

Tartós szteroid kezelés – megnövekedett oszteoporózis kockázat

A glükokortikoid-indukált osteoporosis (GCOP) a szekunder osteoporosis leggyakoribb formája. A szteroid terápia megkezdését követően gyors csontvesztés kezdődik, a törések kockázata már az első három hónapban megemelkedik a szteroid dózis függvényében. Ez a mellékhatás a csontformáció gátlásaként, valamint egy gyors és átmeneti csontreszorpció következtében jön létre. A szteroid terápia indítását követően minél korábban el kell végezni a csonttritkulás mérését és a törési kockázat (FRAX) felbecsülését, főként a magas kockázatú betegeknél és figyelmet kell fordítani a megfelelő calcium és a D-vitamin pótlásra. Az orális biszfoszfonátok (BP) jelenleg első vonalban választandó készítmény a teriparatidot a magas kockázatú betegeknél elsővonalbeli alternatívaként kellene alkalmazni. Kiemelt fontosságú a betegek megfelelő követése, gondozása a kezelés során.

BEVEZETÉS

A szekunder osteoporosisok közül a glükokortikoid-indukált osteoporosis (GCOP) a leggyakoribb.

Egyértelmű epidemiológiai összefüggés van a glükokortikoid (GC) terápia és a fokozott törési rizikó között. Az idősebb lakosság (70-79 évesek) 2,5%-a szed tartósan szteroidot különböző gyulladásos megbetegedésekben. A GC kezelt betegek közül 30-50% szenved el törést, amelyek közül csigolya és a combnyak törése a leggyakoribb. A krónikus (≥ 6 hónapja) GC szedő esetén a postmenopausas nők 1/3-ánál alakult ki csigolyatörés, melyek ráadásul tünetmentesek maradhatnak.^{1,2}

A tartós szteroid terápia gyors BMD csökkenéssel jár, az emelkedett töréskockázat is gyorsan, 3-6 hónapon belül dózisfüggő módon jelentkezik. Ismert, hogy a GC szedőkben főként a csigolyatörések

kockázata növekszik, ugyanakkor a törési kockázat csökken a szteroid megvonását követően. Az inhalált és az intrvénás glükokortikoid törésnövelő hatását kevesebb adat támasztja alá.

A glükokortikoidok csonthatása kettős: direkt és indirekt lehet. A GCOP csökkent csontformációval, továbbá korai és tranzitens fokozott csontreszorpcióval jár. A fokozott csont-turnover és a negatív csontremodelling egyensúly gyors csontvesztést eredményez. Direkt csonthatásként a PPAR γ 2 upregulációja, a szklerosztin fokozott expressziója és az emelkedett RANKL/OPG arány említhető, míg az indirekt hatáshoz tartozik a csökkent fizikai aktivitás, a szteroid szedést követő hypogonadizmus és izomtömegvesztés, ami miatt fokozódik az esések kockázata, továbbá a megváltozott vese és bélrendszeri calcium háztartás és az IGF-1 csökkent termelődése. A szte-

roidokat gyulladásos kórképekben alkalmazzuk, ahol maga a gyulladás is hozzájárul a pro-inflammatorikus pro-reszorptív citokinek termelődéséhez.

A szteroidok jól dokumentáltan csökkentik a csípőtájék, a csigolya és a radiusban mért ásványi anyag tartalmat (BMD). Ugyanakkor számos vizsgálat rámutatott arra is, hogy GC kezelésben részesülőknél a törések magasabb BMD értékeknél történnek, mint a nem szteroid kezeltettekben. Ez lehet a csontminőség (microarchitektúra) változás illetve a fokozott esési kockázat következménye is, melyet a BMD változással nem tudunk kimutatni. A GC szedés a FRAX töréskockázat algoritmusában az egyik meghatározó tényező, tartós glükokortikoid szedés esetén a szteroid dózist a szedés időtartamát is figyelembe kell venni a megfelelő, korigált FRAX érték kiszámításához.

A GLÜKOKORTIKOID-INDUKÁLT OP KEZELÉSE

A GCOP alulkezelése széles körben dokumentált jelenség, számos vizsgálatban igazolták, hogy kevés betegnél mérnek BMD-t, kevés beteg részesül calcium és D-vitamin szupplementációban, főként a fiatal férfiak körében. A problémát tovább fokozza a csontvédő terápiához, így a biszfoszfonátokhoz (BP) történő non-adherencia, ami főleg a fiatalokra, társbetegségekben is szenvedőkre és azokra jellemző, akiknél nem történt csonttrikulálás mérés.

