

PROTELOS KEZELÉS KÉRDÉSEI

A csontátépülés biokémiai markereinek 3 hónap alatt bekövetkező változásai és a csont ásványi anyag sűrűség, illetve a törésgyakoriság változásai közötti összefüggés 3 éven keresztül stroncium raneláttal kezelt betegek esetében

Bruyere O., Colette J., Rizzoli R. és mtsai. Osteoporosis Int. 2009. okt.

A csontanyagcsere biokémiai markerszintekben tükröződő felgyorsulása a csonttörés egyik lehetséges rizikófaktora. A kezelés során gyors ütemben – jellemzően már a kezelés elkezdését követő néhány hónapon belül – változik a csontanyagcsere. Következésképp, a csontanyagcsere biokémiai markerei hasznosaknak bizonyulhatnak az osteoporosis-elleni szerek terápiás hatásának monitorozására.

A stroncium-ranelát növeli a csontsűrűséget és csökkenti a csigolya-, illetve a non-vertebrális törések kockázatát. A BMD növekedése és a stroncium-ranelát töréskockázatot mérséklő hatékonysága közötti szoros összefüggés amelletől szól, hogy a BMD-mérés megfelelő módszer a kezelés monitorozására. Kimutatták azonban azt is, hogy a stroncium-ranelát egyidejűleg csökkenti a csontreszorpciós és növeli a csontképződési markerek szintjeit. Jelen vizsgálat célja annak kiderítése volt, hogy vajon a csontátépülés biokémiai markereinek rövid távú változásai összefüggenek-e a BMD hosszú távú gyarapodásával és a törésgyakoriság stroncium-ranelát kezeléssel megfigyelt csökkenésével.

Anyag és módszer

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok eredményein végeztek post hoc elemzést. Ez a két, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat osteoporosisban szenvedő posztmenopauzális nőkben értékelt a stroncium-ranelát csonttörés-megelőző hatékonyságát. A SOTI vizsgálatban 50 éves vagy idősebb, legalább 5 éve posztmenopauzális és legalább egy gerincrontgennel kimutatott csigolyatörést már elszenvetett nők vehettek részt, ha a lumbális csigolyáikon mért BMD T-pontszámuk kisebb volt $-2,5$ SD-nél. A TROPOS vizsgálat beválasztási feltételei: femurnyak BMD T-pontszám $<-2,5$; 74 éves vagy idősebb életkor – vagy 70-74 éves kor és a csonttörés legalább egy, további kockázati tényezőjének társulása. A vizsgálatok résztvevői kalcium és D-vitamin pótlásban részesültek, amelyek adagolását a bevezető kezelés során határozták meg.

A vizsgálat kezdetekor, 3 és 6 hónap elteltével, illetve ezt követően a 3 év alatt félévente mérték a csontképződés négy biomarkerének – a csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BALP), az I-es típusú prokollagén C-terminális

propeptid (PICP), a szérumban C-terminális telopeptid (s-CTXI) és a vizelet I-es típusú prokollagén N-terminális propeptid (u-NTXI) – szintjeit.

A csontsűrűséget DEXA-val mérték a vizsgálat kezdetekor, majd 6 hónapos időközönként, az ágyéki csigolyákban és a proximális femurszakaszon. A csigolyatöréseket az L2-4 gerincszakasz minden egyes csigolyájának vizuális, szemikvantitatív felmérésével (az L5 csigolya esetében csak a törés bekövetkezését, vagy hiányát állapították meg). Az elváltozásokat a következő, szemikvantitatív skála szerint minősítették: 1-es fokozat – bármely csigolya magasságának 20–25%-os csökkenése; 2-es fokozat – 25–40%-os csökkenés; 3-as fokozat – $\geq 40\%$ -os csökkenés. Új törést abban az esetben állapítottak meg, ha a csigolya a pontszáma alapján a 0-as fokozatból az 1-es, vagy magasabb fokozatba került. Klinikai csigolyatörést állapítottak meg új, fájdalommal, vagy a csigolyatest magasságának legalább 1 cm-es csökkenésével járó csigolyatörés esetén. Az enyhe fokú, régebb óta fennálló csigolyatörés súlyosbodását nem tekintették új csigolyatörésnek. A tanulmány során a vizsgálok a forrásdokumentumok (röntgenfilmek stb.) adatai alapján jelentették be a jelentős non-vertebrális (csípőtáji, felkar-, alkar-, és medence-) töréseket.

Eredmények

2373 osteoporosisban szenvedő, stroncium-raneláttal kezelt nő életkora, testtömeg-indexe, kezelés előtti BMD értéke, csigolyatörés-vizsgálata és biokémiai (kezelés előtti, és a 3. hónapban mért) markerszintjei álltak rendelkezésre. Közülük 1737 csontsűrűségét a vizsgálat kezdetekor és a 36. hónapban egyaránt megmérték. Ebben a populációban a nők 13,1%-a szenvedett el csigolyatörést a vizsgálat ideje alatt.

