

A csigolyák csontsűrűségének növekedése és a csigolyatörések kockázatának csökkenése csontreszorpció-gátló gyógyszerek alkalmazása során

S. Cummings, D. Karpf, F. Harris, H. Genant és mtsai Am J Med 2002.112.281-289.

Több randomizált klinikai vizsgálat során észlelték, hogy a csontreszorpciót gátló gyógyszerek hatására nő a csontsűrűség és csökken a töréskockázat. Ily módon a BMD változásának mérése döntő jelentőségűvé vált a csonttörések kockázatának mérséklésére szánt gyógyszerek hatékonyságának értékelésében. Úgy tűnik azonban, hogy ezek a szerek a csontsűrűsége kifejtett hatásuk alapján várhatóanál nagyobb mértékben csökkentik a töréskockázatot. Ebből kiindulva egyes szerzők feltételezik, hogy a csontreszorpciót gátló szerek töréskockázatot mérséklő hatásában egyéb mechanizmusok is közrejátszanak.

A szerzők 12, csontreszorpciót gátló szerek hatékonyságát vak feltételek között értékelő randomizált klinikai vizsgálat eredményein végeztek meta-analízist – a csigolya-BMD aktív szerrel, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokban észlelt változása és a töréskockázat csökkenése közötti összefüggést tanulmányozták. Ezen kívül, egy, az alendronát hatékonyságát értékelő vizsgálat adatai alapján felbecsülték, hogy a töréskockázat csökkenésének mekkora hányadát eredményezheti a csigolyák ásványi anyag sűrűségének növekedése.

Kétféle stratégiát követve tanulmányozták a csontsűrűség és a töréskockázat összefüggését. Az összes, csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, szakirodalomban publikált vizsgálat eredményei alapján értékelték, hogy a BMD észlelt növekedése mennyire pontosan jelzi előre a vizsgálat végeredményét. Azt, hogy a töréskockázat csökkenésében mekkora az egyes betegeken mért BMD-értékek növekedésének a szerepe, a FIT (Fracture Intervention Trial) vizsgálatban részt vett betegek adatain elemezték.

Azokat a vizsgálatokat tekintették elemzésre alkalmasoknak, amelyek szerzői közölték a csigolyák kezelés befejezésekor mért ásványi anyag sűrűségét, illetve a kezelés ideje alatt bekövetkezett (röntgenfelvételek értékelésével kórismézett) csigolyatörések gyakoriságát. A szekunder (például hosszan tartó corticosteroid kezelés okozta) osteoporosisban szenvedő nőkön végzett vizsgálatokat nem vették figyelembe. Azokat a vizsgálatokat sem értékelték, amelyekben terápiás csoportonként ötnél kevesebb csigolyatörést regisztráltak.

A FIT placebo-csoportjának csigolyatörést elszenvedett tagjainak adatait felhasználva azt mérték fel, hogy a csonttömeg mekkora növekedése jelzi előre a csigolyatörés kockázat csökkenését. Kiderült, hogy a kezelés előtti csigolya-BMD minden 0,1 g/cm²-nyi csökkenése a töréskockázat 1,5-szörös fokozódásával (illetve a csigolyák ásványi anyag tartalmának 8 g/cm²-nyi csökkenése a kockázatot 1,84-szeres fokozódásával) járt együtt. Ennek el-

lenőrzése érdekében a SOF (Study of Osteoporotic Fractures) adatait is elemezték. Ennek a vizsgálatot 65 éves vagy idősebb nőkön, a csontsűrűsége tekintet nélkül elvégzett vizsgálatnak az eredményei rendkívül jól egyeztek: a csigolya-BMD 0,1 g/cm²-nyi csökkenése esetén 1,53-szorosára fokozódott a csigolyatörés kockázata.

A csontreszorpció-gátlók hatásait értékelő vizsgálatok meta-analízise. 21 404 nőbetegen elvégzett randomizált vizsgálat felelt meg az elemzés alá vonhatóság feltételeinek. Ezek a vizsgálatok az alendronát (n=3), a calcitonin (n=2), az etidronát (n=2), a tiludronát (n=1), a risedronát (n=2), az oestradiol (n=1) és a raloxifen (n=1) hatásait értékelték.

