

Az alfacalcidol kezelés aktuális kérdései

Az alfacalcidol kezelés csontok szilárdságára és az izomzat anyagcseréjére kifejtett, valamint eleséseket és csonttöréseket megelőző hatása

E. Schacht, F. Richy, J.-Y. Reginster. *J. Musculoskelet Neuronal Interact* 2005. 5:273-284.

Idős korban a csonttörések – mindenekelőtt a csípőtáji törések – bekövetkezésének jelentős kóroki tényezője az elesés fokozott kockázata. Az elesés kóreredete összetett, melynek különböző mechanizmusait az öregedés folyamata és a gyógyszeres polipragmázia együttesen lendítik mozgásba.

Az osteoporosis multifaktoriális kórkép. A csonttömeg csökkenése csak részben felelős a csonttörés kockázatának fokozódásáért. Az életkor előrehaladtával a csontszilárdság a csonttömeg csökkenését meghaladó mértékben hanyatlik.

Az „izom – csont” egységen belül pozitív összefüggés áll fenn a neuromusculáris működések zavarai és a csontsűrűség alakulása között. A csontszilárdság csökkenésével párhuzamosan gyengül az izomzat ereje és hanyatlik a teljesítménye, neuromusculáris működészavarok lépnek fel, romlik a járás és a testtartás stabilitása. E rendellenességek miatt gyakoribbá válik az elesés. Megváltozik az elesés típusa, inkább oldalirányú lesz és ezért az erő közvetlenül éri az időskorúakon elvékonyodott lágyrészborítású csípőtájékat. Az alulapláltság, a kísérőbetegségek látászavar és az egyidejűleg szedett gyógyszerek is szerepet játszanak a gyakori elesésben. Mindezek ismeretében az osteoporosis hagyományos diagnosztikai eljárásait az elesés kockázatának felmérésével is ki kell egészíteni.

A szerkezeti változások nem fordíthatók vissza, ezért a csontszilárdság növelése aligha lehet a kezelés célja. A megelőzésre kell összpontosítani. Az izomerő fokozása, a neuromusculáris koordináció javítása mind nagy jelentőségűek a csonttörés megelőzésében.

Az alfacalcidol kezelés megalapozottsága

Célszerű különbséget tenni a valódi osteoporoticus, illetve az elesés következményeként bekövetkezett csonttörések között. Az osteoporoticus csonttörések megelőzését célzó, átfogó programoknak nem csupán a csonttömeg növelésére kell törekedniük, hanem a csonttörés-kockázat minden egyéb tényezőjének hatékony visszaszorítását is célul kell kitűzniük.

Az időskori osteoporosis jellemzője mindkét nemből a csontátépülés folyamatainak egyensúlyzavara, amit a ne-

mi hormonok hiánya, a somatopauza (az inzulin-szerű növekedés faktor [IGF] hiánya), a D-vitamin hiány, a vese és a csontszövet csökkent D-hormon szintézise, továbbá a célszervek D-hormon érzékeny receptorainak (VDR-ek) hiánya és/vagy csökkent hormonkötő affinitása együttesen idéznek elő. A magas PTH szint szerepe is fontos, hiszen a proximális izomgyengesség a hyperparathyreosis jól ismeret klinikai tünete. VDR hiányában a szekundér metabolikus rendellenességektől (például hypocalcaemiától vagy a hyperparathyreosistól) függetlenül is zavarok állnak be az izomműködésben. Ezek a rendellenességek D-hormon adásával ellensúlyozhatók, illetve a D-hormon jelenléte szükséges az izomsejtek optimális differenciálódásához.

A D-vitamin- és kalcium-pótlás D-vitamin hiányos betegekben minden kétséget kizáróan hatásos, míg ugyanez megfelelő D-vitamin ellátottság esetén kevésbé bizonyított. Natív D-vitamin adásával csupán kevésbé növelhető a hormonális aktivitású 1,25-dihydroxy-D-vitamin (calcitriol, D-hormon) szint. Ezért megfelelő D-vitamin ellátottság esetén D-hormon analóg adásával nagyobb eséllyel váltható ki kedvező terápiás hatás. D-hormon hiány többek között idős korú, vagy beszűkült veseműködésű betegekben, hypertóniában, idült gyulladáshoz kapcsolódó kórképekben, I-es típusú diabetesben, arteriosclerosisban, és szív-elégtelenségben észlelhető – ezek az állapotok nem befolyásolhatók natív D-vitamin adásával. A májban aktiválódó alfacalcidol a többi célszervben (például a csontokban) a D-hormon ún. előanyagaként hat. A beadott D-hormont közvetlenül megkötik a célszervek receptorai, ezért a szérumban nem alakul ki ártalmasan magas D-hormon szint.

