

Az antireszorptív kezelések vertebrális törésekre gyakorolt hatása csak a biszfoszfonátok esetében párosul a non-vertebrális csonttörések megelőzésével

P. D. Delmas, Bone 2002; 30: 14-17.

Az osteoporosis kezelésének célja a csonttörések gyakoriságának csökkentése. A fracturák gyakoriságának alakulása a klinikai vizsgálatoknak is elsődleges végpontja.

Az idős korú nők számára különösen előnyös kalcium- és D-vitamin pótláson kívül több más gyógyszeres csoport használatos a postmenopauzás osteoporosis kezelésére. Egy, a klinikai eredményeket összegező szakbizottság új keletű állásfoglalása szerint a HRT mérsékli az osteoporoticus csonttörések kockázatát, ám ez a védelem csak a kezelés időtartamára szól.

A többi csontreszorpció-gátló gyógyszer, vagyis a biszfoszfonátok (alendronát és risedronát) és a szelektív oestrogen-receptor modulátor raloxifen hatékonyságát nagyszabású, placebokontrollos, a csonttörés bekövetkezéséig elsődleges végpontként kitűzött klinikai vizsgálatok eredményei bizonyítják. Mindkét biszfoszfonát a posztmenopauzás osteoporotikus nők körében 30–50%-kal csökkentette a vertebrális és a non-vertebrális csonttörések gyakoriságát egyaránt.

A raloxifen ugyanakkor csak a vertebrális törések gyakoriságában okozott szignifikáns csökkenést, míg a non-vertebrális törések kockázatát nem befolyásolta.

Egy, a közelmúltban elvégzett placebokontrollos vizsgálat eredményei az intranasalis adott calcitoninra vonatkozóan mutatták ki ugyanezt, jóllehet ezeknek az eredményeknek az értékelhetőségét módszertani hiányosságok korlátozzák.

A biszfoszfonátok és a raloxifen non-vertebrális csonttörések gyakoriságára kifejtett hatásában mutatkozó, rejtélyes különbség értelmezésére különböző elméletek születtek.

A csigolyatörést elszenvedett nőknél elvégzett klinikai vizsgálatok statisztikai ereje nem feltétlenül elegendő a csípőtáji törések csökkenő gyakoriságának kimutatásához

Lehetséges, hogy az elsődleges végpontként az újonnan bekövetkező csigolyatörést kitűző vizsgálatok statisztikai ereje túlságosan alacsony volt ahhoz, hogy kimutassák a kezelés csípőtáji törésekre kifejtett hatásait.

E vizsgálatok résztvevőinek zöme csigolyatörést már korábban is elszenvedett nők közül került ki, akiket kétségtelenül fokozottan fenyeget az újabb csigolyatörések kockázata – ám ez más csonttörésekre nem feltétlenül igaz. Többségük hatvanas éveinek vége felé jár, márpedig ebben a korcsoportban még alacsony a csípőtáji csonttörések gyakorisága. A csigolyatörések gyakoriságát kétségtelenül csökkentő gyógyszerek csípőtáji csonttörések

részek kockázatát mérséklő hatását feltehetően azért nem sikerül kimutatni, mert a vizsgálat – felépítése miatt – nem rendelkezik az ehhez szükséges statisztikai erővel. Ily módon, a kezelés hatástalanságát csak abban az esetben lehet véglegesen kimondani, ha a csípőtáji törések gyakoriságát tűzték ki a vizsgálat elsődleges végpontjaként. Mindazonáltal, ez az elmélet nem ad választ minden feltárt különbségre. Bizonyos adatok szerint a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések meghatározó tényezői eltérőek, és ez abban is megmutatkozik, hogy a csontreszorpció-gátló gyógyszerek különböző mértékben csökkentik a csigolya-, illetve a csípőtáji csonttörések gyakoriságát.

