

A csontvesztés és az osteoporoticus csonttörések megelőzése D-vitamin analógok, illetve natív D-vitamin adásával: összehasonlító meta-analízis

F. Richy, E. Schach, O. Bruyere és mtsai. *Calc.Tissue Intern* 2005 (on line publ. alapján)

Bizonyított, hogy D-vitamin adásával mérsékelhető az osteoporoticus csonttörések postmenopauzás nőket fenyegető kockázata. Továbbra is vitatott azonban, hogy a D-vitamin mely formája legelőnyösebb, illetve a monoterápia a célszerűbb, vagy kizárólag kalciumpótlással együtt helyénvaló a D-vitamin adása.

A natív D-vitamin a táplálékkal kerül a szervezetbe, valamint a bőrben is szintetizálódik, napsugárzás hatására. A májban és a vesében lezajló hydroxylezéssel calciollá ($25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin) és calcitriollá ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin) alakul át. A D-vitamin hiány két fő válfaja ismert: 1. primer D-vitamin hiányban a natív vegyület bevitelére elégtelen – ez D-vitamin pótlással megszüntethető. 2. A javarészt a renális konverzió elégtelensége miatt kialakuló calcitriolhiány vagy szöveti calcitriol-rezisztencia csak aktív D-vitamin analógok (calcitriol) vagy ezek prekursorainak (például alfalcidol, 1-OH-D_3 -vitamin) adásával szüntethető meg. Az életkor előrehaladtával a vitamin hiány mindkét válfaja kialakulhat és közrejátszhat a kalcium tápcsatornai felszívódásának elégtelenné válásában, a szekunder hyperparathyreosis, valamint a csonttöréshez vezető involutív osteoporosis kialakulásában. Az itt közölt meta-analízis célja a natív D-vitamin és analógjai (alfalcidol, calcitriol) pre- és postmenopauzás nőkben, illetve corticosteroid-okozta osteoporosis és a járulékos csonttörések megelőzésében érvényesülő hatékonyságának összehasonlítása volt.

Módszerek

Azokat a klinikai vizsgálatokat vonták elemzés alá, amelyek 1. résztvevői pre- vagy postmenopauzás nők, ötvenéves férfiak vagy >10 mg/nap prednisonnal kezelt betegek voltak; 2. résztvevőit random besorolás alapján natív D-vitaminnal, calcitriollal vagy alfalcidollal kezelték (kalciumpótlással vagy anélkül) és ezen kívül semleges referencia-szert (placebo-készítményt vagy kalciumot), is alkalmaztak; 3. kettősvak elrendezésűek voltak. A figyelembe vett vizsgálati végpontok a következők voltak: a csípőtáji, csigolya- és non-vertebrális csonttörések relatív kockázata és/vagy a csípőcsontok, illetve csigolyák DXA-val meghatározott sűrűségének változása.

Az adatokat az ismert nagy nemzetközi adatbázisokból gyűjtötték össze. Az egyes csoportokban bekövetkezett csonttörések gyakorisága közötti különbséget a „törésgyakoriság-különbség” (RD) paraméterrel jellemezték. A vizsgálat időtartama alatt regisztrált csonttörések száma

helyett a csonttörést elszenvedett betegek számát vették figyelembe.

A kontrollos alfalcidol/calcitriol vizsgálatok során meghatározott, összevont kockázatkülönbségeket kivonták a kontrollos natív D-vitamin vizsgálatok során meghatározottakból. Az eredmény a monitorozott vizsgálati végpont elérése tekintetében leghatékonyabb gyógyszer alkalmazásával elhárított csonttörések részarányának felel meg. Közvetlen összehasonlító vizsgálatokat csak glucocorticoidokkal kezelt betegeken végeztek.