Az alfacalcidol lehetővé teszi a kalcium és a foszfát aktív felszívódását a tápcsatornából, fokozza a csontváz mineralizációját és elősegíti az élettani neuromusculáris működéseket. A D-hormon a PTH legfontosabb szabályozó tényezője. Közvetlen módon is visszaszorítja a PTH-termelést, gátolja a parathormon sejteinek proliferációját valamint a PTH szintézisét és felszabadulását is csökkenti. A D-hormon csökkenti a gyulladáskeltő cytokinek felszabadulását – ezen faktorok egy része idős korban felszaporodik, illetve szerepet játszik az osteo-

clastok aktiválásában, sőt az izomzat sorvadásában is. Az alfacalcidol kedvezően hat a citokin-anyagcserére és a szuppresszor sejtek számát is növeli.

A D-hormon hatására nagyobb mennyiségben keletkezik 21,25(OH)₂-D-vitamin. Ez a metabolit fontos szerepet tölt be a mikroszkopikus méretű törések gyógyulásában és a mikrocillus képződésében, vagyis növeli a csont szilárdságát. A D-hormon elősegíti az osteoblastok proliferációját és differenciálódását. Az osteoid mineralizálásában, a csontszövet anyagcseréjében fontos szerepet betöltő I-es típusú collagen és a mátrixfehérjék (például osteocalcin, osteopontin) D-hormon adása során in vitro és in vivo egyaránt észlelhető fokozódása további magyarázattal szolgál a kezelés csontszilárdságot növelő hatására.

Állatkísérletes modellekben bizonyították, hogy az alfacalcidol dózisfüggően gátolja az osteoclastos csontreszorpciót. A csontvelői osteoclast-prekursorok számának csökkentésével gátolja az osteoclast-képződést. Az alfacalcidol nem nyomja el, sőt inkább serkenti a csontképződést – vagyis elképzelhető, hogy az alfacalcidol képes e két folyamat optimális összekapcsolására. Kísérletes adatok szerint az alfacalcidol a natív D-vitaminnal elérhetőnél hatékonyabban növelte a csontsűrűséget és a csontszilárdságot. A csont mikroszerkezetére kifejtett kedvező hatását mikro-CT vizsgálattal is bizonyították.

A D-hormon szabályozza az izomzat kalcium-anyagcseréjét, továbbá az izomzat összehúzódását és elernyédését is. Idős korban nagymértékben csökken a humán vázizomban a VDR-expresszió. Az izomerő életkorfüggő hanyatlása, illetve az elesések gyakoriságának növekedése részben a VDR-ek számának, affinitásának és/vagy a D-hormon szérumszintjének csökkenésére vezethető vissza. Időskorban pozitív korrelációt bizonyítottak az izomerő és -működés, illetve a D-hormon szérumszintje között. Az alfacalcidol kedvezően hat az izomműködésre. Egy tanulmányban idős, D-hormon hiányos nőknél 6 havi alfacalcidol hatására szignifikánsan fokozódott az izomzat ereje és javult az izomműködés.

Egy prospektív vizsgálat 489 osteopeniás résztvevőjét random válogatással sorolták a kettősvak feltételek között placebo-készítménnyel, calcitriollal, konjugált equin oestrogennel (CEE), vagy CEE + calcitriol kombinációjával kezelt csoportokba. Az elesések kumulatív száma a következőképpen alakult: placebo-csoport – 63%, oestrogen-csoport – 56%, kombinált oestrogen-kezelésben részesülők – 56%, calcitriol-csoport – 48%. Az elesések számának a D-hormonnal kezelt csoportban mutatkozó csökkenése erősen szignifikáns. A calcitriollal kezelt betegek körében szignifikánsan csökkent az elesés okozta csonttörések száma.

Svájcban 378 közösségben élő, átlagosan 75 éves nő és férfin, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálattal tanulmányozták az alfacalcidol hatásait. Az alfacalcidollal kezelt csoportban szignifikánsan csökkent az elesők valamint az elesések száma.

A veseműködés zavara esetén csökkent mértékű a D-hormon aktiválódása. Kimutatták, hogy 65 ml/perc alatti creatinin-clearance esetén szignifikánsan alacsonyabb a szérum D-hormon szintje és szignifikánsan (négyeszeresére) nő az elesés kockázata. Harminchat héten keresztül, 1 µg/nap dózisban adagolt alfacalcidol hatására szignifikánsan és biztonságosan 61%-kal csökkent az elesés kockázata.