A többszörös regressziós analízis szignifikáns kapcsolatot ($p < 0,001$) mutatott ki a PICP és a BALP 3 hónap alatt végbemenő változásai, valamint a lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűségének (BMD) 3 év alatt bekövetkező változásai között – míg az s-CTXI és az u-NTXI esetében ez nem volt kimutatható. Az s-CTXI, a PICP, és a BALP változásai szignifikánsan összefüggtek a teljes proximális femurszakasz BMD értékének válto-

zásaival. A BALP, PICIP, s-CTXI és u-NTXI 3 hónap alatt végbement változásai és a törésgyakoriság között nem volt szignifikáns összefüggés

Megbeszélés

Korábbi vizsgálatok is tanulmányozták a csontmarkerek lehetséges szerepét a terápiás hatás monitorozásában. Stroncium-raneláttal kezelt nőkben elvégzett vizsgálatban a csontképződés biokémiai markereinek rövid távú változásai összefüggtek a BMD hosszú távú változásai-
val, a csonttörések gyakoriságával azonban nem.

A csontanyagcsere markerek változásai és a törés-
gyakoriság közötti egyértelmű összefüggés hiányára részle-
ges magyarázattal szolgálhat az a tény, hogy a stroncium-
raneláttal kezelt csoportban átlagosan 8%-kal fokozódott
a csontképződés, illetve átlagosan 12%-kal csökkent a
csontreszorpció, a stroncium terápiás hatása a csontkép-
ződés és -felszívódás ellentétes változásaitól függ. Mivel
a stroncium-ranelát hatásmechanizmusa különbözik a
csontreszorpció-gátló gyógyszerektől, megalapozatlan
lenne az utóbbiakkal gyűjtött adatokat a stroncium-
ranelátra vonatkoztatni.

A stroncium-ranelát a csontreszorpció visszaszorításá-
val és a csontképződés egyidejű serkentésével fejt ki
hatását. Figyelemre méltó, hogy a többváltozós elemzés
szignifikáns összefüggést mutatott ki a csontképződési
markerek (BALP és PICIP), valamint a (csigolya-, teljes
proximális femurszakasz, és a femurnyak-) BMD gyara-
podása között. Ezek az eredmények – a preklinikai és
klinikai adatokkal összhangban – alátámaszthatják, hogy
BMD növekedése a stroncium ranelát csontképződést
serkentő hatására vezethető vissza.

Korábban kimutatták, hogy stroncium-raneláttal kezelt
nőkben a femurnyak és a teljes proximális femurszakasz
csontsűrűségében 3 év alatt bekövetkező változások több

mint 70%-ban indokolták a kezelés során észlelt csigo-
lyatörések gyakoriságának csökkenését. Jelen vizsgálat
során azonban a csontmarkerek a BMD stroncium-
ranelát kezelés során megfigyelt változásainak kevesebb,
mint 10%-ára voltak képesek magyarázatot adni. Ilyen
körülmények között a BMD a csontmarker szinteknél
megfelelőbb és megbízhatóbb lehet a stroncium-ranelát
hatásainak monitorozására. Kétségtől kimutatták azt
is, hogy a femurnyak-BMD egy év alatt bekövetkező
változásai összefüggtek a 3 év időtartamú stroncium-
ranelát kezelés során bekövetkezett, új csigolyatörések
gyakoriságával. Tény, hogy egy éves kezelés után a
femurnyak-BMD minden 1%-nyi növekedése a 3 éves
kezelés ideje alatt bekövetkezett, új, klinikai csigolyatö-
rések gyakoriságának 3%-os (95% CI 1-6%) csökkenésé-
vel járt együtt.

A nőbetegek a stroncium-raneláton kívül kalciumot és
D-vitamint is kaptak, és ezek a szerek módosíthatják a
biokémiai marker-, illetve a BMD-változások közötti
kapcsolatot. Mind kalcium-, mind a D-vitamin pótlás
gátolja a csontreszorpciót – ennélfogva torzíthatják a
csontreszorpciós markerek és a BMD változások közötti
összefüggést.

Következtetések

A stroncium-ranelát kezelés során összefüggés mutatko-
zik a csontképződési markerek szintjeinek emelkedése és
a BMD gyarapodása között – ez a stroncium csontképző
hatását bizonyítja. Mindazonáltal, ezek az összefüggések
nem oly erőteljesek, mint a BMD változása és a csonttö-
rés gyakorisága közötti kapcsolat, ezért a csontmarkerek
(PICIP, BALP, s-CTXI, és s-NTXI) a BMD-méréshez
képest nem megfelelőek stroncium-ranelát kezelés adott
betegén érvényesülő hatékonyságának monitorozására.

Forgács Sándor dr.