

Osteoporotikus férfiak kezelése alfakalcidollal: 2 év időtartamú tanulmány 214 betegen

Ringe J. D., Farahmand P., Schacht E. *Rheumatol. Int.* 2013. 33. 637–43

Az osteoporosisal összefüggő csonttörések a férfinépes-ségben is fontos népegészségügyi gondot okoznak. Napjainkban a teljes osteoporotikus betegpopuláció mintegy 20%-a férfi. Ez a hányad várhatóan nőni fog.

Osteoporotikus csonttörések leggyakrabban a csípőtá-jékon, a csigolyákon, és a csuklón következnek be. Ezeknek a töréseknek az előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával nő, mind a nők, mind a férfiak esetében. A csigolyatörések következményei (többek között testmagasság-csökkenés, hátfájdalom, gerinc deformitás, és rokkantság) súlyosak lehetnek. A csípőtáji törés általában műtétet igényel és megfoszthatja a beteget független életvitelétől. Jóllehet 2-3-szor több nő szenved el csípőtáji törést, mint férfi, a 75 évesnél idősebb csípő-táji törött férfiak egy éves halálozása meghaladja a nőké-t (20,7% vs. 7,5%).

Az életmód megváltoztatása mellett, a gyógyszeres kezelés a fragilitásos csonttörések visszaszorításának kulcsa. Míg a posztmenopauzás osteoporosis kezelésére számos különböző gyógymód választható, jelenleg csak ezek egy része engedélyezett férfiak osteoporosisának kezelésére. Ezek a gyógyszerek vagy a csontreszorpció csökkentése, vagy a csontképződés serkentése révén növelik a csontszilárdságot. Az osteoporosis megelőzésé-re és kezelésére mindkét nem számára engedélyezett alfakalcidol kettős mechanizmussal, a csontanyagcserére hatva és az izomerő fokozásával csökkenti a töréskocká-zatot. Ez a tanulmány azt a kérdést hivatott megválaszol-ni, hogy vajon az alfakalcidol + kalcium is hatásosnak bizonyul-e a kizárólag férfiakból álló, osteoporotikus betegpopulációban, és ennél fogva felülmúlja-e a natív D-vitamin + kalcium kombinációt?

Betegek és módszerek

Nyílt elrendezésű, prospektív, egyetlen vizsgálóhelyen lebonyolított, kontrollós, 24 hónap időtartamú vizsgálá-tot végeztek, a megfigyelők számára vak feltételek bizto-sításával. A tanulmányban részt vett betegek többségét korábbi, a rizedronátot férfiakon kialakult osteoporosisban értékelő vizsgálat kontroll csoportjából (n=158) vették át. Ez a kontroll populáció két, eltérő alcsoportból tevő-dött össze. Nevezetesen, a csigolyatörést már elszenv-ezett kontrollokat napi 1 µg alfakalcidol és 500 mg kal-cium kombinációjával kezelték („A” csoport), míg a csigolyatöréstől mentesek napi 1000 NE D-vitamint és 1000 mg kalciumot kaptak („B” csoport). Etikai szem-pontból ez a besorolás azon a föltevésen alapult, hogy nagy kockázatú, csigolyatörést már elszenvedett betegek esetében az alfakalcidol alighanem hatásosabban előzi meg az újabb csonttöréseket.

A vizsgálati tervet változtatlanul hagyva, a férfiakból álló betegkohorszot 56 fővel – nevezetesen 28 csigolya-törést már elszenvedett és 28 csigolyatörés-mentes beteg-gel – egészítették ki (a teljes létszám ennél fogva n=214). Ezáltal, két, a vizsgálat kezdetekor eltérő töréskockázatú csoportot hasonlítottak össze. A korábbi („prevalens”) csigolyatörések megléte és a csontszövet kisebb ásványi anyag sűrűsége (BMD) miatt az „A” csoportban nagyobb volt az új („incidens”) csigolyatörések kockázata. A vizs-gálatban 45-75 éves, primer, vagy szekunder osteo-porosisban szenvedő, csigolyatörést már elszenvedett/ még el nem szenvedett férfiak vehettek részt, ha BMD T-pontszámuk a lumbális csigolyákon mérve $\leq 2,5$, és a teljes csípőtáji régióban $\leq 2,0$ volt.

