

# Az alfacalcidol és a calcitriol terápiás hatékonysága primer, valamint corticosteroid-okozta osteoporosisban: a csontsűrűségre és a csonttörés gyakoriságára kifejtett hatásaik meta-analízise

F. Richy, O. Ethgen, O. Bruyere és J.-Y. Reginster. *Osteop. Intern.* 2004. (on line publ. alapján)

Az osteoporosis (OP) gyógymódjainak hatékonyságát a csontvesztés miatt bekövetkező csonttörések számának csökkenése tükrözi a legmegbízhatóbban. Akár bekövetkezett fragilitásos törés akár nem, bizonyított osteoporosisban mindig megfontolandó az első vagy az újabb fracturák kockázatát bizonyítottan csökkentő gyógyszerek alkalmazása. Ezen tanulmány témája A D-vitamin analogok, a calcitriol (1,25-dihydroxy-D<sub>3</sub>-vitamin) és az alfacalcidol (1- $\alpha$ -hydroxy-D<sub>3</sub>-vitamin) csonttörés-megelőző hatékonyságának vizsgálata.

A D-vitamin legerőteljesebb biológiai aktivitást hordozó származéka, a calcitriol a májban és a vesében lezajló, többlépcsős metabolikus folyamat során keletkezik. Senilis osteoporosisban a veseműködés hanyatlása miatt csökkenhet a calcitriol szintézise és szérumszintje. A calcitriol terápiás alkalmazását többek között az indokolja, hogy ez a vegyület bizonyítottan serkenti a kalcium felszívódását a tápcsatornából és ugyanakkor a parathormon-elválasztást is csökkenti. A calcitriol az osteocalcin-termelés serkentése révén a csontátépülés folyamatát is befolyásolja.

A calcitriol és az alfacalcidol csonttörés-megelőző hatékonysága továbbra is kétséges, mert a különböző vizsgálatok során változó mértékben befolyásolták a csontvesztést és a csonttörések gyakoriságát. Jelenleg az OP más gyógyszereivel végzett kezelés kiegészítésként alkalmazzák őket – ez alól csupán a szabadba kimozdulni képtelen és emiatt feltehetően D-vitamin hiányos betegek populációja kivétel. Szakszerűen megtervezett vizsgálatok közelmúltban publikált megállapításait szem előtt tartva megalapozottnak tűnt átfogó meta-analízissel értékelni a D-hormonoknak a csontok ásványi anyag sűrűségére és a csonttörések gyakoriságára corticosteroidokkal kezelt/nem kezelt betegeken kifejtett hatásait.

## Anyag és módszer

A szerzők az alfacalcidol vagy a calcitriol hatékonyságát tanulmányozó, 1985 januárja és 2002 júliusa között publikált randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálatokat kutatták fel. Alapkövetelményként szabták, hogy a vizsgálat legalább 6 hónapon keresztül, placebo- vagy kalcium-kontrolléhoz képest hasonlítsa a terápiás dózisban adagolt szerek hatékonyságát. Vizsgálati végpontként a csonttörés relatív kockázatát, valamint DXA-val meghatározott csontsűrűséget vették figyelembe.

## Eredmények

Tizenhét vizsgálat felelt meg a bevonási kritériumoknak. Először steroiddal nem kezelt betegeken vizsgálták a csontvesztés megelőzése érdekében adott D-hormonok hatékonyságát. A D-hormonok szignifikánsan mérsékeltek a csigolyák csontvesztését (hatásnagyság: 43,  $p < 0,001$ ). A kizárólag férfiakon elvégzett vizsgálat során hatástalannak bizonyult a kezelés. Statisztikailag szignifikáns mértékű hatás legalább 12 hónapos kezelés után jelentkezett. Csupán a 4, klinikai módszerekkel körismézett osteoporosisra összpontosító vizsgálatot figyelembe véve a hatásnagyság 0,69 volt ( $p = 0,0001$ ).

