

PROTELOS KEZELÉS KÉRDÉSEI

A stroncium-ranelát és az alendronát hatása a csont mikroszerkezetére osteoporotikus nőkben. 2 éves eredmények

Rizzoli R., Chapurlat R. D., Laroche J-M. és mtsai. Osteoporosis Int 2011 szept. On line közlés alapján

Az osteoporosis terápiája a csont mikroszkópos szerkezetét veszi célba a csont mechanikai szilárdságának növelése és a töréskockázat csökkentése céljából. Fragilitásos törés a csont külső erőhatással szembeni csekély ellenállása esetén következik be. A csont szilárdságát materiális és szerkezeti sajátosságai határozzák meg. A csontok ábrázolására kidolgozott új képalkotó eljárások egyre több bizonyítékot szolgáltatnak az osteoporotikus csont szilárdsága és szerkezete közötti összefüggésekre. A nagyfelbontású, perifériás kvantitatív komputertomográfiával (HR-pQcT) becsülhetők a csont geometriai jellemzői, továbbá kéreg- és szivacsos állományának szerkezete. Ezt a módszert alkalmazó eset-kontrollos vizsgálatok megerősítették, hogy a szivacsos és/vagy a kompakt állomány szerkezetének károsodása posztmenopauzás nők esetében a csigolya- és a non-vertebrális törések fokozott kockázatával jár. A HR-pQcT a csontszilárdság, továbbá a kompakt és a szivacsos csont mechanikai jellemzőinek kvantitatív, non-invazív meghatározását is lehetővé teszi, a mikro-végeselem-analízis (FEA) alkalmazásával. A radius és a tibia csontállományának FEA-val felmért mechanikai jellemzői a csont ásványi anyag sűrűségétől (BMD), vagy mikroszkópos szerkezetétől független kapcsolatban állnak a fragilitásos csonttöréssel.

Az osteoporosis terápiájának egyik célja a szivacsos és a kompakt csontállomány szerkezetének javítása, mivel ezáltal növelhető a csontszilárdság és mérsékelhető a töréskockázat. Ebben a közleményben ismertetett vizsgálat a 2 éven át alkalmazott stroncium-ranelát, (SrRan 2 g/nap), vagy alendronát (70 mg/hét) kezelés osteoporotikus, posztmenopauzás nők csontjainak mikroszkópos szerkezetére kifejtett hatásait kívánta feltárni. Randomizált, kettős vak vizsgálatot végeztek. A nőknek ebben a csoportjában, a SrRan csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések kockázatát. Ebben a vizsgálatban HR-pQcT-val elemezték tibia és a radius disztális szakaszát és a tibián FEA-t is végeztek. Ezenfelül, DXA-val értékelték a csigolyák és a csípőtájéki csontsűrűségét. Monitorozták a – csontképződést (csont-eredetű alkalis foszfatáz [b-ALP]) és a csontreszorpciót (1-es típusú kollagén keresztkötésű C-terminális telopeptid [S-CTX-I]) tükröző -csontanyagcsere markerek szintjeit is.

A vizsgálat első évének eredményeiről beszámoló közleményt folyóiratunk 2010/3. számában referáltuk. Már

akkor utaltunk rá, hogy folyamatban van a 2 éves adatok feldolgozása. Ez a közlemény a befejezett 2 éves vizsgálat eredményeinek végső elemzését ismerteti.

Eredmények

Az intention-to-treat populációban (n=83, életkor 64±8 év), lumbális csigolyák DXA-val mért T-pontszáma. disztális tibiaszakasz kéregállományának vastagsága (CTh) és sűrűsége (Dcort), valamint a szivacsos csontállomány gyarapodása SrRan adása esetén szignifikáns mértékű volt (sorrendben: 6,3%, 1,4% és 2,5%, mind $p<0,005$), alendronát kezelés során azonban nem (0,9%, 0,4% és 0,8%, N. S.). A becsült törési terhelés SrRan hatására nőtt, alendronát hatására azonban nem (+2,1%, $p<0,005$ vs. -0.65, N.S.). A kéregállományban ébredő feszültség SrRan kezelés során ($p<0,05$) alacsonyabb volt; a szivacsos csontállomány mechanikai feszültségét azonban mind a két gyógyszer csökkentette. A radius disztális szakaszán egyedül a Dcort különbözött a két csoportban ($p<0,05$). Az alendronát hatására csökkentek a csontanyagcsere markerek szintjei, míg a 2 éves SrRan kezelés után emelkedett (+21%) a bALP és csökkent (-1%) a szérum CTX-I szint, a csoportok közötti különbség minden értékelés alkalmával szignifikáns ($p<0,0001$). A betegek mind a két gyógyszert jól tolerálták.

Megbeszélés

HR-pQcT vizsgálataink eredményei szerint, SrRan kezelés során számottevően nő a kéregállomány vastagsága, továbbá a kompakt és a szivacsos csont sűrűsége. Ezek a változások már 3 hónapos kezelés mutatkoztak és két éven át fennmaradtak. Az alendronát hatására az említett csontparaméterek megőrizték kiindulási értéküket. Mind a két gyógyszer hatására azonos mértékben nőtt a csontgerendák száma és csökkent szétválásuk mértéke. A trabeculák vastagsága az alendronát kezelés során csökkent, míg SrRan adása során nem változott.

