

A korábbi csontreszorpció-gátló kezelés hatása a csontsűrűség 2 éves teriparatid kezeléssel elért gyarapodására osteoporotikus posztmenopauzás nőkben

S. Boonen, F. Marin, B. Obermayer-Pietsch és mtsai.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. 93. 852-860.
A LILLY Hungaria Kft. felkérésére készített referátum

A teriparatid – rekombináns humán PTH (1-34) – súlyos osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nők, illetve férfibetegek kezelésére javallt gyógyszer. Anabolikus hatása a csontváz tömegének gyarapodásában, a csontképződési és -reszorpció markerek szintjeinek emelkedésében, a csontszerkezet minőségének javulásában, és a csontszilárdság fokozódásában mutatkozik meg. Ezek a hatások annak köszönhetők, hogy a teriparatid nagyobb mértékben serkenti az osteoblastok, mint az osteoclastok működését.

A teriparatid kezelést elkezdő betegek közül sokan korábban hosszú időn keresztül csontreszorpció-gátlókat szedtek. Klinikai szempontból fontos kérdés, hogy vajon ezek a betegek hasonlóképpen reagálnak-e a teriparatidra, mint azok, akik még sohasem részesültek antiporotikus kezelésben. Petefészekirtott patkányokon elvégzett preklinikai vizsgálatok alapján, a teriparatid számottevően gyarapítja a csonttömeget és fokozza a csontszilárdságot – függetlenül attól, hogy korábban milyen más kezeléseket alkalmaztak.

A szerzők az EUROFORS (European Study of Forsteo) adatait felhasználva megvizsgálták, hogy a 2 éven keresztül, nyílt vizsgálati körülmények között adagolt teriparatid miképpen befolyásolja a csontsűrűséget és a csontképződési markerek szintjeit osteoporosisban szenvedő, korábban legalább egy éven keresztül csontreszorpció-gátlóval kezelt nőbetegekben.

Betegek és módszerek

A nyílt, randomizált, prospektív EUROFORS vizsgálat 865 posztmenopauzás, előrehaladott osteoporosisban szenvedő nőbeteget, 2 éven keresztül értékelte a teriparatid kezelés különböző formáit. A vizsgálatot 10 európai ország 95 központjában bonyolították le. Ebben a közleményben 245, nyílt vizsgálati feltételek között 12-24 hónapon keresztül teriparatiddal kezelt, korábban legalább 12 hónapon keresztül csontreszorpció-gátlók valamelyikét szedő beteg adatait dolgozták fel. A vizsgálati populáció 55 éves vagy idősebb, legalább 2 éve posztmenopauzás nőbetegekből állt. Résztvételi feltétel volt a súlyos, idült, rokkantságot okozó betegségek hiánya, a normál kalcium, alkalikus foszfatáz és PTH szint; valamint a -2,5 SD-nél alacsonyabb BMD T-score a lumbális gerinc, combnyak vagy teljes csípő régióban.

A kórelőzményben a beteg bevonását megelőző 3 évben legalább egy, klinikai tünetekkel járó csigolya- vagy non-vertebrális törésnek kellett szerepelnie.

Az elemelhetőség érdekében a nőbetegeket a korábban szedett csontreszorpció-gátló alapján csoportosították: alendronát (n=107), rizedronát (n=59), etidronát (n=30) és nem-biszfosfonát típusú csontreszorpció-gátló (n=49) csoportokat képeztek. A lumbális csigolyák és a csípőtájék csontsűrűségét (BMD) 6, 12, 18 és 24 hónapos kezelés után határozták meg. Acsontképződés biokémiai markereit, a szérum kalcium, albumin, és alkalikus foszfatáz szintjeit a kezelés előtt, és a 6., 12., 18. és 24. havi vizitek alkalmával mérték.

