

# A stroncium ranelát csökkenti a non-vertebrális csonttörések osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás nőket fenyegető kockázatát: a TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálat eredményei

J. Y. Reginster, E. Seeman, M. C. De Vernejoul, és mtsai J. Clin. Endocrinol Metab. 2005. 90. 2816-2822.

A stroncium ranelát szájon át adható gyógyszer, hatására folyamatossá válik a csontképződés, és csökken a csontreszorpció. A közelmúltban elvégzett SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) 1649, előrehaladott csigolya-osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás résztvevőjének 2 g/nap stroncium ranelát hatására 1 éves kezelés után 49%-kal, 3 év alatt 41%-kal csökkent az újabb csigolyatörés relatív kockázata. A randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálat a stroncium ranelát a posztmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető non-vertebrális csonttörések megelőzésében elért hatékonyságát és a készítmény tolerálhatóságát értékelte.

## Résztvevők és módszerek

11 európai országban és Ausztráliában működő 75 klinikai központban toboroztak járóképes posztmenopauzás nőket.

A bevezető időszakban (2 hét – 6 hónap) a résztvevők kalcium- és D-vitamin-háztartásának normalizálására törekedtek. Naponta legfeljebb 1000 mg kalcium-bevitelt biztosítottak, szükségleteiknek és étrendjük kalciumtartalmának megfelelően. D-vitamin pótlást a szérumban 25-OH-D szintjétől függően alkalmazták.

A bevezető időszak végén a betegeket random válogatással besorolták az 5 éven keresztül, naponta 2 g stroncium raneláttal vagy placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. Az előre kitűzött, legfőbb hatékonysági mutató a non-vertebrális csonttörések gyakorisága volt.

A csípő-, csukló-, medence- és keresztcsont-, bordaszegycsont-, kulcscsont-, felkarcsont-töréseket értékelték orvosi feljegyzések és röntgenfelvételek alapján. A csontsűrűséget DEXA-val a proximális femurszakaszon mérték a kezelés elkezdése előtt, majd 6 havonta. Vér- és vizeletmintákat a kezelés elkezdése előtt, majd 3, 6 havi kezelés után, illetve ezt követően 6 hónapos időközönként vettek.

## Eredmények

A vizsgálatba eredetileg bevont 5091 beteg közül 4932 (97%) alkotta az ITT populációt; A placebo és a kezelt csoportok kezelés előtti jellemzői hasonlóak voltak.

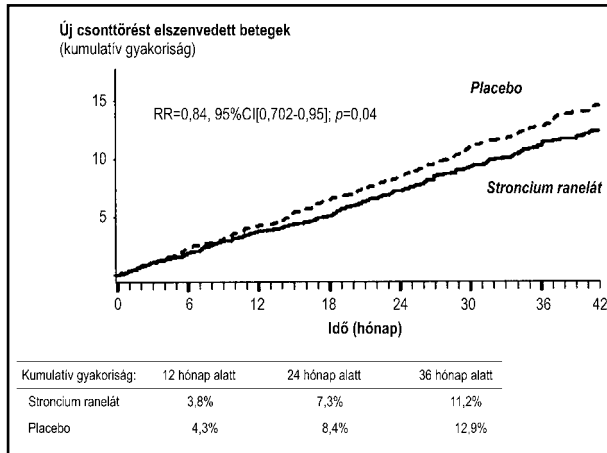
**Non-vertebrális csonttörések.** Stroncium ranelát hatására, a 3 éves megfigyelés ideje alatt 16%-kal csökkent a

non-vertebrális csonttörés minden típusának a relatív kockázata ( $R=0,84$ ; 95%CI 0,701, 0,995;  $p=0,04$ ) (1. ábra). A stroncium ranelát 19%-kal csökkentette a súlyos non-vertebrális, osteoporoticus csonttörések kockázatát ( $RR=0,81$ ; 95%CI 0,66, 0,98;  $p=0,031$ ). A csípőtáji törés bekövetkezésének relatív kockázata 15%-kal csökkent. A kedvezőtlen rizikóstatuszú alcsoportban a kezelés 36%-kal mérsékelte a csípőtáji törés kockázatát ( $RR=0,64$ ; 95%CI 0,412, 0,99;  $p=0,046$ ).

**Csigolyatörések.** A stroncium raneláttal kezelt betegek esetében a kezelés első évében 45%-kal ( $RR=0,55$ ; 95%CI 0,39, 0,77);  $p<0,001$ ), 3 év alatt 39%-kal ( $RR=0,61$ ; 95%CI 0,51, 0,73);  $p<0,001$ ) csökkent az újabb csigolyatörés kockázata. Az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázata 45%-kal ( $RR=0,55$ ; 95% CI 0,42, 0,72;  $p<0,001$ ) csökkent. A csigolyatörés stroncium raneláttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokban 3 év alatt megfigyelt gyakorisága 7,7%, illetve 14,0% volt. A korábban már legalább egy csigolyatörést elszenvedett résztvevők 1224 fős alcsoportjában 32%-kal csökkent az újabb csigolyatörés bekövetkezésének kockázata ( $RR=0,68$ ; 95% CI 0,53, 0,85;  $p<0,001$ ). A csigolyatörések 3 év alatt regisztrált gyakorisága a stroncium ranelát csoportban 22,7%, a placebo-csoportban 31,5% volt.