A második év végén rögzített eredmények az egy éves kezelés után közölt adatokat kiterjesztve és megszilárdítva azt bizonyítják, hogy a két gyógyszer között mutatkozó különbség növekedése egy éven túl is folytatódik. A csont mikroszkópos szerkezetének SrRan kezelés során bekövetkező változásaival párhuzamosan nőtt a törési terhelés, csökkent a kéreg- és a szivacsos állomány

feszültsége, továbbá nőtt a lumbális csigolyák és a femurnyak DXA-val mért BMD értéke. Egyidejűleg mérsékelten emelkedett a csontképződést tükröző csontspecifikus alkalikus foszfatáz és csökkent a csontreszorpciós CTX marker szintje.

Ezek az eredményeink összhangban állnak a SOTI és a TROPOS vizsgálatokból származó biopsziás mintán korábban elvégzett μ CT elemzések megállapításaival. Ezek az elemzések a 3 éves SrRan kezelést a placebo terápiával összehasonlítva a kéregállomány vastagságának növekedéséről ($p=0,008$) és a csontgerendák szétválásának csökkenéséről ($p=0,041$) számoltak be. Egy másik biopsziás vizsgálatot tíz olyan, korábban biszofonátokkal kezelt betegen végeztek, akiktől az 1 éves SrRan kezelés elkezdése előtt és befejezése után vett páros csontminták álltak rendelkezésre. Ezekben a mintákban hisztomorfometriával – vagyis a csontban lévő stroncium által nem befolyásolt módszerrel – a relatív csonttér fogat szignifikáns növekedését mutatták ki.

A kezelt csont törési terhelését, a kompakt és szivacsos állomány feszültségét és a csontmerevséget HR-pQCT felvételek mikro-végeselem analízisével (FEA) becsülték. A FEA segít megérteni, hogy a mikroszerkezet kezelése hatására bekövetkező változásai miképpen befolyásolják a biomechanikai jellemzőket. Az eredmények amellet szólnak, hogy a SrRan kezelés után nagyobb a törési terhelés és kisebb a kéregállomány feszültsége, mint alendronát adása után, ugyanakkor mind a két gyógyszer csökkenti a szivacsos állomány feszültségét. Az alkalmazott modelltől függően, SrRan alkalmazásakor változatlan maradt, vagy nőtt, míg alendronát adása esetén nem változott, vagy csökkent a csont merevsége. A SrRan kéregállományon érvényesülő hatása különösen nagy érdeklődésre tarthat számot, mivel az új keletű megállapítások szerint a kompakt állomány sokkal fontosabb célpont az osteoporosis terápiájában, mint azt korábban feltételezték (Folyóiratunkban a 2010/3. számban erről is részletesen beszámoltunk).

Bár a töréskockázatot mind a két szer mérsékli, csak a SrRan hatására javulnak a FEA paraméterek. Egy kísér-

letes vizsgálatban 2 éven át SrRan kezelt patkányokban 29%-kal nagyobb csontszilárdságot és 22%-kal nagyobb csontmerevséget mutattak ki, a kortikális és a trabeculáris állomány megvastagodásának és a szöveti szintű anyagfeszültség 7%-os csökkenésének köszönhetően. Ily módon, ezek a kísérletes eredmények összhangban állnak a humán vizsgálat megállapításaival. A stroncium-ranelát törésmegelőző hatása a BMD növekedésével függ össze. a csontszerkezet javulása a töréssel szembeni nagyobb ellenálló képességhez járulna hozzá.

Bármelyik osteoporosis elleni szert alkalmazzák is, a BMD radiuson észlelhető változásai általában kisebbek a más régiókban észlelnél. Ez megnehezíti a szerkezeti változások kimutatását ebben a csont régióban. A tibia disztális szakasza ellenben releváns mérési helynek bizonyult. A radius és a tibia disztális szakaszán mutatózó régió-specifikus különbség okát nem ismerjük.

Összefoglalás

A stroncium-ranelát és az alendronát tibia és radius disztális szakaszának csontszerkezetére kifejtett hatásait HR-pQCT vizsgálatokkal hasonlították össze. A tanulmány 88 posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő résztvevőjét (átlagéletkoruk 64 ± 8 év) randomizáltan, kettős vak válogatással sorolták be a 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy 70 mg/hét alendronáttal kezelt csoportokba. 24 havi kezelés során a mikroszkópos csontszerkezet változásait határozták meg valamint mérték a biokémiai markereket. 1 éves eredményekről korábban beszámoltak. A két éves eredmények ezt megerősítik: stroncium-ranelát hatására szignifikánsan nőtt a kéregállomány átlagos vastagsága. A kéregállomány területe, és a szivacsos állomány sűrűsége. A kéregállomány erősödését különösen fontosnak tartják a törés megelőzésben. Növekedett az ágyéki gerinc és combnyak BMD értéke. Kedvezően változtak csontanyagcsere markerek szintjei. Az alendronát alkalmazása során nem figyeltek meg szignifikáns változásokat.

Forgács Sándor dr.