Az alfacalcidol kezelés szignifikáns mértékben csökkent a non-vertebrális csonttörések kockázatát. Egy tanulmányban napi 1 µg dózisban adagolva alatt csökkentette a csípőtáji törések gyakoriságát – az elesés veszélyének fokozottan kitett – stroke-os, illetve a Parkinson-kóros betegek körében.

A D-hormon analógok kettős – a csontozaton és az izomzaton egyaránt érvényesülő és ezért az elesések és az osteoporoticus csonttörések veszélyét is mérséklő – hatása egyedinek tekinthető, más gyógyszernek ilyen hatása nincs.

A lokomotoros funkciók és az egyensúlyozás öregedéssel párhuzamos hanyatlása ellensúlyozható az izomzat edzésével, járásgyakorlatokkal és az egyensúlyozó képesség fejlesztésével. Az elesésnek kedvező gyógyszerek (például neurolepticumok, triciklusos antidepresszívumok és glucocorticoidok) alkalmazást is célszerű korlátozni. Az elesés veszélyének nagymértékben kitett egyéneknek ajánlatos csípővédőt viselniük.

Több prospektív, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat megállapítása szerint a D-hormon analógok csontsűrűséget növelő hatása következetesen felülmúlta a natív D-vitaminét. D-hormon analógok adásával hatékonyabban előzhető meg a csigolyatörések mint natív D-vitamin kezeléssel. Két meta-analízis egymástól függetlenül bizonyította a vertebrealis és a non-vertebrális csonttörések kockázatának csökkenését.

A D-hormonok tehát hatékonyan mérséklik a csontvesztést, csökkentik az elesés és a csonttörés kockázatát és mindeközben csak rendkívül ritkán idéznek elő mellékhatásokat. 13 550 kezelt osteoporoticus beteg csupán 1,1%-án jelentkeztek mellékhatások és ezen belül mindössze 0,22%-os volt a hypercalcaemia gyakorisága.

A jövőben egyértelműen meg kell különböztetni egymástól az aggkorú (>75 éves) D-vitamin hiányos férfiakon és nőknél alkalmazott kalcium és (natív) D-vitamin pótlást, valamint a kórismézett osteoporosisban szenvedő betegek D-hormon analógokkal (a D-vitamin ellátottságra tekintet nélkül) végzett gyógyszeres kezelést.

Glucocorticoid-/gyulladás-okozta osteoporosis

A csontvesztés mértéke a glucocorticoid (GC) kezelés első hónapjaiban a legnagyobb; becslések szerint, a hosszú távú kezelésben részesülő betegeken kialakult, glucocorticoid-okozta osteoporosisban (GIOP) szenvedők 30-50%-a szenved el csonttörést. A csont ásványi anyag sűrűségének csökkenése önmagában nem indokolja ezt a kiemelkedő törésgyakoriságot.

A glucocorticoidok többféle mechanizmussal hatnak a csontozatra. Kórélettani hatásai: az intestinális kalcium-fel-

szívódás csökkentése és a renális kalcium-kiválasztás fokozása, osteoblast-működészavar előidézése, az osteocyták apoptózisának serkentése, az osteoclastos csontreszorpció fokozása és myopathia előidézése. A D-hormon receptorok (VDR-ek) expressziójának gátlását is kimutatták A gyulladáskeltő cytokinek gyulladásos kórképekben csontreszorpciót váltanak ki. Egyes cytokinek (például TNF- α) a csontképződést is akadályozzák. Nagy adag GC hatására csökken az IGF-1 és IGF-2 expresszió. A TNF- α és más cytokinek proteolízist idéznek elő az izomzatban és ezáltal járulnak hozzá az izomzat időskori fogyatkozásához. Az elesések és a non-vertebrális csonttörések gyakorisága a GC készítmény adagolásának abbahagyása után meredeken csökken.

Az alfacalcidol profilaktikus és terápiás alkalmazásának megalapozottsága

A glucocorticoidok csontozatra és izomzatra kifejtett ártalmas farmakológiai hatásai D-hormon analógok adásával ellensúlyozhatók. Kísérletes adatok bizonyítják, hogy a TNF- α gátolja a renális 1α -hydroxylase enzim működését és ezáltal a D-vitamin aktiválódását a célszervekben. Ez a megállapítás összhangban áll azzal a klinikai megfigyeléssel, miszerint gyulladásos kórképekben – a betegség aktivitásától függően – alacsony a szérum D-hormon szintje. Ez a hiányállapot D-hormon adásával megszüntethető, natív D-vitamin adásával azonban nem. Ugyanez a helyzet a D-hormon receptorok (VDR-ek) számának glucocorticoid-hatásra bekövetkező csökkenése esetén is: D-hormon analógok adásával a VDR-ek aktiválásához elegendően magas D-hormon szint érhető el. A D-hormon *in vitro* megóvjá az osteoblastokat a TNF- α hatására bekövetkező apoptosistól. Ezt a hatást *in vivo* is kimutatták A D-hormonok szelektív immunregulációs hatást fejtenek ki a T-sejtekre, amelyek ennek hatására csökkentik a T-helper sejtek és növelik a szuppresszor sejtek számát, és helyreállítják a cytokin-homeosztázist.