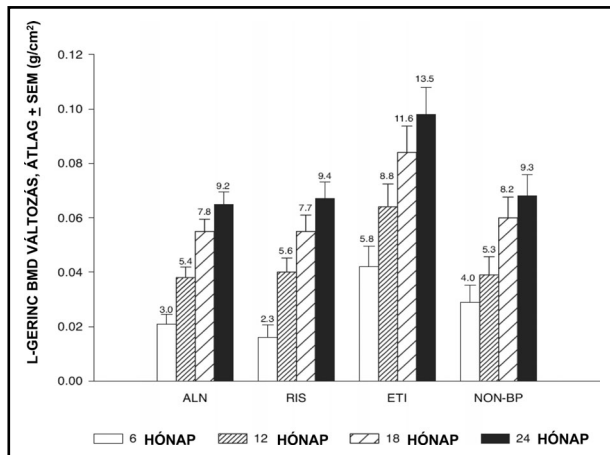
Mind a 245 beteget nyílt vizsgálati feltételek között 20 µg/nap teriparatiddal, továbbá 500 mg/nap elemi kalciummal és 400-800 NE/nap D-vitaminnal kezelték, legfeljebb 24 hónapon keresztül. Összesen 228 nőbeteget (93,1%) fejezte be a második, egyéves teriparatid kezelést is.

Eredmények

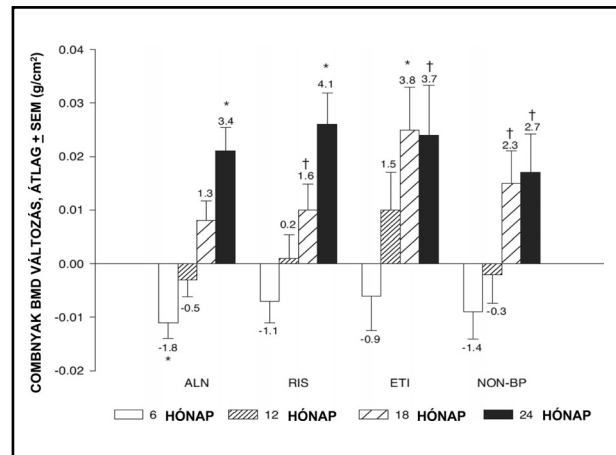
A résztvevők kezelés előtti jellemzői között nem volt lényeges különbség. Egyedül a csontképződés biokémiai markereinek teriparatid kezelés előtti szintjei különböztek az egyes csoportokban. Ez várható volt, hiszen a korábban szedett csontreszorpció-gátlók eltérő mértékben gátolták a csontanyagcserét, ami az alendronáttal, illetve rizedronáttal kezelt betegek csoportjaiban volt a legalacsonyabb és az etidronáttal kezeltékében a legmagasabb.

A lumbális csigolyák csontsűrűsége mindegyik csoportban és mindegyik mérési időpontban szignifikánsan nőtt. A lumbális csigolyák csontsűrűségének kezelés előtti értékhez képest mutatózó változása mindegyik ellenőrzés alkalmával hasonló mértékű volt a korábban különböző szerekkel kezelt csoportokban. (1. ábra)

A teljes csípő BMD 6 havi kezelés után csökkent, ennek mértéke a korábban alendronáttal, illetve rizedronáttal kezeltékben szignifikánsnak bizonyult. 24 havi kezelés után azonban mind a 4 csoportban szignifikáns volt a teljes csípőtájék régió csontsűrűségének gyarapodása és a csoportok között nem volt szignifikáns különbség. A combnyak csontsűrűsége 6 havi kezelés után mindegyik csoportban csökkent, bár ennek mértéke csak a korábban alendronátot szedő betegek körében volt szignifikáns. A



1. ábra. Az L-gyűrű korrigált átlagos BMD változásai a kiindulástól, 2 éves időtartamú teriparatid kezelés során, az előzetes kezelés szerint rétegezve. Csoporton belüli változások a kiindulástól: $P < 0,001$ mindegyik kezelési csoportban, minden időpontban; csoportok-közi összehasonlítás 6, 12, 18 hónap után: $P < 0,05$ ETI vs. ALN és ETI vs. RIS, valamint $P < 0,05$ ETI vs. NONBP 18 és 24 hónap után. A többi csoportok-közi összehasonlítás nem volt statisztikailag szignifikáns. Az oszlopok fölötti számok a kiindulástól számított százalékos változást jelzik. A hibavonalak az SE-re (Standard Error) vonatkoznak. *, $P < 0,001$ csoporton belüli változás a kiindulástól; †, $P < 0,05$ csoporton belüli változás a kiindulástól.