A D-hormon kezelés hatékonyságát a csigolyák csonttömegének fenntartásában 5, steroid-okozta osteoporosisban szenvedő betegeken elvégzett (átlagban 24 hónap időtartamú) vizsgálat eredményein elemezték. A meta-analízis ebben az alcsoportban is hasonló eredménnyel járt: a globális hatásnagyság 0,43 volt ( $p < 0,001$ ).

24 hónapos kezelés után a csonttörés átfogó kockázata a kontroll-csoporthoz képest 0,52 (0,46; 0,59) volt a D-vitaminnal kezelt betegcsoportban. A relatív kockázat mindkét minőségi kategóriában hasonló, 0,51, illetve 0,59 volt. A D-vitamin csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a csigolyatörések száma; az összegezett relatív kockázat 0,53 volt. A kizárólag nőknél elvégzett vizsgálatok eredményei lényegében azonosak voltak a egyes betegpopuláción végzett vizsgálatával. Átlagosan 24 havi kezelés után, a bármiféle csonttörés kontroll, illetve kezelt csoportokban felmért abszolút kockázatát tekintve 19,5%-os volt a különbség. Az egyetlen csigolyatörés megelőzéséhez kezelendő betegek száma (NNT) 4-20 volt.

Négy vizsgálat a non-vertebrális (csípőtáji és alkar) törések gyakoriságát tanulmányozta. Az összegezett relatív kockázat számított értéke 0,34 (0,16; 0,71), a hozzá tartozó NNT 9-12 volt.

Mindössze 2 vizsgálatot végeztek kifejezetten abból a célból, hogy corticosteroid-okozta osteoporosisban mérjék fel a calcitriol törésgyakoriságra kifejtett hatását. E vizsgálatok egyike sem mutatott ki szignifikáns hatást 12, illetve 24 havi kezelés után; az összegezett relatív rizikó sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

## Megbeszélés

A publikált szakirodalmat kvantitatívan áttekintő tanulmány eredményei alapján, a D-hormonok hatékonyan mérséklék a csontvesztést és az osteoporoticus csonttörések gyakoriságát, sőt steroid okozta osteoporosisban is elősegítik a csontvesztés megelőzését.

Ez a meta-analízis alátámasztotta azokat az adatokat, melyek szerint az alfacalcidol és a calcitriol hatékonyak bizonyulhatnak az OP bázisterápiájára. Mindazonáltal, a csekély számú publikált adat miatt az adatok csupán a csigolyákra, vagy a non-vertebrális régiókra vonatkoznak. A csípőtáji csonttörés megelőzésében mutatkozó hatékonyságot kevésbé tanulmányozták. Bár emiatt szükséges a további kutatás, ez etikai aggályokat vet fel, hiszen a kontroll csoport tagjait hosszú időn keresztül placebo-készítménnyel kellene kezelni, és ez csípőtáji csonttörés bekövetkezésének veszélyével fenyeget.

A meta-analízis 5 steroid-okozta OP és 12 további vizsgálat adatait elemezte összevontan. Bár az utóbbiakat mind primer osteoporosisban szenvedőkön végezték, ez a csoport meglehetősen vegyes összetételű volt (posztmenopauzás osteoporosis, egészséges posztmenopauzás nők, osteoporoticus férfiak, neurológiai kórképek). A calcitriol egészséges posztmenopauzás nőkben és férfiakban tendenciaszintű alacsony hatékonysággal előzte meg a csontvesztést; ez hatás nem érte el a szignifikancia határt. A csigolyatöréseket tekintve nem volt különbség a nemek között. Az egyetlen csonttörés megelőzéséhez szükséges, globális NNT alacsony. Szinte az összes, elemzett vizsgálat résztvevői kalciumot is kaptak. Ez a potenciális zavaró tényező befolyásolhatta a D-hormonok eredendő hatékonyságát. Mindazonáltal az alfacalcidol, illetve calcitriol monoterápia hatékonyságát tanulmányozó vizsgálatokban a megfigyelt hatásnagyság és relatív kockázat nem különbözött szignifikánsan az összevont elemzés során kiszámított értékektől. A D-hormon és kalcium kombináció kalcium monoterápiához viszonyított hatékonysága nem különbözött a D-hormon monoterápia placebo-kezeléshez, vagy kalciumpótláshoz viszonyított hatékonyságától.

