

A parathormon (1–34) fragmentum hatása a csonttörés kockázatára és a csont ásványi anyag sűrűségére postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nőkben

R. Neer, C. Arnaud, J. Zanchetta, és mtsai. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.

Allatkísérletek eredményei alapján, a PTH hatására nő a csontok tömege és szilárdsága, védelmet biztosíthat a csonttörésekkel szemben. A szerzők ennek a feltevésnek a megalapozottságát csigolyatörést korábban már elszenvedett postmenopauzás, parathormon (1–34) fragmentummal kezelt nőbetegeken tanulmányozták. A PTH (1–34) a natív molekula első 34 aminosavát tartalmazó fragmentum, mely a hormon legfőbb biológiai hatásaiért felelős.

Módszerek

17 ország 99 klinikai központjában végeztek szűrővizsgálatot postmenopauzás nőknél. Szigorú bevonási és kizárási feltételeket alkalmaztak.

A vizsgálatba bevont nőbetegek napi 1000 mg kalciumot és 400–1200 NE D-vitamint kaptak. A résztvevők 2 héten keresztül placebo-injekciókat adtak be maguknak; ezt követően random válogatással kerültek a naponta egyszer, öninjekciózással beadandó placebo, 20 µg vagy 40 µg humán parathormon (1–34) fragmentummal kezelt csoportokba.

Mindegyik résztvevő háti és ágyéki gerincszakaszáról oldalirányú és. ap. röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetén és befejezésekor. A központi értékelést végző radiológusok a betegek terápiás besorolását nem ismerték. A résztvevők csigolyáit normálisnak, vagy enyhén, közepes mértékben, illetve nagymértékben deformáltak minősítették (a csigolyatest magasságának 20–25%-os, 26–40%-os, illetve >40%-os csökkenése alapján). Új csigolyatörést csak abban az esetben állapítottak meg, ha korábban ép csigolyán alakult ki deformitás. A non-vertebrális csonttöréseket a röntgenleletek alapján kórismézték.

A lumbális csigolyák, a proximális femur, a radius és a teljes csontváz ásványi anyag sűrűségét DEXA-val mérték, a vizsgálat kezdetén, 12, illetve 18 havi kezelés után (az egyik alcsoporton 3 és 6 havi kezelés után is) és a vizsgálat befejezésekor.

Mérték a résztvevők testmagasságát és laboratóriumi vizsgálatokat (vérkép, klinikai kémiai paraméterek, vizelet) végeztek. Radioizotóp jelöléssel mérték a PTH (1–34) fragmentum ellen képződött antitesteket

Eredmények

A bevonási feltételeknek 1637 nő felelt meg. Őket random válogatással sorolták a placebo-készítménnyel (n=544) vagy 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap parathormon

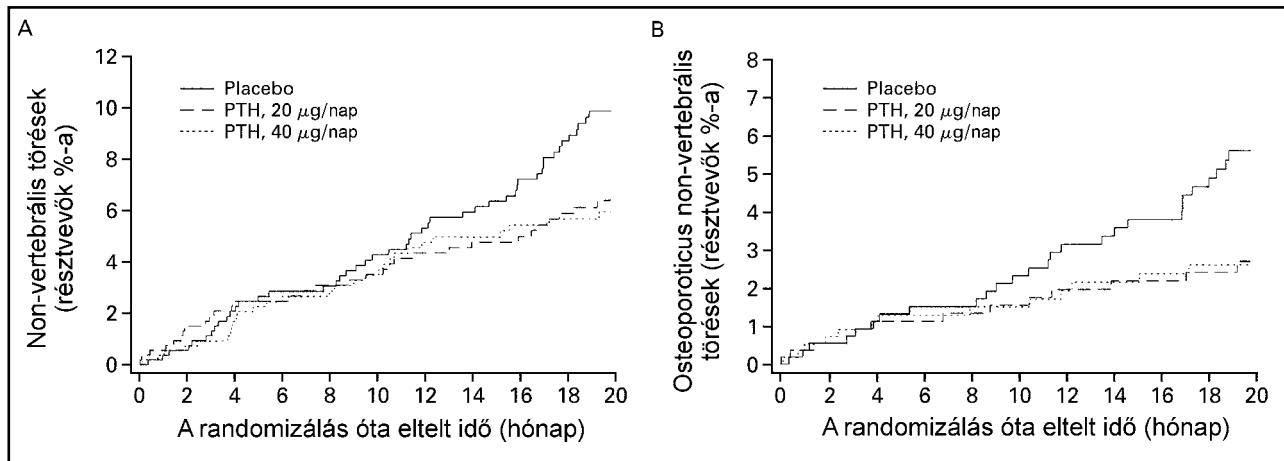
(1–34) fragmentummal kezelt csoportokba (n=541, illetve n=552). A három terápiás csoport kezelés előtti jellemzői hasonlóak voltak. A placebo-készítménnyel, 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap PTH (1–34) fragmentummal kezelt csoportokban 798, 779, illetve 774 beteg-életév volt a kezelés kumulatív és 18 ± 5 , 18 ± 6 , illetve 17 ± 6 hónap az átlagos (\pm SD) időtartama. A betegek együttműködése (a visszaszolgáltatott gyógyszer mennyiség alapján ítélve) mindegyik vizit alkalmával 79–83%-os volt és a mértéke nem különbözött számottevően a 3 csoportban.