A heterogenitást mélyrehatóan elemezték. A csoportok közötti heterogenitást variancia-analízissel, valamint a natív D-vitamin, illetve analógjai csontsűrűsége és a csonttörések becsült gyakoriságára kifejtett hatásait tükröző adatok különbségei alapján ellenőrizték. A vizsgált vegyületek növekvő hatékonyságának sorrendjében a következő négyféle vizsgálati elrendezést különböztettek meg: 1. valamely vegyülettel végzett monoterápia és kalcium-pótlás összehasonlítása; 2. valamely vegyülettel végzett monoterápia és placebo-kezelés összehasonlítása; 3. valamely vegyület és kalcium adásával végzett kombinált kezelés és kalcium-pótlás összehasonlítása; 4. valamely vegyület és kalcium adásával végzett kombinált kezelés és placebo-kezelés összehasonlítása.

Eredmények

A metodikai követelményeket teljesítő és statisztikai feldolgozás alá vont vizsgálatok közül 14 a natív D-vitamin, 9 az alfalcidol, 10 a calcitriol hatékonyságát értékelte. További két dolgozat glucocorticoid-okozta csontvesztés és a csonttörések megelőzése céljából adagolt D-vitamin és alfalcidol közvetlen összehasonlításáról számolt be.

A csontvesztés megelőzése primer osteoporosisban. A medián értékben 24 hónapos alfalcidol-, illetve calcitriol-kezelés szignifikánsan mérsékelte a csontvesztést a csípőtáji régióban és a lumbális csigolyák esetében ($\text{ES}=0,36$, $p<0,0001$). Ugyanez állapítható meg a natív D-vitaminnal végzett kezeléssel is ($\text{ES}=0,17$, $p<0,0001$). Mindazonáltal, a D-vitamin analógok csontvesztést megelőző hatása szignifikánsan nagyobb volt. A kezelése közötti különbség abban az esetben is szignifikáns marad, ha csak a lumbális csigolyák csontsűrűségét monitorozó vizsgálatok eredményeit vették figyelembe: 24 havi kezelés után a vitamin-analógokra vonatkozóan $\text{ES}=0,43$ ($p=0,0002$), a natív D-vitaminra vonatkozóan $\text{ES}=0,21$ ($p=0,0001$). A hatásnagyságok különbsége $0,22$ ($p<0,05$). Azonos időpontokban értékelve, a natív D-vitamin és

analógjainak a csípőtájékon, a femurnyakon, és a perifériás csontokon mért csontsűrűsége kifejtett hatása közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,36$). A hatásnagyságok közötti különbség úgyszintén nem szignifikáns.

A csonttörések megelőzése primer osteoporosisban. Az analógokkal, vagy natív D-vitaminnal végzett kezelés hatására a megfelelő placebo-csoportokban észlelnél szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a csonttörések gyakorisága: ($p<0,0001$). Az RD-értékek különbsége 8% (95% CI 1-16). Huszonnégy hónapos kezelés után a D-vitamin, az alfacalcidol és a calcitriol csigolyatörést megelőző hatása szignifikánsan felülmúlta a kontroll csoportokban észlelhető. A különbség az analógok javára szignifikáns: $p<0,001$, Medián értékben 36 hónapos megfigyelési idő alapján, az alfacalcidol-/calcitriol-kezelés szignifikánsan nagyobb mértékben csökkenti a non-vertebrális csonttörések gyakoriságát, mint a natív D-vitaminnal végzett kezelés:

Corticosteroid-okozta csontvesztés megelőzése. 24 hónap során, mind a két gyógymód hatására hasonló mértékben, szignifikánsan nőtt az aktív szerrel kezelt betegek csontsűrűsége a kontrolléhoz képest: az analógok esetében $ES=0,38$ ($p<0,0001$), natív D-vitamin esetében $ES=0,41$ ($p=0,002$). Az alfacalcidol-/calcitriol-kezelés szignifikánsan mérsékelte a csigolyákból történő csontvesztést ($ES=0,43$, $p<0,0001$). A D-vitaminnal, illetve analógjaival végzett kezelés hatása között mutatkozó különbség nem volt szignifikáns. Mind a két kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a femurnyakon, illetve a csípőtáji csont régióban mérhető csontvesztést.

Corticosteroid-okozta csonttörések megelőzése. A betegek ezen alcsoportjában a 24-36 hónapos D-vitamin-, illetve alfacalcidol-/calcitriol-kezelés nem csökkentette számottevően a csonttörések gyakoriságát. A medián értékben 24 hónapos kezelés során nem különbözött szignifikánsan a csigolyatörések gyakorisága a két csoportban. Elegendő adat hiányában nem lehet felmérni a kezelések hatását a non-vertebrális csonttörésekre.