Az elesés időskorúakat, illetve GC-kezelésben részesülő betegeket fenyegető kockázatát elemezve közös jellemzők az alacsony D-hormon szint és a VDR-ek csökkent száma a célszervekben, továbbá a szérum kórosan magas PTH és cytokin szintjei. A natív D-vitamin hatása csak D-vitamin hiányban érvényesül maradéktalanul. Fontos teendő D-hormon analógok adásával törekedni a célszervek D-hormon szintjének növelésére.

Az alfacalcidol és a calcitriol a GIOP bizonyítottan hatásos gyógyszerei. Ezekkel a szerekkel elvégzett klinikai vizsgálatok egybehangzóan kimutatták a BMD növekedését vagy stabilizálódását. A GIOP prevenciójára adott alfacalcidol hatása még rendkívül nagy dóziszú GC-kezelés esetén is érvényesül.

Két új meta-analízis szerint a D-hormon analógokkal végzett kezelés hatékonyan és statisztikailag szignifikáns mértékben óvta meg a glucocorticoiddal kezelt betegek csonttömegét. A D-hormon analógokkal végzett kezelés szignifikánsan csökkentette a csigolyatörések gyakoriságát.

Összegezve mindezt, rendkívül meggyőző bizonyítékok támasztják alá, hogy D-hormon analógok adásával még a kiugróan nagy dóziszú glucocorticoid-kezelésben részesülő betegek csonttömege is megőrizhető.

Egy vizsgálat rheumatoid arthritises betegeken hasonlította össze a natív D-vitamin és az alfacalcidol hatásait. Az alfacalcidollal kezelt betegek izomereje szignifikánsan nőtt. Ez a változás is összefüggött a TNF- α szint csökkenésével, ugyanis ez a faktor bizonyítottan közreműködik az izomzat sorvadásában. Az alfacalcidol fontos terápiás alternatívának bizonyulhat a gyulladásos rheumás kórképekben kialakuló, szekunder osteoporosis kezelésében.

Távlatok

A jövőben megnő az izomerő fokozását szolgáló multifaktoriális terápia, az egyensúlyozó képességet fejlesztő gyakorlatok és a gyógyszeres monoterápia vagy kombinált kezelés jelentősége. A D-hormon analógok (például az alfacalcidol) csontátépülésre és a csontok mikroszkopikus szerkezetére kifejtett hatásai ígéretesek. E szerek adásával hatékonyabban akadályozható meg a csigolyák csontvesztése és a csigolyatörés, mint natív D-vitamin alkalmazásával. A csípőtáji törések megelőzését tekintve ugyanez állapítható meg. Glucocorticoid-okozta osteoporosisban a D-hormon analógok a csigolyák esetében kifejezetten, a csípőtájékon kevésbé mérséklék a csontvesztést. Ily módon, a D-hormon analógok figyelemre méltó alternatíváknak bizonyulhatnak a csontszilárdság gyógyszeres növelésében és az osteoporoticus csonttörések megelőzésében. Többértű, az izomzat működésére, a neuromusculáris funkciók összehangolására kifejtett hatásai és az elesés gyakoriságának, illetve az elesés okozta csonttörések kockázatának csökkenése egyedi sajátosság, ami megkülönbözteti ezt a gyógyszer-családot minden más, antiporotikus szertől. Ezen kívül, a D-hormon analógok immunmoduláns és cytokin-homeosztázisra kifejtett hatásainak kiaknázása is döntő fontosságúnak bizonyulhat a közeljövőben. A jövő kutatásainak egyre inkább annak tisztázására kell összpontosítaniuk, hogy vajon a D-hormonok cytokin-szabályozó hatásának köszönhető-e az izomműködés javulása, a csontfájdalom csökkenése, és a további kedvező hatások.

Összefoglalás

Az időskori osteoporosis jellemzője a csontátépülés folyamatainak egyensúlyzavara, amit a nemi hormonok hiánya, a somatopauza, a D-vitamin hiánya, a vese és a csontszövet csökkent D-hormon (calcitriol, $1,25\text{-(OH)}_2\text{D-vitamin}$) szintézise, továbbá a célszervek D-hormon érzékeny receptorainak hiánya és/vagy csökkent hormonkötő affinitása együttesen idéznek elő. A csontszilárdsággal párhuzamosan az izomerő is csökken és gyakrabban lép fel egyensúlyzavar – mindez fokozza az elesés kockázatát.