1326, megfelelő röntgenfelvételekkel dokumentált nőbeteg közül 105 szenvedett el egy vagy több új csigolyatörést. A placebo-kezeléshez képest a 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap dózisban adagolt PTH (1–34) fragmentum 65%-kal, illetve 69%-kal csökkentette az egy vagy több új csigolyatörés bekövetkezésének kockázatát. A 2 vagy több fractura kockázta 77%-kal, illetve 86%-kal; a legalább egy közepes-súlyos deformitást eredményező csigolyatörés 90%-kal, illetve 78%-kal csökkent. A 20 µg-os dózis alkalmazása esetén 12 betegéletévnyi, a 40 µg-os 10 betegéletévnyi kezelés háritott el egyetlen csigolyatörést.

Új keletű vagy súlyosbodó hátfájdalma a placebo-csoport tagjainak 23%-a panaszolt; ez a 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap parathormonnal kezelt betegek csupán 17%-ára, illetve 16%-ára volt jellemző ($p=0,007$). A csigolyatörést elszenvedett nőbetegek esetében a testmagasság átlagos csökkenése szignifikánsan nagyobb volt a placebo csoportban (–1,1 cm), mint a parathormon kezelés során (–0,2 cm és –0,3 cm, $p=0,002$).

Új non-vertebrális törést 119 nőbeteg szenvedett el; ezek közül 58 minősült fragilitásos (osteoporoticus) törésnek. Az egy vagy több, non-vertebrális törés bekövetkezésének a kockázata a 20 µg/nap, illetve 40 µg/nap PTH (1–34) fragmentummal kezelt csoportokban 35%-kal, illetve 40%-kal, az osteoporoticus non-vertebrális töréseké 53%-kal, illetve 54%-kal volt alacsonyabb volt, mint a placebo-csoportban. Legalább egy non-vertebrális törés bekövetkezésének abszolút kockázata a placebo-csoportban 10%, a parathormonnal kezelt csoportokban 6–6% volt; az osteoporoticus non-vertebrális törések abszolút kockázata 6% vs. 3–3% volt. A legalább egy új, non-vertebrális, illetve osteoporoticus non-vertebrális törések kumulatív gyakorisága kezdetben hasonló volt a 3 csoportban; a PTH védő hatása 9–12 havi kezelés után vált egyértelművé (ábra).

A vizsgálat kezdetekor mindhárom csoportban hasonló volt a csontsűrűség. A PTH (1–34) fragmentummal végzett



Azoknak a random besorolás alapján placebo-készítménnyel vagy 20 µg/nap, ill. 40 µg/nap PTH (1–34) fragmentummal kezelt nőbetegek kumulatív részaránya, akik – A) ábra – legalább egy non-vertebrális, ill. – B) ábra – legalább egy osteoporoticus non-vertebrális csonttörést szenvedtek el a vizsgálat ideje alatt. Az A) ill. B) ábrán feltüntetett csoportlétszámok: a kezelés elkezdésekor: placebo-csoport – 544, 20 µg PTH – 541, 40 µg PTH – 552; 6 havi kezelés után: 497, 492, 486; 12 havi kezelés után: 477, 465, 456; 18 havi kezelés után: 404, 400, 390.

kezelés hatására szignifikáns mértékben és az alkalmazott dózissal arányosan nőtt a csigolyák, a csípőcsontok és a teljes csontváz csontsűrűsége. A radius distális szakaszának csontsűrűsége nagyjából azonos volt a három csoportban.