A vizsgálat elsődleges végpontjai a csigolyák BMD értékének 12, illetve 24 hónap alatt bekövetkezett változá-sa volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: az újabb elesést, új csigolya-, vagy non-vertebrális törést elszenvedett betegek száma, valamint a hátfájdalom-pont-szám átlagos változása. Monitorozták a nemkívánatos eseményeket, továbbá fizikális és laboratóriumi vizsgálá-tokat végeztek. A BMD-t DEXA-van mérték. Az osteo-denzitometriát minden esetben ugyanaz a vizsgáló végez-te. Az új csigolyatörések kimutatása céljából a röntgenfel-vételeket egy tapasztalt, a betegek terápiás besorolását nem ismerő radiológus értékelte. A hátfájdalom erősségét a fájdalomintenzitás négy fokozatával jellemezték (0 = fájdalommentesség, 1 = enyhe fájdalom, 2 = közepesen erős fájdalom, 3 = súlyos fájdalom).

Eredmények

Kiindulási jellemzők. Az „A” csoport alfakalcidollal kezelt betegeinek csigolyákon mért BMD értékeinek átlaga szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a „B” cso-portban. Ezek a betegek korábban már elszenvedtek csi-golyatörést és ebből adódóan a testmagasságuk is nagyobb mértékben csökkent. Ennek megfelelően, ezekre a bete-gekre jellemző volt az élteesebb kor, a nagyobb számú non-vertebrális törés, az elesések nagyobb gyakorisága, és az alacsonyabb kreatinin-clearance (CrCl).

Hatásosság. Elsődleges végpontok. Két éves alfa-kalcidol kezelés után szignifikánsan nőtt a csontsűrűség: a lumbális csigolyák esetében átlagosan 3,2%-kal, a hát-csigolyák esetében 1,9%-kal. A D-vitamin kezelés hatá-sára bekövetkezett változások nem voltak szignifikánsak: a lumbális csigolyáknál +0,8%-os gyarapodást, a hátsi-golyáknál 0,9%-os csökkenést észleltek. Ily módon, az „A” és a „B” csoportokban bekövetkezett változás tekin-tetében a különbség erősen szignifikáns volt ($p < 0,001$), mind az első, mind a második év után.

Hatásosság. Másodlagos végpontok. A korábbi elesések beteg-évre vetített számának átlaga nem különbözött: az „A” csoportban 0,24, a „B” csoportban 0,21 volt. Ez a szám az alfafalcidollal kezelt résztvevők esetében 0,09-re csökkent, és ez szignifikánsan kisebb a D-vitamint szedő betegek 0,18-as átlagánál ($p=0,04$).

Az alfafalcidollal kezelt betegek esetében új csigolya-, illetve non-vertebrális törések egyaránt szignifikánsan ritkábban fordultak elő. Két éves kezelés után az „A” csoportban 12 beteg szenvedett el új csigolya-, és 17 új non-vertebrális törést, míg a „B” csoportban 23, illetve 33 beteg (csigolyatörések: $p=0,035$; non-vertebrális törések: $p=0,041$). A hátfájdalom pontszám átlagértéke mind a két csoportban csökkent a vizsgálat során: 24 hónap alatt az „A” csoportban a kezdeti 2,4-ről 0,8-ra, a „B” csoportban 1,6-ről 1,1-re. A D-vitamin nem befolyásolta számottevően a hátfájdalmat.

