

# CSONTMARKEREK

## A havonta adagolt ibandronát 3 napon belül csökkenti, és havi ciklusokban ingadozó mértékben alacsony szinten tartja a CTX-I szérumszintjét

Binkley N., Silverman S. L., Simonelli C. és mtsai.: *Osteoporosis Int.* 2009. 20. 1595-1601.

A posztmenopauzás osteoporosis akkor jelentkezik, amikor az ösztrogén termelés menopauza idején bekövetkező hanyatlásakor a csontreszorpció túlsúlyba kerül a csontképződéssel szemben. A csontanyagcsere egyensúlyzavara miatt csökken a csont ásványi anyag sűrűsége (BMD) és szilárdsága, illetve megnő a csonttörés kockázata. A csontanyagcsere üteme a csontátépülés során felszabaduló, a vizeletben és a vérben kimutatható biokémiai markerek (BTM-ek) alapján ítélt meg. Egy, a BTM-eket egészséges premenopauzás nőkben tanulmányozó vizsgálat során megállapították, hogy az I-es típusú kollagén keresztkötésű C-terminális telopeptideinek (CTX-I) szérumszintje a menstruációs ciklus fázisaival összhangban ingadozik. A CTX-I szérumszint havi ingadozásának összegezett mértéke beszámolók szerint kb. 9,5%.

A BTM-ek a BMD-nél sokkal gyorsabban reagálnak az osteoporosis elleni gyógyszerekre – az előbbieket változásai heteken, míg az utóbbiaké években belül válnak kimutathatóvá. Ráadásul, a BTM szintek csökkenésének mértéke és a BMD gyarapodása között kölcsönös összefüggést mutattak ki. Ily módon, a BTM-ek monitorozása hasznos lehet a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegek kezelésére alkalmazott gyógyszeres kezelés kezdeti hatékonyságának értékelésében.

A BTM szintek mérése a betegek terápiához való elkötelezettségének (terápiás fegyelmelem, adherenciájának) ellenőrzésére is hasznosnak bizonyulhat. A biszfoszfonátokkal kezelt betegek együttműködési készsége (compliance) gyakran elmarad az optimálistól, ezért ezeket szorosabban felügyelő stratégiák szükségesek. A közelmúltban felvetették, hogy a kezelés kitartó folytatására ösztönözhetné a betegeket, ha már a kezelés korai szakaszában tájékoztatnák őket BTM szintjeik alakulásáról.

Az ibandronát erős hatású, nitrogén tartalmú biszfoszfonát, mely lassítja a csontanyagcsere ütemét, növeli a BMD-t és mérsékli a csonttörések kockázatát. Számos, biszfoszfonátokkal végzett klinikai vizsgálat tanulmányozta a BTM-ek változásait 1-3 hónapos vagy hosszabb időközönként, és már a kezelés első néhány hetében szignifikáns változásokat észleltek. A közelmúltban kimutatták, hogy a havonta adott ibandronát az adagolásának elkezdése után 7 nappal 70%-kal csökkenti a CTX-I szérumszintjét.

Ez a randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat havonta egyszer, szájon át adott ibandronáttal

kezelt, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőknél értékelték, hogy milyen gyorsan csökken a csontreszorpció marker CTX-I szérumszintje, illetve hogyan alakul a továbbiakban.

### Módszerek

Kóriszmézett (65 évnél idősebb, ágyéki gerinc T score  $-2,0$  vagy alacsonyabb) posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegek havonta egyszer, szájon át kaptak 150 mg ibandronátot vagy placebót 6 hónapon keresztül. A szérum CTX-I szintjét a vizsgálat kezdetekor, majd a vizsgálati készítmény beadását követő 3. napon (csak az első hónapban), illetve a 7., 14., 21. és 28. napokon mérték (az 1-6 hónapban). A csontspecifikus alkalikus foszfatáz aktivitását a 7. és a 28. napon határozták meg (az 1-6. hónapban).

### Eredmények

A vizsgálatban 67 nő vett részt: 49-et ibandronáttal, 17-et placebóval kezelték, egy beteg nem szedte egyik vizsgálati készítményt sem. Az ibandronáttal kezelt csoportban a 3. napon a CTX-I szérumszint csökkenése a kezelés előtti állapothoz képest 70,2% volt. A placebo csoportban ugyanezt az értéket 6%-nak találták (különbség: 64,2%; megbízhatósági intervallum  $-80,3...-46,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Az ibandronátot szedő nők CTX-I szérumszintje tartósan a kezelés előtti érték alatt maradt és csökkenésének mértéke szabályos, havi ingadozást mutatott a 6 hónap során. A betegek jól tolerálták az ibandronátot.

### Megbeszélés

Ez a vizsgálat a havi adagolású ibandronát kezelés BTM szintekre kifejtett korai hatásait tanulmányozta posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegeken. A havi egyszeri adagolású ibandronát kezelés elkezdése után 3 napon belül szignifikánsan csökkent a CTX-I szérumszint középértéke. Korábbi vizsgálatok szerint a csontreszorpció marker szintje a biszfoszfonát kezelés elkezdése után 7 napon belül csökken. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a CTX-I szérumszint szignifikáns változása akár már 3 nappal az ibandronát adásának elkezdése után észlelhető. A csontspecifikus ALP aktivitás csökkenését is megfigyelték. A korábbi beszámolókkal összhangban, ez utóbbi csökkenése fokozatosabb a CTX-I

szérumszint csökkenésénél és 5 hónap elteltével stabilizálódni látszik.