Alfacalcidol kezelés során az élettani szabályozás megkezdésével jut a szervezetbe D-hormon, mely így nagyobb koncentrációt ér el a célszövetekben, mind natív D-vitamin adása esetén. D-hormon hatására normalizálódik a PTH szint, nő az osteoblastok száma és aktivitása, csökken az osteoclastok működése, sőt talán a kórosan felgyorsult csontanyagcseréjének üteme is normalizálódhat. Az idős, D-hormon hiányos betegeknek adagolt D-hormon analógok bizonyítottan fokozzák az izomzat erejét, csökkentik a csigolyatörések gyakoriságát, az elesések gyakoriságát és ezáltal mérséklék a perifériás csontok törésének kockázatát is. A glucocorticoid-okozta osteoporosis pathogenezisének alaposabb megismerése elősegítette

a D-hormon klinikai hatékonyságának értelmezését. Imunomoduláns hatása révén az alfacalcidol az idült gyulladásos kórképekben, illetve a szervátültetés után jelentkező csontvesztés kezelésére is beválhat.

Az alfacalcidol többrétű hatásmechanizmusának legismertebb összetevői a postmenopauzás osteoporosisban érvényesülő, csontvesztést mérséklő és a csonttörések gyakoriságát csökkentő hatásai. Ezek a csontátépülés folyamatára kifejtett aktivitásának és a csontszilárdság következményes fokozódásának köszönhetőek. Az alfacalcidol az izomerőre kifejtett – az elesés kockázatát mérséklő – hatásának egyedi mechanizmusa különbözteti meg minden más antiporotikus készítménytől.

Glucocorticoid-okozta osteoporosisban az alfacalcidol hatékonyabb a közönséges D-vitaminnál

J. Ringe, A. Dorst, H. Faber és mtsai. *Rheum. Intern.* 2003. On line közlés alapján

A glucocorticoidok (GC) okozta csontvesztés (GIOP) a kezelés első néhány hónapjában a legnagyobb mértékű. A hosszú távú kezelésben részesülő betegek körében hatására bekövetkező csonttörések gyakoriságát 30-50%-ra becsülik. Ez a gyakoriság aligha vezethető vissza csupán a csontsűrűség csökkenésére. Feltételezhető, hogy inkább a csontminőségnek a kezelés kezdeti szakaszában mutatózó hanyatlása a felelős a csontok törékenységének gyors ütemű fokozódásáért.

A glucocorticoidok többféle mechanizmussal hatnak a csontszövetre. Hatásaik közé tartozik a tápcsatornai kalcium-felszívódás csökkentése és a renális kalciumürítés fokozása, az osteoblastok működésének gátlása, az osteoclastos csontreszorpció fokozása, az osteocyták apoptózisának elősegítése, valamint a myopathia előidézése. Mindezen, csontozatra vagy izomzatra káros farmakológiai hatások calcitriol (a D-vitamin aktív módosulata, ún. „D-hormon”) adásával közvetlenül ellensúlyozhatók. Bár mind a natív D-vitamin, mind hormonanalógjainak a hatását ugyanaz a biológiai aktivitást hordozó metabolit (calcitriol, „D-hormon”) közvetíti, az utóbbi bizonyítottan erőteljesebb terápiás hatást fejt ki, mindenekelőtt nagyobb (>2,5 mg/nap prednisolon-ekvivalens) dózisu GC-kezelésben részesülő betegekben.

A szerzők kórismézett GIOP-ban szenvedő, csigolyatörést már elszenvedett/el nem szenvedett betegekben végrehajtható vizsgálatot terveztek az alfacalcidol (1 α -hydroxy-D-vitamin) és a natív D₃-vitamin hatékonyságának és mellékhatásainak összehasonlítására.