A kezelés ideje alatt a BMD növekedésével párhuzamosan csökkent a csigolyatörés kockázata. A csigolya-BMD 1%-os növekedése esetén 0,03-dal csökkent a csigolyatörés relatív kockázata. A töréskockázat csontreszorpció-gátló (a csontsűrűség 0-10%-os növekedését eredményező) kezeléssel elért csökkenésének mértéke nagyobb volt a csigolya-BMD növekedése alapján várhatóanál. Az alkalmazott modell szerint például a BMD-növekedést alapul véve a csontreszorpció gátlásával a csigolyatörés 20%-os csökkenése érhető el – valójában azonban 45%-kal csökkent a töréskockázat.

A FIT adatainak elemzése. A FIT csigolyatöréseket tanulmányozó ágában az 1 éves alendronát-kezelés hatására 3,9%-kal nagyobb mértékben nőtt a csigolya-BMD, mint a placebo-csoportban. A 3 éves vizsgálat végére az alendronát-csoportban 47%-kal csökkent a töréskockázat. A csigolya-BMD növekedése a töréskockázat alendronát-kezeléssel elért csökkenésének 16%-áért (95%CI: 11-27%) felelős.

Megbeszélés

Az elemzések eredményei azt tükrözik, hogy a csigolya BMD DEXA-val mért növekedése csupán részben felelős a csigolyatörés kockázatának mérséklődéséért. A csigolya-BMD minden 1%-nyi növekedése esetén 0,03-dal csökken a csigolyatörés relatív kockázata. Ennek megfelelően, ha valamely gyógyszer 4%-kal, míg egy másik 5%-kal növeli a csigolya-BMD-t, az utóbbi gyógyszerrel végzett kezelés után érvényesülő relatív kockázat 0,03-dal alacsonyabb, az előbbi alkalmazásához tartozónál. Mindazonáltal, a csontreszorpciót gátló szerekkel végzett kezelés eredményeként a csigolyatörések kockázata sokkal nagyobb mértékben csökken, mint azt a csontsűrűség növekedése alapján várhatnánk.

Ezen összefüggések alapján felmérhető, hogy egy csontreszorpciót gátló szer milyen mértékben csökkenti a csigolyatörés kockázatát. Ha például valamely gyógyszer hatására a csigolya-BMD a kontroll csoportban észleltnél 5%-kal nagyobb mértékben nőtt, akkor a töréskockázat 41%-os csökkenésére lehet számítani. A csigolya-BMD 5%-os növekedése esetén 0,85 a várható relatív kockázat. A töréskockázat csökkenésének várt és a tényleges mértéke közötti összefüggés alapján a csigolyatörés relatív kockázata 0,60, illetve a tényleges kockázatsökkenés 40%-os. Ezeket a becült értékeket azonban körültekintően kell értelmezni. Bár az elemzett vizsgálatokat nagy létszámú betegpopuláción végezték, meglehetősen szélesek a becült értékek megbízhatósági intervallumai.

A csontreszorpció csökkenése nagyobb mértékben fokozhatja a csontszövet szilárdságát, mint azt a csontsűrűség növekedése alapján várhatnánk. A csontra ható mechanikai terhelés a reszorpciós zónákban összpontosul és emiatt microfracturák keletkeznek. A vékony csontgerendák és a trabeculáris állomány feltöredezése miatt a csontsűrűség csökkenése alapján előre jelezhetőnél nagyobb mértékben gyengül a csont. Ennek megfelelően, a csontreszorpció visszaszorításával a BMD és a töréskockázat között felismert összefüggésből következően nagyobb mértékben fokozható a csontok szilárdsága.

DEXA módszerrel a csigolyatestek kétdimenziós vetülete alapján határozzuk meg a csontszövet ásványi anyag sűrűségét. A mért érték a csigolyák hátsó képleteinek, az intervertebrális ízületeknek, sőt az aortafal mészlerakódásainak ásványi anyag tartalmát is tükrözi. Háromdimenziós képalkotó eljárással (például kvantitatív computertomográfiával – qCT) pontosabban mérhető a trabeculáris állomány csontsűrűsége. A gyógyszeres kezelésnek a csonttörés kockázatára kifejtett hatásait értékelő klinikai vizsgálatok során érdemes lenne qCT-val monitorozni a csigolyák állapotát.