2. ábra. A combnyak korrigált átlagos BMD változásai a kiindulástól, 2 éves időtartamú teriparatid kezelés során, az előzetes kezelés szerint rétegezve. $P < 0,05$ ALN vs. ETI csoportok-közi összehasonlítás 18 hónap után. between-group comparisons at 18 months. A többi csoportok-közi összehasonlítás nem volt statisztikailag szignifikáns. Az oszlopok fölötti számok a kiindulástól számított százalékos változást jelzik. A hibavonalak az SE-re (Standard Error) vonatkoznak. *, $P < 0,001$ csoporton belüli változás a kiindulástól; †, $P < 0,05$ csoporton belüli változás a kiindulástól.

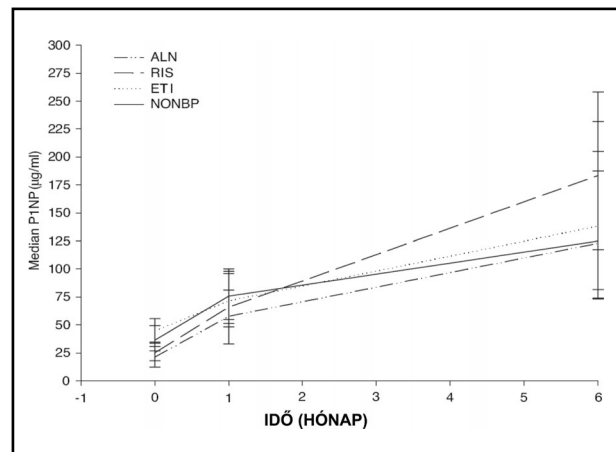
combnyak BMD 18, illetve 24 havi kezelés után mindegyik csoportban statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt, a kezelés előtti értékhez képest. (2. ábra)

A csontreszorpció-gátló kezelés időtartama, az abba-hagyása és a teriparatid terápia elkezdése között eltelt idő, továbbá a kezelés előtti BMD, valamint annak változása az idő függvényében a három értékelte csontvázrégió egyikében sem függött össze a csontsűrűség gyarapodásával.

Egyhónapos teriparatid kezelés után mindegyik csoportban statisztikailag szignifikáns volt a P1NP és a BSAP szintek emelkedése, a kezelés előtti értékekhez képest. Egyhónapos teriparatid kezelés után mind a négy csoportban szignifikánsan nőtt a csontképződés biokémiai markereinek szintje. (3. ábra)

A kezelés biztonságossága

A kezelés során jelentkező mellékhatások hasonlóak voltak az osteoporosis miatt korábban még nem kezelt és teriparatid terápiában részesülő osteoporoticus nöbetegekben észleltékhez. Hypercalcaemia 15 nöbetege (6,1%) alakult ki, gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Az 5 betegen (2,0%) kialakult hypercholesterinaemiát leszámítva nem észleltek rendellenességet a haematológiai vagy klinikai kémiai paraméterekben.



3. ábra. A serum P1NP csont-marker medián értékei az idő függvényében, az előző kezelés szerint rétegezve. A hibavonalak a 25-75% interkvartilis tartományra vonatkoznak. Csoporton belüli változás a kiindulástól: $P < 0,001$ minden időpontban, mindegyik alcsoportban. Csoportok közötti összehasonlítás: $P < 0,001$ ALN vs. ETI és ALN vs. NONBP, $P < 0,01$ RIS vs. ETI és RIS vs. NONBP, $P < 0,05$ ALN vs. RIS. 1 hónap után: $P < 0,001$ ALN vs. NONBP, $P < 0,01$ ALN vs. RIS, és $P < 0,05$ ALN vs. ETI. 6 hónap után: $P < 0,01$ ALN vs. RIS, és $P < 0,05$ NONBP vs. RIS. A többi összehasonlítás statisztikailag nem volt szignifikáns.