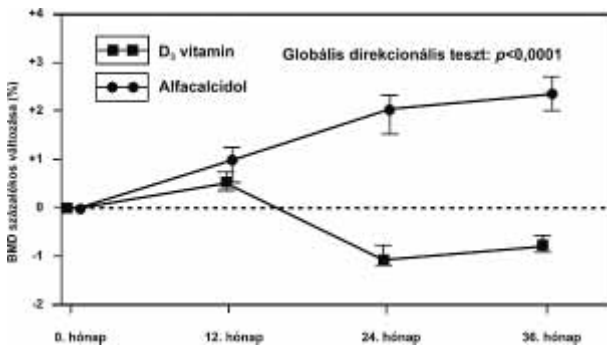
Anyag és módszer

A vizsgálatba hosszú távú GC-kezelésben részesülő, kórismézett osteoporosisban szenvedő betegeket vontak be. A GC napi adagja az alfacalcidol csoportban átlagosan 9,0 mg, a D₃-vitammal kezelt csoportban 8,7 mg prednisolonnak felelt meg. A GC-kezelés átlagos időtartama mind a két betegcsoportban 4,4 év volt. A vizsgálatba háromféle alapbetegségben, idült obstruktív tüdőbetegségben, rheumatoid arthritisben, vagy polymyalgia rheumaticában szenvedő betegeket vontak be. A résztvevőket kezelés előtti jellemzőik alapján illesztett párokba rendezték, majd random válogatással besoroltuk őket a 3 éven keresztül 1 μ g/nap alfacalcidol + 500 mg/nap kalcium kombinációjával (n=103), vagy 1000 NE/nap D₃-vitamin + 500 mg kalcium kombinációjával kezelt (n=101) csoportokba.

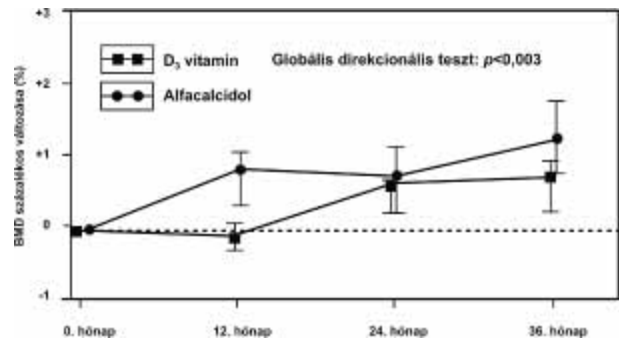
A csontsűrűséget a vizsgálat kezdetekor, majd 12, 24, illetve 36 havi kezelés után mérték. A kezelés elkezdése előtt, illetve a vizsgálat ideje alatt évente oldalirányú röntgenfelvételeket készítettek a mellkasi és a lumbális gerincszakaszokról. Hathavonként rutin laboratóriumi vizsgálatokat végeztek, továbbá kikérdeztük a betegeket a mellékhatások és a hátfájdalom jelentkezéséről.

Eredmények

A két terápiás csoport jellemzői jól egyeztek egymással. A 36 hónapos kezelést az alfacalcidol csoportban 89 be-



1. ábra: A femurnyak csontsűrűségének százalékos változása a kezelés előtti állapothoz képest.



2. ábra: A 3 év alatt legalább egy új csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya.

teg (86,4%), a D-vitamin csoportban 88 beteg (87,1%) fejezte be. A kezelés abbahagyásának okait illetően csupán csekély különbség mutatkozott a két csoport között.

Csontsűrűség. Tizenkét havi kezelés után mind a két csoportban megfigyelhető volt a lumbális csigolyák és femur nyak csontsűrűségének növekedése (1. ábra). Amíg az alfacalcidol csoportban a vizsgálat hátralévő szakaszában is mérsékelten tovább nőtt a BMD értéke (a 3. év végére +2,4%-kal), a D-vitamin csoportban a 12, illetve 24 havi kezelés után mutatkozó és a vizsgálat végéig közel egyenletes ütemű (a 36. hónapban -0,8%-os) csökkenés ellensúlyozta a kezdeti növekedést. A femurnyak BMD medián változása a D-vitamin csoportban elenyésző volt (+0,8% a vizsgálat befejezésekor). A 12. hónapig és a 24-36. hónapokban egyenletesen nőtt a csontsűrűség (a vizsgálat végéig +1,2%-kal) vizsgálat befejezésekor az alfacalcidol csoportban közepes mértékben nagyobb volt a BMD gyarapodásának mértéke.

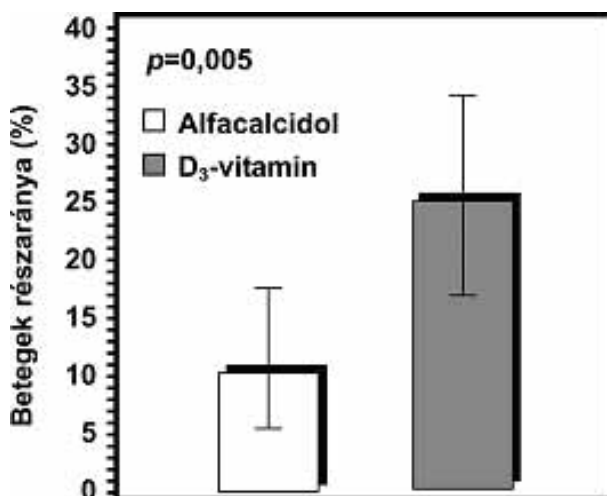
A csonttörések gyakorisága. A 204 beteg közül 35 szenvedett el legalább egy csigolyatörést. A vizsgálat vé-