Közvetlen összehasonlítás

Corticosteroid-okozta csontvesztés megelőzése. Két, a corticosteroid-okozta csontvesztés megelőzésének hatékonyságát értékelő vizsgálat adatai lehetővé tették az alfacalcidol- illetve a natív D-vitamin közvetlen összehasonlítását. Az utóbbi szignifikáns különbséget mutatott ki az analógok javára ($ES=0,31$, $p=0,02$); mégpedig a femurnyak-BMD csökkenésének hatékonyabb megelőzése miatt.

Corticosteroid-okozta csonttörések megelőzése. Egyetlen, az alfacalcidol és a natív D-vitamin hatásait corticosteroid-kezelésben részesülőknél összehasonlító vizsgálatban az alfacalcidol fölénye erősen szignifikáns volt (RD=15%, 95%CI 6,5-24,8).

Megbeszélés

Bár a klinikai gyakorlat döntéseinek meghozatalában mindenekelőtt a tudományos tényeknek kellene latba esniük, a bizonyítékok önmagukban nem biztosítják a döntéshez szükséges tájékozottságot. Az eleve részrehajló vizsgálatok torz, kvantitatív szintézise aligha szolgáltat döntő bizonyítékot. Ennek kiküszöbölése érdekében az elemzést konzervatív szemlélettel végezték. Nevezetesen, az összes kiválasztott vizsgálat áttekintése után csak a magas metodikai színvonalúakat vonták elemzés alá, gyakoriság-különbségeket vizsgáltak relatív kockázat helyett, megfelelő módszerekkel egyesítették a homogén eredményeket.

Ha a vizsgálatok felépítése, a tanulmányozott kórfolyamatok, a résztvevők kezelés előtti jellemzői és az alkalmazott gyógymódok összevethetők, akkor a közvetett összehasonlítás értékes kiegészítő adatokat szolgáltat a rivális gyógymódok relatív hatékonyságáról.

A primer osteoporosis kezelésére használatos gyógyszerek többségének hatékonyságát glucocorticoid-okozta osteoporosisban (GIOP) is megvizsgálták. Az utóbbi kialakulásában a kalcium felszívódási zavarának és a következményes szekunder hyperparathyreosisnak is szerepe van, nagy várakozással tekintettek a D-vitaminnal, illetve analógjaival végzett kezelése elé. Az egyik feldolgozott tanulmány szerint az alacsony (<500 mg/nap) étrendi kalcium-bevitel, vagy glucocorticoidok egyidejű alkalmazása esetén a kalciumpótlás nélkül alkalmazott kezelés hatása nem feltétlenül optimális. Akezelést 600 mg/nap kalciummal kiegészítve csökkenthető a natív D-vitaminnal calcitriollal szemben várható hátránya.

Következtetések

Az eredménye mellett szólnak, hogy a D-vitamin analógok (alfacalcidol és calcitriol) a natív D-vitaminnal hatékonyabban előzik meg a csigolyák csonttömegének csökkenését, valamint a csigolya- és/vagy non-vertebrális osteoporoticus csonttörések bekövetkezését. A D-vitamin analógok bizonyítottan alkalmasak a corticosteroid-okozta osteoporosis során, a csípőtáji csont régióban és a csigolyákon bekövetkező csontvesztés megelőzésére. A natív D-vitamin hasonló hatékonyságú, azonban ez a hatása csak a csípőcsontokon érvényesül. A glucocorticoiddal kezelt betegek által elszenvedett csonttörések különböző kezelésekként történő megelőzésének közvetett vagy közvetlen összehasonlítása ellentmondó végkövetkeztetésre vezetett. Míg a közvetett összehasonlítás a D-vitamin analógok fölénye mellett szól, ugyanakkor az egyetlen közvetlen (a kezelés elsőbbségét kimutatni kívánó) vizsgálat során az alfacalcidol szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult.

Forgács Sándor dr.