CTX-I szérumszint adagolási intervallum során észlelhető változásait feltárva megállapították, hogy a relatív változás középértéke havi ingadozást mutat. Nevezetesen, a CTX-I szérumszint csökkenése közvetlenül az ibandronát adása után volt a legnagyobb, majd a következő dózis alkalmazásának időpontjáig minimálisra mérséklődött. Premenopauzás nőknél végzett megfigyelések szerint, a CTX-I szérumszint havi ingadozása a menstruációs ciklus részfázisaival összefüggő hormonszint-hullámzásokra vezethető vissza. A havi adagolású ibandronát kezelés során úgyszintén ciklikus ingadozás figyelhető meg, azonban a legutóbbi dózis beadása óta eltelt idő függvényében. A 6 hónapos ibandronát kezelés során a CTX-I szérumszint az ibandronát csoportban mindvégig alacsony volt és jócskán a placebo csoportban mért szint alatt maradt.

A BTM szintek havi ingadozásainak klinikai jelentősége mind egészséges, premenopauzás nőkben, mind biszfoszfonátokkal kezelt posztmenopauzás osteoporotikus nőbetegekben tisztázásra szorul. Mindazonáltal, ezek az ingadozások azt sejtetik, hogy a havi adagolású ibandronát terápia előnyeinek maximális kiaknázásához fontos kitartóan folytatni a kezelést. Egyértelmű, hogy ez a töréskockázat optimális mértékű csökkenésének is előfeltétele. A MPR (gyógyszerkiváltási arányszám) kb. 50% alá csökkenése esetén gyakorlatilag egyáltalán nem mérséklődik a töréskockázat.

Klinikusok számára fontos kérdés, hogy vajon a beteg reagál-e a kezelésre. A biszfoszfonát kezelés hatástalanságának számos oka lehet, többek között a beteg csekély terápiás együttműködési készsége/figyelme, felszívódási zavar, kísérőbetegségek, környezeti tényezők, vagy akár az, hogy a gyógyszer az adott betegen nem bizonyul hatékonynak. Hagyományos módszerek, például BMD-mérés alkalmazása esetén azonban akár 1-2 évnek is el kell telnie, mielőtt választ kaphatnánk erre a kérdésre. Ezzel szemben, a BTM szintek monitorozása révén sokkal hamarabb kimutatható, hogy a beteg nem reagál a kezelésre és ennél fogva az orvos időben beavatkozhat.

A BTM-ek a klinikumban hasznos eszközök lehetnek a betegek motiválására – vagyis a terápiás figyelem

fenntartására vagy fokozására, továbbá a betegek kitartásának növelésére. Irodalmi adatok szerint egy év után 57%-kal szorosabbá vált azoknak a raloxifennel kezelt nőbetegeknek a terápiás figyelmére, akik BTM szintjét (az I-es típusú kollagén keresztkötésű N terminális telopeptidjének vizeletben ürülő mennyiségét) monitorozták, vagy akik állapotát nővér ellenőrizte – szemben azokéval, akik állapotát egyáltalán nem kísérték figyelemmel. Más vizsgálok egy éves vizsgálat során igazolták, hogy a betegek kitartóbban folytatták a napi adagolású riszedronát kezelést, ha visszajelzést kaptak BTM szintjeik kedvező változásairól.

Jelen vizsgálatban a havi adagolású ibandronát terápiaiban részesülő nők több mint 70%-ában már a kezelés harmadik napján, illetve több mint 40%-ában egy hónap elteltével észlelhető volt a CTX-I szérumszint >50%-os csökkenése. Ez alapján a CTX-I szérumszint ibandronát kezelés indítása után röviddel elkezdett monitorozása alkalmas lehet a betegek kezelés során tanúsított kitartásának növelésére.

### Összefoglalás és következtetések

A csontanyagcsere markerek, például az I-es típusú kollagén keresztkötésű C-terminális telopeptidek szérumszintje alapján osteoporosisban lemérhető a gyógyszerek hatékonysága. Ez a vizsgálat a CTX-I szuppresszió alakulását értékelte ibandronáttal kezelt posztmenopauzás, osteoporotikus nőkben.

A havonta egyszer adott ibandronát posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők zömében rövid idő alatt csökkentette a CTX-I szérumszintjét. A szérumszint a kezelés előtti értéknél sokkal alacsonyabb maradt és csökkenésének mértéke havi ingadozást mutatott az ibandronát a legutóbb alkalmazott dózisának beadása óta eltelt idő függvényében. A BTM szintek havi ingadozásának klinikai jelentőségét további vizsgálatokkal kellene tanulmányozni. Az ibandronát kezelés elkezdése után rövid időn belül reagáló BTM szintek idejekorán elkezdett monitorozása értékesnek bizonyulhat az ibandronát terápiás hatásának értékelésében és klinikai körülmények között is fokozhatja betegek kezelés során tanúsított kitartását.

*Forgács Sándor dr.*