NEM GYÓGYSZERES TERÁPIA

Elsősorban az esések kockázatát kell felmérni és prevencióra kell helyezni a hangsúlyt, javasolni kell a megfelelő calcium és D-vitamin pótlást, a rendszeres fizikai aktivitást, a dohányzás és alkohol fogyasztás kerülését, a kiegyensúlyozott diétát. Törekedni kell a szteroid dózis minél hamarabbi csökkentésére és a szteroid spóroló szerek alkalmazására (metotrexat, azathioprin), illetve a helyi illetve inhalatív szteroid készítmények használatára. A remisszió elérését követően a nem szteroid gyulladáscsökkentők használata javasolt. Az irodalmi adatok ugyan megoszlanak a tartós szteroid szedés során a calcium és a D vitamin BMD-re gyakorolt hatásáról, ennek ellenére ezek adása mindenképp javasolt a csontok védelme érdekében.

GYÓGYSZERES TERÁPIA

Biszfoszfonátok

A BP-ok a leggyakrabban használt gyógyszerek a glükokortikoid-indukált osteoporosisban. Az orális alendronátot, risendronátot és az intravénás zoledronátot is jóváhagyták ebben az indikációban. Mindegyik készítménnyel igazolták, hogy a szteroid kezelt betegeknél emelik a csípőtáji és a csigolya BMD-t, továbbá post hoc analízisekben leírták a vertebrális töréscsökkentő hatásukat is.³ Amiche és mtsai igazolták, hogy a hosszú

távú szteroid szedőknél az alendronát és risendronát is csökkentette a vertebrális és a nonvertebrális -így a csípőtáji- törések számát is.⁴ A biztonságossági profil kevésbé körvonalazott GCOP-ban, mint postmenopausalis OP esetén a kisebb esetszám és a rövidebb ideig tartó vizsgálatok miatt. A szteroid szedőkben észlelt komorbiditások és a polifarmácia miatt a betegek fogékonyabbak a melléhatásokra, így a felső GI betegségek kialakulására, sőt az állkapocs osteonecrosis és az atípusos femurtörések fokozott előfordulását is leírták. A biszfoszfonátok átjutnak a palcentán, így fokozott óvatossággal kell használni őket fogamzóképes nők esetén.

TERIPARATID

GCOP-ban az elsődleges elváltozás a csökkent csontformáció, így az anabolikus készítmények előnyben részesítése racionális választás lehet. Egy randomizált, kettős vak vizsgálatban 428 GCOP-vel kezelt betegben 18 hónapon keresztül subcutan napi 20 µg teriparatidot és napi 10 mg orális alendronátot hasonlítottak össze.⁵ A teriparatid szignifikánsan magasabb csípő és csigolya BMD-t eredményezett, mind a premenopausalis, mind a postmenopausalis nőknél és a férfiaknál egyaránt. Egy másik vizsgálatban a BMD emelkedés mértéke a szteroid kezelt postmenopausális csoportban valamivel alacsonyabb volt, valószínűleg az intermittáló PTH hatás és a szteroidok osteoblastogenesisre, az osteoblast és osteocytá apoptosására kifejtett ellentétes hatásának eredményeként.

Bár a törések előfordulási gyakorisága nem elsődleges végpontként lett definiálva, szignifikánsan kevesebb új vertebrális törés fordult elő a teriparatiddal kezelt csoportban az alendronáthoz képest. (0,6% vs 6,1%, $p=0,004$). A non-vertebrális törések incidenciája közel azonos volt a két csoportban. A 36 hónappal később mért csípő és csigolya BMD értékek folyamatos növe-

kedést mutattak a teriparatide csoportban, ezek az értékek mind a 24., mind a 36. hónapban magasabbak voltak, mint az alendronáttal kezelt betegeknél. Az új vertebrális törések incidenciája szintén csökkent a 36. hónapban a teriparatide csoportban (1,7% vs 7,7%, $p=0,007$), míg nem volt különbség a nem-vertebrális törések incidenciája között a két csoportban. (5). Három hónappal hosszabb szteroid kezelést követően férfiaknál a risendronátot összehasonlítva a teriparatiddal szignifikánsan magasabb lumbaris gerinc (trabekuláris) BMD-t észleltek a teriparatid csoportban a 18. hónapban, továbbá a teriparatiddal magasabb csontszilárdságot és csonterősséget értek el a HRQCT-n alapuló analízis során. Ezek alapján a tanulmányok alapján a teriparatid az első választandó szer kellene legyen, főként magas vertebrális töréskockázatú GCOP betegek esetén.

A teriparatid kontraindikált terhes vagy laktáló nők esetén, így a fogamzóképes nők megfelelő védekezést kell használniuk a kezelés során.