Veseműködés és nemkívánatos események. A vizsgálat ideje alatt alkalmazott kezelés során egyik csoportban sem következett be nemkívánatos eseményként a veseműködés számottevő hanyatlása. A <60 ml/perc Cr_{Cl} esetén az alfafalcidol kezelés főlénye elsősorban az elesés miatt bekövetkező non-vertebrális csonttörések visszaszorulásának köszönhető, ugyanis az alfafalcidol hatása a veseműködés állapotától függetlenül érvényesül. Az alfafalcidol alacsony, vagy magas Cr_{Cl} esetén egyaránt hatásos, mivel a non-vertebrális csonttörések előfordulási gyakorisága nem különbözött lényegesen az alcsoportok között (18,2% vs. 24,3%). Az alfafalcidol hatása tehát valóban független a kreatinin-clearance-től.

Súlyos nemkívánatos események (SAE) nem fordultak elő; az enyhe-közepes AE-k összesített száma nem különbözött a kétféle kezelés során (az „A” csoportban 58, a „B” csoportban 63 AE-t jegyeztek fel).

Megbeszélés

Ez a tanulmány elsőként hasonlította össze az aktív D-hormon előanyag kalcidol és a nem aktivált, natív D-vitamin (kolekalciferol) hatásosságát kizárólag osteoporotikus férfiakból álló betegpopulációban. A lumbális csigolyák és a teljes csípőtáji régió csontsűrűségének 12., illetve 24. hónapban észlelt, átlagos gyarapódása szignifikánsan nagyobb volt napi 1 μ g alfafalcidol és 500 mg kalcium hatására, mint napi 1000 NE kolekalciferol és 1000 mg kalcium alkalmazásakor. A 24. hónapban, az alfafalcidol főlénye a D-vitaminnal szemben 2,4% volt a lumbális csigolyák és 2,8% a hátcsigolyák csontsűrűségének gyarapítása terén (mindkettőre vonatkozóan $p<0,001$).

Posztmenopauzás osteoporosisban kimutatták (kalci-tonint értékelő PROOF study, a raloxifennel elvégzett MORE vizsgálat rizedronátot alkalmazó VERT-MIN tanulmány), hogy a csontsűrűség növekedésében és a törésgyakoriság csökkenésében jelentős különbségek mutatkoznak az eltérő hatásmechanizmusú antiporotikus gyógyszerek között. Megjegyzendő, hogy a hivatkozott

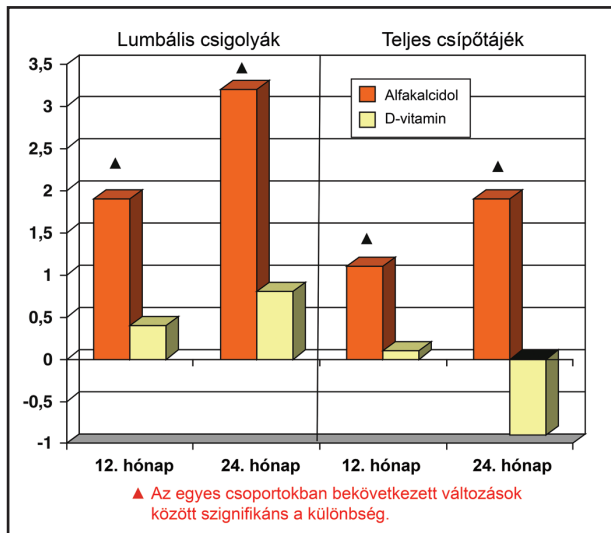
tanulmányokban különböző adagolásban D-vitamint és kalciumot alkalmaztak „placebo” kezelésként. Az előbb említett gyógyszerek egyike sem befolyásolta a non-vertebrális csonttöréseket – vagy csak igen kevésbé hatott azokra. Ezzel szemben ebben a férfiakon elvégzett vizsgálatban ennek a töréstípusnak a gyakorisága is azonos mértékben, 48%-kal mérséklődött.