gégig az alfacalcidol csoport 10 tagján 16, a D-vitamin csoport 25 betegén 35 új csigolyatörést regisztráltak. A 3 év alatt legalább egy új csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya az alfacalcidol csoportban 9,7%, a D-vitamin csoportban 24,8% volt (kockázatsökkenés: 0,39, 95% CI 0,20-0,76; $p=0,005$ vs. kockázatsökkenés: 0,61, 95% CI 0,24-0,81; $p=0,005$) (2. ábra).

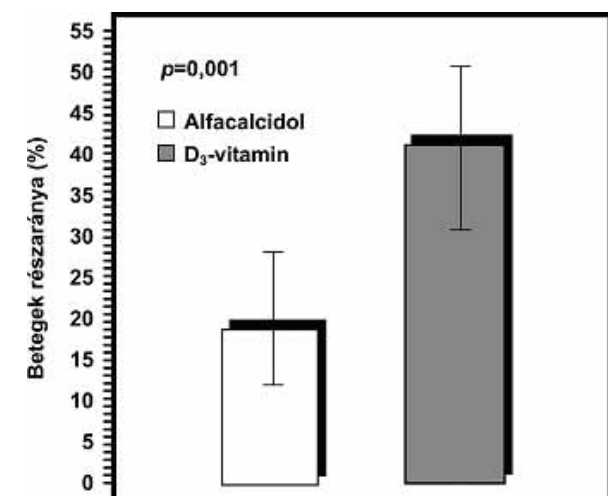
A 3 év alatt legalább egy új csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya az alfacalcidol csoportban 14,6%, a D-vitamin csoportban 24,8% volt (3. ábra). A 3 év alatt legalább egy újabb csonttörést elszenvedett betegek részaránya az alfacalcidol csoportban 19,4%, a D-vitamin csoportban 40,6% volt (kockázatsökkenés (4. ábra).

Hátfájdalom. A hátfájdalom intenzitása 36 havi kezelés után az alfacalcidol csoportban átlagosan 1,7 ponttal, míg a D-vitamin csoportban 0,8 ponttal csökkent.

Mellékhatások. A mellékhatások gyakoriságát, jellegét és súlyosságát tekintve nem volt különbség a két terápiás csoport között. A mellékhatások enyhe-közepes súlyosságúak voltak. Leggyakrabban felhási panaszok jelentkeztek, feltehetően a kalciumpótlás folyamányaként.



3. ábra: A 3 év alatt legalább egy új csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya.



4. ábra: A 3 év alatt legalább egy újabb csonttörést (többek között non-vertebrális fracturát) elszenvedett betegek részaránya.

Megbeszélés

A natív D-vitamin kizárólag D-vitamin hiány esetén hatásos. A D-hormon analógok (például alfacalcidol, calcitriol) GIOP-ban bizonyítottan kedvező hatásúak: e szerek hatására a kontroll csoportokkal összevetve nő vagy legalább stabilizálódik az osteoporoticus betegek csontsűrűsége. Még a rendkívül nagy dózisu GC kezelésben részesülő betegek csonttömege is megőrizhető.

A vizsgálat eredményei alátámasztják azokat a korábbi megállapításokat, melyek szerint az alfacalcidol hatására – a kontroll csoportokhoz képest – számottevően nő a lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűsége. A D-vitamin kezeléssel összevetve, az alfacalcidol kezelés szignifikáns mértékben, 61%-kal csökkentette a csigolyatörések, illetve 52%-kal a bármiféle (csigolya és non-vertebrális) fracturák gyakoriságát. Ezen kívül 41%-kal mérséklődött az újabb non-vertebrális törések kockázata.

A D-vitamint szedő betegekhez képest az alfacalcidol csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben enyhült a hátfájdalom. Nem világos, hogy ez pusztán a csigolyatörések kisebb gyakoriságával függ össze, vagy pedig az alfacalcidol különleges, az izomzat anyagcseréjére és/vagy az immunrendszerre kifejtett hatását jelzi. Noha a D-vitamin 1000 NE napi dózisa bevált és szokványosan használatos az osteoporosis terápiájában, felmerülhet a kétely, hogy túlságosan alacsony az osteoporosis elleni hatás eléréséhez.

A natív D-vitamin biológiai aktiválódásához nélkülözhetetlen a vesében lezajló 1α -hidroxilezés. Míg a natív D-vitaminnak mindenképpen keresztül kell mennie ezen az enzimatis aktiválódást biztosító változáson, a preaktivált alfacalcidol és calcitriol metabolitok 1α -hidroxilezése már megtörtént.