DENOSUMAB

A teljesen humán monoklonális RANKL-elleni antitest -denosumab, ami az osteoklasztok érésének és aktivitásának fő szabályozója, szintén jóváhagyásra került GCOP-ban. Szignifikánsan magasabb BMD növelő hatást ért el egy risendronáttal történt 2 éves, randomizált összehasonlító vizsgálatban, $\geq 7,5$ mg prednisolon szedőkben, mind a ≤ 3 hónapja (kezdő) szedőknél, mind pedig a ≥ 3 hónapja (tartós) szedőknél, a lumbaris gerincen és a csípőtájékon is.⁶ Az még nem bizonyított, hogy ez csökkent törési kockázatban is megnyilvánul-e. Fontos kiemelni, hogy a BP-kal ellentétben a denosumab terápia felfüggesztése gyors csontvesztéssel jár. Néhány hónap alatt a törési rizikó a kezelés előttire állhat vissza, emiatt alternatív antireszorptív terápia indítása szükséges a denosumab abbahagyása esetén! Az

állkapocs osteonecrosis és az atípusos femurtörések előfordulási gyakorisága hasonló a BP-tal kezeltekéhez.

SZTEROID INDUKÁLT OP TERÁPIÁS ÚTMUTATÓJA ÉS A CSONTÉPÍTŐ KEZELÉS KÖVETÉSE

A legtöbb kezelési útmutatás az USA-ból és a UK-ból származik és hangsúlyozza a korai csontépítő terápia elkezdésének fontosságát a magas kockázatú betegekben, mivel a csontvesztés és a törési kockázat emelkedése rendkívül gyorsan következik be GCOP-ben.

Az orális biszfoszfonátok az elsőként választandó szerek közepes vagy magas kockázatú betegekben, míg az intravénás biszfoszfonátok a teriparatid vagy denosumab azoknál, akik intoleránsak, vagy kontraindikáció áll fenn az orális BP kezelésre. Az orális BP-k jelenleg első vonalban választandó készítmények az alacsony kezelési költségre való tekintettel. Ugyanakkor a teriparatid alendronáttal történt összehasonlító klinikai vizsgálatai alapján a teriparatid magasabb ásványi anyag tartalom növekedést és jobb vertebrális töréskockázat csökkentést eredményezett a tartósan szteroiddal kezelt betegek esetében, így azt javasolják, hogy a teriparatidot a magas kockázatú betegeknek elsővonalbeli alternatívaként kellene alkalmazni. Hasonlóan, jó tapasztalatok vannak denosumab kezeléssel is. Nagyon fontos a kezelés során a megfelelő

a megfelelő adherencia és compliance követése. Mivel a csontvesztés a GCOP-ban az első 12 hónap során a legjelentősebb, emiatt a baseline és az 1 éves BMD értékeket meg kell határozni, a továbbiakban legalább 2 évente javasolt a DEXA vizsgálat. Csigolya röntgent kell végezni törések azonosítására testmagasság csökkenés vagy akut gerincfájdalom esetén. Csont turnover markereket használunk a csontformáció (PINP) és a csontreszorpció (CTX, crosslaps) követésére GCOP esetén, bár ez utóbbi marker gyakorlati haszna hosszútávú szteroid terápia esetén nem megbízható.⁶

KÖVETKEZTETÉSEK

Az utóbbi időben jelentősen javult a GCOP-sal kapcsolatos ismeretanyagunk a gyors csontvesztés és az emelkedett töréskockázat mechanizmusát illetően. A szteroid indukált OP klinikai kezelése azonban még mindig szuboptimális, annak ellenére, hogy a töréskockázat becslése széles körben elérhető és számos új terápiás alternatíva is létezik. Bár jelenleg is az orális BP-k az elsőként választandó szerek GCOP esetén, főként az alacsony terápiás költségük miatt, de a teriparatid, illetve a denosumab is első választási lehetőségként jöhet szóba. Végül, a szklerosztin gátlók vázrendszerre gyakorolt hatása további kutatás tárgyát képezik, annak érdekében, hogy megelőzhessük illetve visszafordíthassuk a szteroidok által indukált osteoporosist.



Levelezési cím:
juditpulai@gmail.com

A szerzők munkahelye:
Dr. Pulai Judit PhD: Székesfehérvár, Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Reumatológia Osztály



Irodalom:

1. J Compston. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* (2018) 61:7-16
2. S. Silverman J. Curtis K. Saag J. Flahive J. Adachi F. Anderson R. Chapurlat C. Cooper A. Diez-Perez S. Greenspan F. Hooven A. Le Croix L. March J. C. Netelenbos J. Nieves J. Pfeilschifter M. Rossini C. Roux E. Siris N. Watts J. Compston. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos. Int.* 26 (1), 419-420, 2015
3. T. P. Van Staa H. G. M. Leufkens L. Abenham B. Zhang C. Cooper. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 15(6):993-1000, 2000
4. M A Amiche LE Lévesque T Gomes J D Adachi S M Cadarette. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(3) 419-429, 2017
5. Saag at al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis and Rheum* 60, 3346-3355 (2009)
6. Chotiyarnwong, McCloskey. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2020 (16) 437-447

A cikket a Stada Hungary Kft. támogatta. Az itt közölt információk a cikk írójának nézeteit tükrözik, melyek eltérhetnek a Stada Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.