A BMD csupán egy a csontszilárdságot meghatározó jellemzők közül. A szakítószilárdságot a csontszövet szerkezeti és anyagjellemzői együttesen határozzák meg. Ebben a tekintetben a kompakt csontállomány jelentősége felülmúlja a szivacsos állományét. Állatkísérletekben az alfafalcidol csontszilárdságot növelő hatása szignifikánsan felülmúlta a D-vitaminét vagy az ösztrogénekét. Irodalmi adatok szerint posztmenopauzás, csökkent csonttömegű, alendronáttal kezelt nőknél a kiegészítésként adott alfafalcidol növelte a csigolyák csontsűrűségét. Ezen felül, a pQCT mérések szerint nőtt a csontszilárdság.

A non-vertebrális törések kockázatának szignifikáns csökkenésére lehetséges magyarázattal szolgálhat az a tény, hogy – a kolekalciferollal ellentétben – az alfafalcidol a májban lezajló 25-hidroxilézést követően azonnal képes kifejteni az aktív D-vitamin összes pleiotrop hatását. Ez az aktiváció ugyanis nem függ az életkortól, a veseműködéstől, az aktuális D-vitamin ellátottságtól és a 25(OH)-D-vitamin szérumszintjétől. Az alfafalcidol kettős – mérsékelt anabolikus, valamint csontreszorpció-gátló – hatást fejt ki a csontanyagcserére, tökéletesebbé teszi a csontmátrix mineralizációját, sőt a kompakt csontállományra is kedvező hatással van.

Mindezekon felül a non-vertebrális csonttörések gyakoriságát csökkentő, hatás alighanem az elesések gyakoriságának csökkenésére is visszavezethető. Ez utóbbi annak köszönhető, hogy az alfafalcidol jól dokumentált módon fokozza az izomzat erejét, és javítja a működését, valamint további, központi idegrendszeri hatásai révén kedvezően hat az egyensúlyozásra, és mérsékli a test kilengését járás közben. Ezt a nézetet ezen tanulmány figyelemre méltó eredményei is alátámasztják. Nevezetesen, 2 év alatt az alfafalcidollal kezelt betegeknek 18 új eleséses epizódot regisztráltak, míg a D-vitaminnal kezeltéknél 38-at ($p=0,04$). Ezen felül, összefüggést találtak az új non-vertebrális törések előfordulási gyakorisága és a veseműködés között. Az alfafalcidol kezelés erőteljesebben szorította vissza a non-vertebrális töréseket <60 ml/perc Cr_{Cl} esetén ($p=0,002$) – ez amellet szolt, hogy döntően az alfafalcidol vesefunkciótól független aktiválására vezethető vissza az elesések és a non-vertebrális törések csökkent gyakorisága. Egy, az irodalomban közölt meta-analízis megerősítette, hogy D-hormon analógok (alfafalcidol, kalcitriol) alkalmazása esetén abszolút értékben 3,5-ször nagyobb az elesés kockázatának csökkenése.

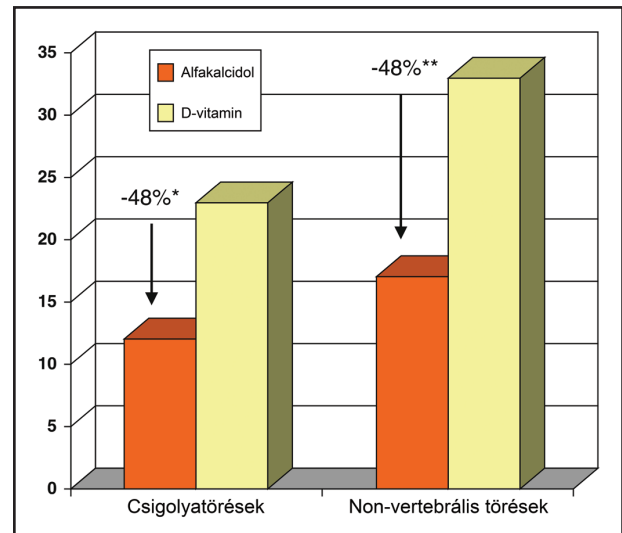
A tanulmány résztvevői jól tolerálták mind a két alkalmazott gyógyszert. A nemkívánatos események (minde-nekelőtt a hypercalciuria, vagy a hypercalcaemia) előfordulását tekintve nem volt különbség a két csoport között.