Idült gyulladással betegségekben nagy koncentrációban található gyulladáskeltő citokinek. A citokinek csontreszorpciót váltanak ki, sőt a csontképződést is akadályozzák. A D-hormon analógok immunregulátorokként befolyásolják a citokinek homeosztázisát, csökkentik a T-sejtek és növelik a szuppresszor sejtek számát.

Az alfacalcidol hatására nagymértékben nő az izomzat ereje, míg közönséges D-vitamin adásakor ez nem észlelhető.

Glucocorticoid-/gyulladás- okozta osteoporosisban a csontsűrűség csökkenése alapján vártnál sokkal nagyobb a csonttörés kockázata, mert már rövid időn belül bekövetkezik a trabeculáris hálózat pusztulása – azaz egyidejűleg romlik a csont minősége és csökken a szilárdsága. Állatkísérletek tanúsága szerint az alfacalcidol a natív D-vitaminnal hatékonyabban fokozza a csontok szilárdságát.

A BMD viszonylag csekély mértékű növekedése és a csonttörés gyakoriságának ezt meghaladó mértékű csökkenése közötti ellentmondás arra utal, hogy a BMD vál-

tozása alfacalcidol adásakor kevésbé jelzi előre pontosan a csonttörések várható kockázatát. A csonttörések megelőzése szempontjából – különösen GIOP-ban – fontosabb a fokozott csontátépülés és -reszorpció megzabolásával megakadályozni a trabeculáris csontszerkezet további pusztulását.

Összefoglalás

A vizsgálatban kórismézett GIOP-ban szenvedő, csigolyatöréseket már elszenvedett/el nem szenvedett betegeken hasonlították össze a D-vitamin analóg alfacalcidol és a natív D-vitamin hatékonyságát. Hosszú távú glucocorticoid kezelésben részesülő betegeket illesztett páronként vontak be a vizsgálatba, majd a pár tagjait random besorolás alapján 1 μ g/nap alfacalcidol + 500 mg/nap kalcium kombinációjával (A csoport, n=103), vagy 1000 NE/nap D_3 -vitamin + 500 mg/nap kalcium kombinációjával kezeltük (B csoport, n=101). A két betegcsoport jellemzői jól egyeztek, a korábban elszenvedett csigolya-, illetve non-vertebrális törések gyakorisága sem különbözött a két csoportban. A vizsgálat 3 éves időtartama alatt az „A” csoportban 2,4%-kal nőtt, míg a „B” csoportban 0,8%-kal csökkent a lumbális csigolyák csontsűrűsége ($p < 0,0041$). A femurnyak csontsűrűségének átlag növekedése úgyszintén az „A” csoportban volt nagyobb (1,2% vs. 0,8%; $p < 0,006$). A 3 év alatt legalább egy újabb csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya az alfacalcidol-csoportban 9,7%, a D-vitamin csoportban 24,8%, míg a legalább egy non-vertebrális csigolyatörést elszenvedetteké 15% vs. 25% volt. A 3 év alatt legalább egy, bármilyen típusú, új csonttörést elszenvedettek részaránya az alfacalcidol csoportban 19,4%, a D-vitamin csoportban 40,65% volt. A regisztrált törésgyakoriság változásával összhangban, az alfacalcidollal kezelt betegcsoportban lényegesen nagyobb mértékben enyhült a hátfájdalom, mint a D-vitamint szedő csoportban ($p < 0,0001$). A kezelés mellékhatásai mind a két betegcsoportban enyhék voltak; az alfacalcidol csoportban csupán 3, a D-vitamin csoportban 2 beteg alakult ki közepes mértékű hypercalcaemia. A szerzők leszögezik, hogy az alfacalcidol + kalcium kombináció hatékonysága kórismézett GIOP kezelésekor jelentősen felülmúlja a D-vitamin + kalcium kombinációt.

Az élettani hatású alfacalcidol fontos terápiás alternatíva a glucocorticoid-/gyulladás okozta osteoporosis terápiájában, amint azt a csontozatra, izomzatra és az immunrendszerre kifejtett hatása, kiemelkedő tolerálhatósága, hosszú távú biztonságossága, egyszerű és felhasználóbarát alkalmazhatósága, valamint elviselhető napi terápiás költsége is alátámasztja.

Az alfacalcidol a GIOP hatásos gyógyszere. Hatékonysága mind a csonttömeg gyarapítása, mind a törés kockázat mérséklése terén felülmúlja a D-vitaminét.

Forgács Sándor dr.