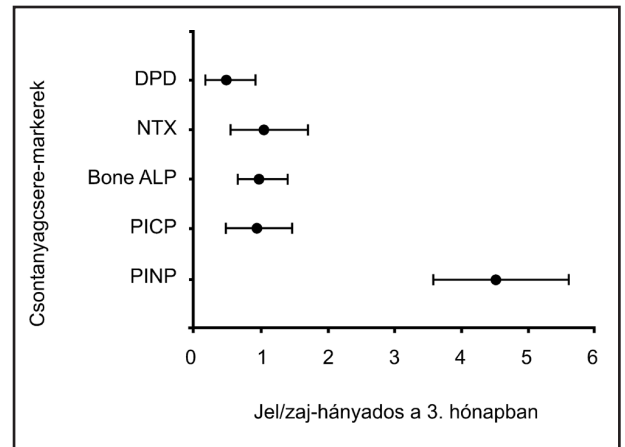
Módszerek

A post hoc elemzésbe azokat a vizsgálatokat vonták be, melyek során posztmenopauzás oszteoporózisos nőket 20 µg/nap teriparatiddal kezeltek, és 3 havi kezelés után a PINP-szint, illetve 12 havi kezelés után a BMD méréseket végezték. A beválasztási feltételeknek három tanulmány felelt meg: a FPT (Fracture Prevention Trial), a FACT (Forsteo-Alendronate Comparator Trial) és az AAA (Anabolic After Antiresorptive) vizsgálat. A FPT vizsgálat során a csontanyagcsere számos markereire vonatkozóan számították ki a jel/zaj hányadost.

Eredmények

Az értékelt csontanyagcsere-markerek közül a PINP jel/zaj-hányadosa volt a legnagyobb (1. ábra), ezért ezt választották a teriparatiddal kezelt betegek monitorozására. Kedvező hatást tükrözött, ha a PINP szint >10 µg/l-rel emelkedett; ilyen pozitív PINP reakciót 3 hónapos kezelés után a teriparatiddal kezelt betegek 77-97%-ában, míg a placebo-kezelésben részesülők 6%-ában észleltek. A 12 hónapos teriparatid kezelés után a lumbális csigolyák csontsűrűségének átlagos növekedése 8,3-9,5% volt, ha a PINP szint >10 µg/l-rel, illetve 5,9-7,6%, ha ≤10 µg/l-rel emelkedett.

A FPT placebo csoportjában 6%, a teriparatid csoportban 77% volt a reszponderek részaránya 3 havi kezelés után. A másik két vizsgálatban az 1, 3, 6, illetve 12 havi teriparatid kezelés után szignifikánsan emelkedő PINP



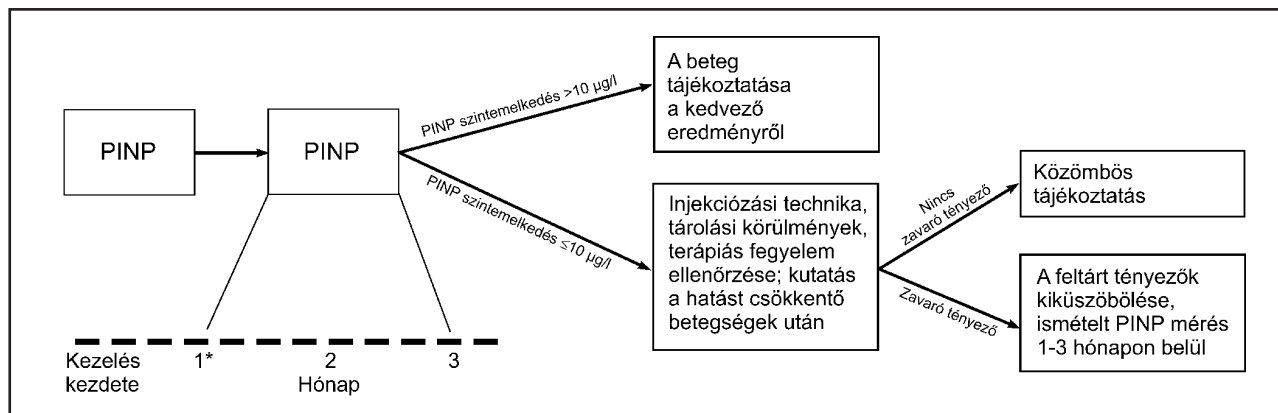
1. ábra: A Fracture Prevention Trial során 3 havi kezelés után meghatározott csontanyagcsere-markerek jel/zaj-hányadosai. A vizsgálat során a PINP-en kívül, további csontanyagcsere markereket is meghatároztak: 171 beteg esetében a 20 µg/nap teriparatid-csoportból és 175 beteg esetében placebo-csoportból.

DPD = szabad deoxypyridinolin, NTX = N-terminális telopeptid; Bone ALP = csontspecifikus alkalikus foszfatáz; PICP = az I-es típusú prokollagén carboxy-terminális extenziós peptidje; PINP = az I-es típusú prokollagén amino-terminális propeptidje.

szintű betegek részaránya hasonló volt. Ugyanakkor az AAA vizsgálat alendronáttal kezelt résztvevői esetében a reszponder ráta már egy havi kezelés után 79%-os, később pedig ≥97%-os volt. Az értékelt vizsgálatokban, ha a PINP szintje 3 havi kezelés után nem emelkedett, akkor ez 6 havi kezelés után sem volt észlelhető. A PINP-reszponderek esetében a többi csontanyagcsere-marker szintjének emelkedése is szignifikánsan nagyobb volt a PINP-non-reszponderekben észlelteknél.