1. ábra. A BMD átlagos százalékos változása alfacalcidol, illetve D-vitamin kezelés során ($p < 0,0001$).

Összefoglalás

A csontozatban, izomzatban, bélrendszerben, agyban és különféle egyéb extraskeletális szövetekben érvényesülő hatásai miatt, az alfacalcidol figyelemre méltó gyógyszer osteoporosis kezelésére. Az AIM (Alfacalcidol In Men) tanulmány egy korábbi, a rizedronátot férfiakon kialakult osteoporosisban értékelő vizsgálat (Ringe és mtsai., Rheumatol. Int. 2009; 29: 311-5) kontroll csoportján lebonyolított kiterjesztése volt. Ennek során a csigolyatöréseket már elszenvedett alanyokat 1 µg alfacalcidollal és 500 mg kalciummal („A” csoport), a csigolyatöréstől menteseket 1000 NE natív D-vitaminnal és 1000 mg kalciummal kezelték („B” csoport). Ezt a két csoportot utóbb 56 beteggel – vagyis 28 csigolyatörést már elszenvedett és 28 csigolyatörés-mentes alannyal – kiegészítették, így módon a teljes vizsgálati populáció létszáma 214 főre nőtt. Két év elteltével az „A” csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt a lumbális csigolyák és a teljes csípőtájék csontsűrűségének növekedése, mint a „B” csoportban. Az alfacalcidollal kezelt betegek között 18-nál, míg a D-vitaminnal kezelt betegek között 38-nál jegyezték fel elesést a vizsgálat során ($p = 0,041$). Az új csigolya-, vagy non-vertebrális csonttörést elszenvedett betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az „A”, mint a „B” csoportban. A hátfájdalmat csak az alfacalcidol kezelés enyhítette. Az új non-vertebrális csonttörések gyakorisága a két csoportban összefüggött a veseműködéssel. Súlyos nemkívánatos események nem fordultak elő; az enyhe-mérsékelt nemkí-



2. ábra. Új, a vizsgálat ideje alatt bekövetkezett csigolya- és non-vertebrális törések (az összes, 2 év után észlelt fractura: $n = 37$ vs. $n = 69$, $p < 0,003$). * $p = 0,035$, ** $p = 0,041$

vánatos események száma nem különbözött a két csoportban. Az alfacalcidollal 2 éven át végzett kezelés hatásosabb volt, mind a BMD gyarapítása, mind az elesések és a csonttörések megelőzése terén.

A vesefunkció és az alfacalcidol. A vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt a törések alakulásának vizsgálata a vesefunkció függvényében. A normális és kóros vesefunkció határát a 60 ml/perces kreatinin-clearance értéknél húzták meg. Vesefunkció-romlás egyik csoportban sem következett be a vizsgálat során.

A szerzők rámutatnak, hogy a már induláskor 60 ml/perc GFR-érték alatti betegek közül a D-vitaminnal kezeltéknél szignifikánsan magasabb volt a nem vertebrális törések incidenciája, mint az alfacalcidol csoportban (58,3% versus 18,2%; $p = 0,002$). Normális vesefunkció mellett ilyen különbség nem mutatkozott (24,3% versus 32,5%, nem szignifikáns).

Egyértelmű, hogy az alfacalcidol előnye a kevesebb elesést eredményező, és az ebből származó nem vertebrális töréseket csökkentő potenciáljából fakad a 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegeknek, ez pedig annak köszönhető, hogy az alfacalcidol egy aktivált D-hormon analóg és így a vesefunkciótól független hatóanyag.

Összességében véve, a vizsgálat eredményei mellett szólnak, hogy a napi 1 µg alfacalcidol és 500 mg kalcium kombinációja egyértelműen hatásosabb napi 1000 NE D-vitaminnal és 1000 mg kalciumnál férfiak osteoporosisának kezelésére.

Forgács Sándor dr.