Ha az eredményeket a posztmenopauzás nők által elszenvedett csigolyatörés gyakoriságának csökkenésére vonatkoztatjuk, a D-hormonok relatív töréskockázatot mérséklő hatása felér a alendronátéval, a risedronátéval és az etidronátéval. A csípőtáji törések esetében a meta-analízis nem mutatta ki a kockázat csökkenését.

A D-hormonok és a natív D-vitamin relatív hatékonyságáról megoszlanak a vélemények. Egyes irodalmi adatok szerint az alfacalcidol a közönséges D<sub>3</sub>-vitaminnal hatékonyabban őrzi meg a lumbális csigolyák és a

femurnyak csontsűrűségét. A 36 hónapos megfigyelési idő alatt új csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya szignifikánsan nagyobb volt a D<sub>3</sub>-vitaminnal kezelt csoportban, mint a natív D vitamin csoportban.

## Összefoglalás

A tanulmány célja az volt, hogy összefoglalják a D-vitamin alfacalcidol és calcitriol nevű metabolitjának (D-hormon aktivitású analógok) a csontok ásványi anyag sűrűségére és a csonttörések gyakoriságára kifejtett hatásait tükröző adatokat. Az irodalom adatokat átfogó meta-analízissel elemezték. A bevonási kritériumok a következők voltak: randomizált-kontrollos vizsgálat, calcitriol vagy alfacalcidol, egészséges/osteopeniás/osteoporoticus, corticosteroidokkal kezelt/nem kezelt betegek csontsűrűsége, illetve általuk elszenvedett csonttörések. Az elemzéseket konzervatív módon, professzionális célszoftverekkel végezték. Az eredményeket a csontvesztés esetében „hatásnagyság” (effect size – ES) mértékegységben, a csonttörések esetében a D-hormonnal kezelt betegek kontroll-csoporthoz viszonyított relatív kockázatként (relative risk – RR) adták meg. Vizsgálták a közlemények részrehajlását, illetve állításaik megalapozottságát. 17 vizsgálat teljesítette a bevonási feltételeket. Megállapították, hogy D-hormonok adásával megelőzhető a csontvesztés corticosteroidokkal nem kezelt betegekben: ES=0,39 (p<0,001) – sőt a lumbális csigolyák esetében ES=0,43 (p<0,001). A D-hormonok számottevően csökkentették az összegezett törésgyakoriságot (RR=0,52 [0,46-0,59]), illetve ezen belül mind a csigolya-, mind a non-vertebrális törések gyakoriságát (RR=0,53 [0,47; 0,60], illetve RR=0,34 [0,16; 0,71]). A terápiás hatás tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egészséges önkénteseken, illetve osteoporoticus betegekben elvégzett vizsgálatok eredményei között, sőt ezt akkor sem észlelték, ha figyelembe vették, hogy a kontrollok számára engedélyezték kalcium-készítményt szedését. Öt steroid-okozta osteoporoticus betegekben elvégzett klinikai vizsgálat eredményei alapján, D-hormonok adásával megakadályozható a csigolyák csonttömegének csökkenése (ES=0,43; p<0,001). A calcitriol csigolyatörés gyakoriságára kifejtett hatását mindössze két vizsgálat tanulmányozta. Egyik során sem észleltek szignifikáns hatást; a globális RR sem érte el a szignifikancia határt.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy az alfacalcidol és a calcitriol corticosteroid-kezelésben nem részesülőknél hatékonyan csökkentik a csontvesztést és a csonttörések gyakoriságát, míg corticosteroidokkal kezelt betegekben a csontvesztést mérséklék hatékonyan.

*Forgács Sándor dr.*