A Fracture Prevention Trial során a PINP-reszponderek lumbális csigolyáinak csontsűrűsége nagyobb mértékben nőtt mint a PINP-non-reszpondereké. A PINP szint >10 µg/l emelkedése, illetve ennek elmaradása esetén a lumbális csigolya BMD növekedése (átlag±SD) 6 havi kezelés után 6,50±5,3% (n=123), illetve 4,7±4,3% (n=21, p<0,05); 12 havi kezelés után 9,5±6,5% (n=172), illetve 7,6±5,5% (n=55, p<0,05) volt. A FACT vizsgálat esetében ugyanezek az értékek a 6. hónapban 4,8±3,9% (n=72), illetve 3,8±3,8% (n=11); a 12. hónapban 8,30±5,1% (n=65), illetve 5,9±4,7% (n=8) voltak.

Az eredmények alapján kidolgozott algoritmust a 2. ábra szemlélteti. A PINP-szint a teriparatid-kezelés elkezdése előtt, majd 1-3 havi kezelés után kerül meghatározásra. A PINP-szint kedvező emelkedéséről tájékoztatják a betegeket. A PINP-szint kisebb mértékű emelkedése



2. ábra: A PINP (I-es típusú prokollagén amino-terminális propeptid) szinten alapuló algoritmus teriparatiddal kezelt betegek monitorozására. *Mivel a korábban alendronáttal kezelt és teriparatidra átállított betegek körében 1 havi kezelés után 79%, míg 3 havi kezelés után 97% volt a PINP-responderek részaránya, ebben az alcsoportban valószínűleg hasznosabb 3 havi kezelés után és nem korábban mérni a PINP szintjét.

esetén ellenőrizni kell a betegek együttműködését, majd további 1-3 hónapos teriparatid-kezelés után ismét meg kell mérni a PINP szintjét. A betegek közömbös tájékoztatást kapnak, ha a PINP szint $\leq 10 \mu\text{g/l}$ -nél kisebb mértékben emelkedik, de semmi egyéb eltérés nem észlelhető, ugyanis a kezelés későbbi szakaszában még jelentősen nőhet a csontsűrűség. A PINP-szint és a BMD növekedésének egyidejű elmaradása esetén ellenőrizni kell a terápiás fegyelmet, illetve a terápiás hatást korlátozó betegségek/eltérések után kell vizsgálandni, és magyarázat hiányában megfontolandó más gyógyszer alkalmazása.

Megbeszélés

A PINP monitorozás előnyösnek bizonyulhat a teriparatiddal kezelt betegek számára. A PINP-szint jelentős emelkedése már 1-3 havi kezelés után megnyugtatóan jelezheti a teriparatid anabolikus csonthatását. A monitorozás révén a betegek többször kerülnek kapcsolatba a szakorvossal, ez fokozhatja az együttműködésüket és a terápiás fegyelmeiket. A PINP szint mérése a teriparatidot nem alkalmazó betegek kiszűrésére is alkalmas lehet.

Elméletben a PINP szint jelentős emelkedésének számos előfeltétele van: nem állhat fenn a reakcióképességet korlátozó állapot (pl. D-vitamin hiány); a teriparatidot szakszerűen kell tárolni; ügyelni kell az injekciók rendszeres beadására; illetve érvényesülnie kell a gyógyszer csonthatásának. A kezelés előtt, illetve a kezelés során hibátlanul kell elvégezni a PINP szint mérését. A PINP-

responderek részaránya a FPT esetében észlelt 77%-tól, a FACT során kimutatott 87%-on keresztül, az AAA résztvevői körében megfigyelt 92-97%-ig terjedt.

A PINP változások korellációt mutattak a későbbi csigolya BMD növekedéssel, miközben a teriparatid-kezelés csigolyatörés-megelőző hatása kb. 30-41%-os arányban vezethető vissza a csigolya csontsűrűség-növekedésre. Az algoritmus használatához a kezelés előtt meg kell mérni a PINP-szintjét és ismerni kell a csont biológiai sajátosságait. Nem világos, hogy ez az algoritmus hasznosnak bizonyul-e teriparatiddal és biszfoszfonátokkal egyidejűleg kezelt betegek utánkövetésére és a terápiás válasz értékelésére. Mindazonáltal, a teriparatid és hormonpótlás, illetve teriparatid és raloxifen kombinált kezelésben részesülő betegek PINP szintjeinek változásai hasonlóan bizonyultak a teriparatid monoterápia során megfigyeltetekhez.

Összefoglalás és következtetések

A PINP alapú algoritmus tájékoztatást nyújt a teriparatid kezelés anabolikus hatásáról, továbbá segíti azoknak a betegeknek a kiszűrését, akik laza együttműködésük, illetve az injekciók beadása és a készítmény tárolása terén mutatkozó hiányosságaik miatt segítségre szorulnak, esetleg a teriparatid hatásának érvényesülését gátló kisérbetegségben szenvednek. Az említett cél érdekében a szerzők a teriparatid-kezelés során az algoritmus rutinszerű alkalmazását javasolják a szakembereknek