Mellékhatások

A súlyos megbetegedések száma nem különbözött lényegesen a 3 csoportban. A placebo-csoport 32 tagja (6%), továbbá a 20 µg/kg, illetve 40 µg/kg parathormonnal kezelt csoportokban 35, illetve 59 beteg (6%, illetve 11%) morzsolódott le mellékhatás jelentkezése miatt. A 40 µg/nap PTH (1–34) fragmentummal kezelt nőbetegek 18%-a émelygést, 13%-a fejfájást panaszolt; ez a placebo-csoport tagjainak csupán 8%-ára volt jellemző. Az émelygés és a fejfájás alacsonyabb parathormon dózissal kezelt csoportban regisztrált gyakorisága a placebo-csoportban észlelhető volt hasonló.

Legalább egy alkalommal előforduló, enyhe hypercalcaemiát (>2,6 mmol/l) a placebo-csoport tagjainak 2%-án, a 20 µg/nap parathormonnal kezelt betegek 11%-án, illetve a 40 µg/nap dózissal kezelt 28%-án észlelték. A kalcium-bevitel csökkentése ellenére perzisztáló hypercalcaemia esetén felére csökkentették a parathormon adagját.

A vizsgálat kezdetekor mind a három csoportban hasonló volt a szérumban 25-OH D-vitamin és calcitriol koncentrációja. Ez utóbbi a placebo-csoportban nem változott, az aktív szerrel kezelt csoportokban szignifikáns mértékben nőtt a kezelés előtti értékhez képest. PTH (1–34) fragmentum ellen képződött antitestek megjelenését a szérumban a 20 µg/nap parathormonnal kezelt csoport 15 tagján (3%), illetve a 40 µg/nap dózissal kezelt csoport 44 tagján (8%) észlelték.

Megbeszélés

A parathormon (1–34) fragmentum naponta 20 µg, illetve 40 µg dózisban, injekcióban adva a placebo-kezelés-

nél 9%-kal, illetve 13%-kal nagyobb mértékben növelte a csigolyák csontsűrűségét és 65%-kal, illetve 69%-kal mérsékelte az újabb csigolyatörés kockázatát. A kezelés ezen kedvező hatásai felülmúlják a nők hasonló populációin alkalmazott egyéb terápiákat.

A 20 µg-os dózis 35%-kal, a 40 µg-os 40%-kal csökkentette a non-vertebrális, és 53%-kal, illetve 54%-kal az osteoporoticus non-vertebrális törések kockázatát. A parathormon ezen hatása a D-vitamin esetleges hatásától függetlenül érvényesül, hiszen az összes résztvevő D-vitamin és kalciumpótlásban is részesült.

A parathormon (1–34) fragmentummal kezelt patkányokon osteosarcoma kialakulását észlelték, majmokban ez nem jelentkezett. Korábbi, összesen közel 1000 beteg lebonyolított vizsgálatok során a natív parathormont vagy fragmentumait 3 éven keresztül adagolva nem növekedett a csonttumorkok gyakorisága.

Következtetések

A PTH (1–34) fragmentum klinikai szempontból fontos előnye, hogy serkenti a csontképződést, ezáltal növeli a csontok tömegét és szilárdságát. A postmenopauzás osteoporosis kezelésére adott parathormon (1–34) csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések kockázatát; növeli a csigolyák, a femur és a teljes csontváz ásványi anyag sűrűségét; és a betegek is jól tolerálják. Bár a 40 µg-os dózis csontsűrűségét növelő hatása felülmúlja a 20 µg-os dózist, a két dózisszint csonttörés kockázatát mérséklő hatása hasonló mértékű volt, ugyanakkor a nagyobb dózis nagyobb eséllyel idézett elő mellékhatásokat. Ez a hormon minden bizonynyal hatékonyan alkalmazható a postmenopauzás, manifest osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető csonttörések megelőzésére.

Forgács Sándor dr.