Az extraskeletális rizikótényezők szerepe a non-vertebrális csonttörések esetében fontosabb, mint a csigolyatörések esetében

A non-vertebrális törések gyakorisága feltehetően sokkal nagyobb mértékben függ az extraskeletális rizikófaktoroktól (például az eséshajlamtól), mint a csigolyatörésektől. Ez a különbség akár a csontreszorpció-gátló gyógyszerek perifériás csonttörések megelőzésében mutatkozó, csekélyebb hatékonyságát is indokolhatja. A csigolyatörések zöme döntően a csonttömeg csökkenése és a csontszerkezet romlása miatt következik be. Ezzel szemben, a non-vertebrális csonttörések egyéb rizikófaktorai az életkor előrehaladtával egyre fontosabbakká válnak. E rizikófaktorok (például az általános elesettség, a neuromusculáris működések hanyatlása, valamint a látásromlás) az elesés valószínűségét növelve fokozzák a csonttörés kockázatát.

A csontreszorpció-gátló szerek csupán a kockázatnak a csontszövet csökkenő szilárdságával összefüggő összetevőjére hatnak kedvezően, ezért várhatóan a nonvertebrális törésekre gyakorolt hatásuk nagyobb mértékben függ a csontsűrűségtől, mint a vertebrális törésekre gyakorolt hatásuk. Normális vagy mérsékelt csökkenés BMD esetén a non-vertebrális törések gyakoriságának kisebb mértékben kell csökkennie, mint előrehaladott osteoporosisban, hiszen a törés bekövetkezésében arányosan nagyobb a trauma kóroki szerepe.

A hormonpótló kezeléssel, illetve alendronát és risedronát adásával szerzett tapasztalatok valóban amellyel szólnak, hogy a csontreszorpció-gátló gyógyszerek a csigolyatörések gyakoriságát a non-vertebrális fracturáknál hatékonyabban csökkentik, mert az utóbbiak bekövetkezésében sokkal nagyobb a csontszövet mechanikai szilárdságától független rizikófaktorok szerepe.

A non-vertebrális törések gyakoriságának csökkentéséhez hatékonyabb csontreszorpció-gátló szerek szükségesek

A leghatékonyabb csontreszorpció gátlóktól (amelyek a legnagyobb mértékben gátolják az osteoclastok aktivitását) várható a leginkább, hogy csökkentsék a non-vertebrális törések gyakoriságát. Valóban ez a helyzet. A csontreszorpció vizeletben kimutatható markereinek szintjét a korszerű biszfoszfonátok (például alendronát) csökkentik a legerőteljesebben, és ezek a szerek növelik a legnagyobb mértékben a csigolyák és a csípőtáji régió csontsűrűségét. Bármely, a csontreszorpció markereinek szintjét adott mértékben csökkentő szerrel végzett kezelés a csípőtájékhöz képest szignifikánsan nagyobb mértékben növeli a csigolyák csontsűrűségét. Az utóbbi zömmel trabekuláris csontállományból épül fel, míg a csípőtáji régióban és még inkább a csuklónál a kortikális állomány dominál. A trabekuláris csontállomány anyagcseréjének üteme gyorsabb, ezért hamarabb és erőteljesebben reagál a csontreszorpció gátló kezelés hatásaira.

Nevitt és munkatársai 15 placebokontrollos vizsgálaton alapuló regressziós modelljében tíz klinikai vizsgálat számolt be arról, hogy az aktív szerrel kezelt betegcsoportban legalább 40%-kal csökkent a csigolyatörések száma, melyből a non-vertebrális törések kockázatának átlagosan 24%-os csökkenését lehetne a modell alapján megjósolni. A valóság azonban valószínűleg nem ilyen egyszerű, ugyanis a csigolyatörésekre kifejtett hatás alapján kevéssé lehetett előre felmérni a non-vertebrális törések várható csökkenését.