Megbeszélés

A BMD és a csontképződés biokémiai markereinek az EUROFORS vizsgálat során észlelt változásai alátá-

masztják azt az elképzelést, miszerint az előrehaladott osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nők teriparatid kezelésével még korábbi, hosszú távú csontreszorpció-gátló terápia után is kedvezően befolyásolható a csonttömeg és az osteoblastok működése. A csontreszorpció-gátlás időtartama, illetve a korábbi kezelés abbahagyása és a teriparatid terápia kezdete között eltelt látenecioid egyetlen csontvázrégióban sem befolyásolta a csontsűrűség gyarapodását. A lumbális gerincen észlelt hatás hasonló volt mindegyik, korábban más-más csontreszorpció-gátlóval kezelt csoportban, és mindegyik értékelés időpontjában.

Hathónapos teriparatid kezelés után az összes csoportban csökkent a teljes csípő és a combnyak csontsűrűsége. Ez a csökkenés azonban átmenetinek bizonyult, a teriparatid kezelés időtartamának növekedésével megszűnt, és a 18., illetve 24. hónapban már mindegyik csoportban statisztikailag szignifikáns volt a csontsűrűség növekedése a kezelés előtti értékhez képest, és az egyes csoportok között egyetlen értékelés alkalmával sem volt különbség.

Erről a múlt jellegűnek bizonyuló csökkenésről azt feltételezik, hogy a teriparatid kortikális csontállományra kifejtett hatásából ered. A csontanyagcsere korábbi, erőteljesebb gátlása után a nagymértékben mineralizálódott csontállomány lebontása a teriparatid kezelés első hónapjaiban átmeneti csontsűrűség-csökkenést eredményezhet, ám ez a kezelés későbbi szakaszában – az újdonszaporított csontállomány teljes mineralizálódásával – növekedésbe csap át. Ez a gyakorlatban is fontosnak bizonyulhat a teriparatiddal kezelt betegek kontrollvizsgálatainak ütemezése, továbbá BMD vizsgálati eredményeik értelmezése szempontjából. Ebben a betegcsoportban ugyanis célszerűbbnek bizonyulhat a kezelés engedélyezett időtartamának végén elvégezni az osteodenzitometriát.

A csontanyagcsere markerszintek abszolút emelkedése hasonló mértékű volt, függetlenül attól, hogy a betegek korábban részesültek-e kezelésben, vagy sem. Mind-egyik csoportban észlelték a P1NP és a BSAP kezelés

előtti értékekhez képest statisztikailag szignifikáns növekedését 1 havi teriparatid kezelés után – ez újabb bizonyíték amellet, hogy a teriparatid a korábbi csontreszorpció-gátló kezelés után aktiválja az a súlyos osteoporosisban szenvedő nőbetegek osteoblastjait. A csontképződési markerek szintje a korábbi kezeléstől és az annak abbahagyása óta eltelt idő hosszától függően változtak. A teriparatid hatását kezdetben gyengíti a korábbi, hatékony, biszfoszfonátokkal végzett kezelés, ám ezt a hosszabb időtartamú teriparatid terápia hatása áttöri.

A mellékhatások hasonlóak voltak a Fracture Prevention Trial betegein észleltekhöz, a vizsgálat résztvevőinek 6,1%-án alakult ki hypercalcaemia, aminek a gyakoriságát tekintve nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Egyetlen beteg sem maradt ki a vizsgálatból hypercalcaemia jelentkezése miatt.

Ebben a tanulmányban a csonttöréseket nem dolgozták fel, azonban a Fracture Prevention Trial adatai amellet szólnak, hogy a teriparatid kezelés során a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől függetlenül csökken a csonttörések relatív kockázata.

Következtetések

Teriparatid kezelés hatására gyarapodik az előrehaladott osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás nők csontsűrűsége és emelkedik a csontképződés biokémiai markereinek szintje. Ennek a tanulmánynak az eredményei bizonyítják, hogy a teriparatid hosszú távú csontreszorpció-gátló kezelés után is serkenti a csontképződést, növeli a csontképződés markereinek szintjét és növeli a csontsűrűséget. Az észlelt mellékhatások és a hypercalcaemia gyakorisága alig különbözött a korábban kezeletlen betegeken megfigyelttől. A teriparatid tehát hatásos terápiás alternatívaként alkalmazható súlyos osteoporosisban szenvedő nők kezelésére, a korábbi csontreszorpció-gátló kezelés után – a hosszú távú alendronát és rizedronát terápiát is beleértve.