A csontsűrűség mérésének pontatlansága feltehetően gyengíti az ásványi anyag sűrűség növekedése és a töréskockázat csökkenése között felfedezni vélt összefüggést. A csont ásványi anyag tartalmának növekedésekor kismértékben megnő a csontfelület is. Ennek következtében az osteodenzitometria valójában a ténylegesnél kisebb csontsűrűség-növekedést mutat. Az említett hatások azonban túlságosan csekélyek ahhoz, hogy magyarázatot adhatnának a csontsűrűség növekedésének és a töréskockázat csökkenésének mértéke között észlelt tetemes különbségre. In vitro mérések eredményei amellest szólnak, hogy a csontsűrűség növekedésével exponenciálisan fokozódik a csont mechanikai szilárdsága.

A csontsűrűség és az extravertebrális csonttörések kockázatának változásaira is vannak adatok. Például rendkívül alacsony femur-BMD esetén az alendronát-kezelés 36%-kal, míg kevésbé alacsony csontsűrűség esetén egyáltalán nem csökkentette az extravertebrális csonttörés kockázatát.

Az értékelt vizsgálatok többségében a kezelt és a kontroll csoportok tagjai kalciumot és D-vitamint is kaptak, ezért a megállapítások a kalcium és D-vitamin adásával kombinált csontreszorpció-gátló kezelésre vonatkoztathatók.

Az elemzés alá vont vizsgálatok időtartama 5 évnél rövidebb volt. A kezelés csontreszorpciót gátló hatása néhány héten belül tetőzik és az első években viszonylag jelentős mértékben befolyásolhatja a csonttörés kockázatát. A csontsűrűség növekedése hosszabb időt vesz igénybe. Ezt szem előtt tartva a BMD a kezelés hosszú távú hatásainak meghatározójaként bizonyulhat fontosabbnak.

Meta-analízis eredményei azt tükrözik, hogy a BMD növekedésének 50%-nál kisebb a részesedése a csigolyatörés kockázatának csökkenésében. Az osteodenzitometria alábecsülheti a gyógyszeres kezelésnek a csigolyatest mechanikai szilárdságára kifejtett hatásait. Mindazonáltal, a denzitometria ezen technikai korlátai nem adnak teljes körű magyarázatot a csontsűrűség növekedésének és a töréskockázat csökkenésének mértéke között fennálló tetemes különbségre, további mechanizmusok befolyása is nagy jelentőségű.

Összefoglalás

A szerzők azt kívánták felbecsülni, hogy mekkora a csonttömeg növekedésének a szerepe a csigolyatörés kockázatának randomizált, csontreszorpciót gátló szerek hatásait osteoporoticus betegeken értékelő vizsgálatok során kimutatott csökkenésében.

Tizenkét, módszeres irodalomkutatással azonosított vizsgálat adatain végeztek meta-analízist a csigolyák ásványi anyag sűrűségének növekedése és a csigolyatörés kockázatának csökkenése között kimutatott összefüggés jellemzése érdekében. Logisztikus modellek segítségével becsülték, hogy a csigolyatörés kockázat FIT (Fracture Intervention Trial) alendronáttal kezelt résztvevőin megfigyelt csökkenésének mekkora hányada származhatott a csontsűrűség növekedéséből.

A 12 vizsgálat eredményei alapján a csigolyák BMD-értékének 1%-os növekedése esetén 0,03-mal (95%-os megbízhatósági intervallum: 0,02-0,05) csökkent a csigolyatörés relatív kockázata (RR). A kockázatsökkenés mértéke meghaladta a csontsűrűség növekedése alapján várható mértéket. A statisztikai modell szerint például a kezelésnek 20%-kal (RR=0,80) kellett volna mérsékelnie a kockázatot, ám a valóságban az kb. 45%-kal csökkent (RR=0,55). A FIT során a csigolyák csontsűrűségének alendronát-kezeléssel elért növekedése a töréskockázat csökkenésének csupán 16%-ára adott magyarázatot.

Következtetés: a csigolyák csontsűrűségének csontreszorpciót gátló szerekkel elért növekedése előre kiszámítható mértékben csökkenti a csigolyatörés kockázatát, ám ez a kockázatsökkenés csupán csekély hányadért felelős.

Forgács Sándor dr.