A csontreszorpció gátló kezelés csonttörések gyakoriságát mérséklő hatása gyógyszerenként és a kortikális csontállomány állapotától függően változhat

A csontreszorpció-gátló szerek csonttörések gyakoriságát mérséklő hatására csupán részben – vagy egyáltalán nem – ad magyarázatot a csontmátrix sűrűségének növekedése. A raloxifen (és az intranasalisan adott calcitonin) alig növelik a csontsűrűséget, ám ennek ellenére csökkentik a csigolyatörések gyakoriságát. Ez a megfigyelés további, ezidáig kevéssé feltárt mechanizmusok szerepére utal. Feltételezik, hogy a csontreszorpció-gátlók a csontszövet szerkezeti átépülésének gátlásával előzik meg a csigolyatörések bekövetkezését. Bár a trabekuláris csontállomány mennyisége még a leghatékonyabb biszfoszfonátok hatására is csak elenyésző mértékben gyarapodik, az osteoclastok működésének gátlása mérsékelheti a trabekulák osteoporosisra jellemző perforációját és a trabekulaszerkezet feltöredezését. A csontreszorpció-gátlók ugyanakkor csökkenthetik a kortikális állomány porozitását, az endosteális csontanyagcsere ütemét és mindez a kortiká-

lis állomány vastagodását eredményezheti. Minden kortikális szerkezetű csontállományban a csontforgalom csökkenése bizonyára a csontátépítő egységek átlagos mineralizációs fokának növekedését eredményezi, de ezt mindaddig csak az alendronát esetében igazolták. Továbbra sem ismert, hogy az ásványianyag-sűrűség növekedése – a csontszerkezet sajátosságaitól függetlenül is – fokozza-e a csont szilárdságát, vagy sem.

A különféle gyógyszerek sejtszinten érvényesülő hatásai jelenleg is kutatás tárgyát képezik. Emellett hatékonyságaik a csontváz teherviselő, és nem-teherviselő régióiban is eltérő lehet.

Összefoglalás

A placebokontrollos vizsgálatok eredményei alapján ítélve a jelenleg alkalmazott csontreszorpció-gátlók eltérő mértékben csökkentik a csigolyatörések és a non-vertebrális fracturák gyakoriságát. A csontreszorpció-gátlók zöme csökkenti a csigolyatörések gyakoriságát, a non-vertebrális fracturák ellen ugyanakkor nem mindegyikük, illetve csak korlátozott mértékben nyújtanak védelmet.

A non-vertebrális csonttörések jó részben a kiváltó traumával függenek össze, illetve azzal, hogy a csont miként reagál a traumára. Ez különösen igaz azokra a nőkre, akiknek a csontsűrűsége csak mérsékelten csökkent, és magyarázatot ad arra, hogy az antireszorptív gyógyszerek miért csökkentik a non-vertebrális törések gyakoriságát kisebb mértékben, mint a csigolyatöréseket, illetve, hogy a potens reszorpciógátló szerek miért bizonyulnak nagyobb eséllyel hatásosnak, mint a csontreszorpció gyengé inhibitorai.

Bármely szer csigolyatörések gyakoriságára kifejtett hatása alapján nem ítéltető meg a non-vertebrális csonttörések ellen biztosított védelem mértéke. A csigolyákon és a csípőtáji régióban egyaránt értékelni szükséges az új szerek csonttörés kockázatát mérséklő hatékonyságát. Az alkalmazási előírásokban egyértelműen jelezni kell, hogy a készítmény melyik régióban bizonyult hatékonynak. A csípőtáji csonttörés népegészségügyi jelentőségét szem előtt tartva elegendően nagy statisztikai erejű klinikai vizsgálattal, bizonyított osteoporosisban szenvedő betegeken szükséges értékelni az osteoporosis gyógymódjainak hatékonyságát a csípőtáji csonttörések gyakoriságának csökkentésében – ily módon kiküszöbölhető az extraskeletális rizikófaktorok torzító hatása. További kutatásokkal kell feltárni, hogy a csontreszorpció-gátlók milyen mechanizmusok révén fokozzák a csontozat szilárdságát a csontváz különböző régióiban. Ennek érdekében kísérletes és klinikai vizsgálatokat, illetve a csontváz különböző régióinak tökéletesebb ábrázolása érdekében a jelenleginél fejlettebb képalkotó eljárásokat is latba kell vetni.

Forgács Sándor dr.