**Csontsűrűség.** A betegek csípőtáji csontregiójának csontsűrűsége a 6. hónaptól kezdve szignifikánsan gyarapodott (2. ábra). A harmadik év végére a növekedés a femurnyak esetében 5,7%-os, a teljes csípőtáji csontregió esetében 7,1%-os volt (szignifikáns,  $p<0,001$ ). Ez a placebo-csoporttal összevetve – 3 éves kezelés után – 8,2%-os (95% CI 7,7, 8,7;  $p<0,001$ ), illetve 9,8%-os (95%CI 9,3, 10,4;  $p<0,001$ ) különbségnek felel meg. A csontozatban lerakódó stroncium röntgensugár-elnyelése a BMD-gyarapodás kb. 50%-áért lehet felelős.

**Mellékhatások.** A résztvevők jól tolerálták a kezelést; a stroncium raneláttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokban hasonló gyakorisággal jelentkeztek mellékhatások (87,9% vs. 88,9%). Ugyanez érvényes a jelentős mellékhatások (24,7% vs. 24,4%), illetve a kezelés mellékhatás miatti félbeszakításának gyakoriságára is (24,2% vs. 21,6%). Émelygést, hasmenést, fejfájást, dermatitist, gastritist fordult elő. A stroncium raneláttal kezelt csoportban csökkent a szérumban kalcium és emelkedett a szérumban foszfor szint. Ennek azonban nem voltak klinikai következményei.



1. ábra. A vizsgálat ideje alatt legalább egy új, osteoporoticus, non-vertebrális csonttörést elszenvedett betegek részaránya.

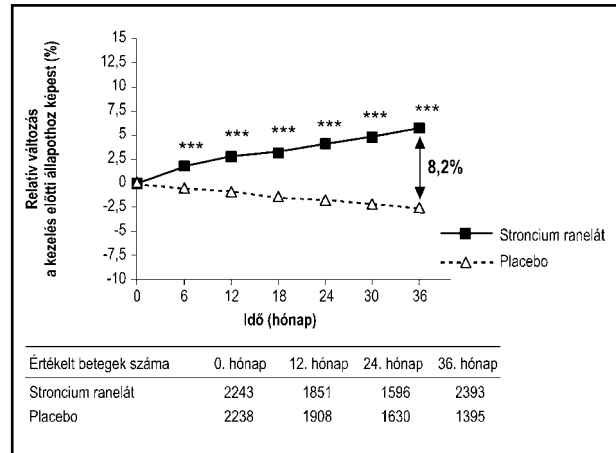
## Megbeszélés

A 3 éven keresztül, 2 g/nap dózisban, szájon át adagolt stroncium ranelát a teljes vizsgálati populációban csökkentette a non-vertebrális törések minden válfajának kockázatát (például csípőtáji, felkarcsont-, medence- és keresztcsont-, borda-, kulcscsont-, csuklótörések). A csípőtáji törés által fokozottan fenyegetett nőbetegek alcsoportjában 36%-kal csökkent a csípőtáji törés kockázata. Etikai megfontolások alapján a teljes vizsgálati populációt kalcium és D-vitamin pótlásban részesítették.

74 éves kortól kezdve exponenciálisan nő a csípőtáji törések gyakorisága. Ezt a SOTI és TROPOS vizsgálatok placebo-csoportjainak összevont elemzése is alátámasztotta. Nevezetesen, 3 év alatt a 74 évesnél fiatalabb résztvevők körében 1,1%, míg a 74 évesek vagy idősebbek között 4,4% volt a csípőtáji törés gyakorisága. A  $\leq 3$  SD femurnyak-csontsűrűséget választották küszöbértékként. Ennek érvényességét is alátámasztotta a SOTI és TROPOS vizsgálatok placebo-csoportjainak összevont elemzése: a kezelés elkezdése előtt -3 SD femurnyak-BMD T-pontszám esetén 1,2%-os volt, míg ezt meghaladó érték esetén 3,1% volt a csípőtáji csonttörés gyakorisága.

A korábban közzétett eredményekkel összhangban, szignifikáns mértékben, 39%-kal csökkent a csigolyatörés relatív kockázata. A stroncium ranelát dózisfüggően növeli a csigolyák és a femur csontsűrűségét. Kísérletes modellekben úgyszintén dózisfüggően növelte a csont mikroszkopikus károsodás terjedésével szembeni ellenálló képességét. További vizsgálatokkal kimutatták, hogy a stroncium ranelát hatására csigolyatörést korábban már elszenvedett nőkben gyarapodik a csigolyák és a csípőtáji csontsűrűsége. A TROPOS vizsgálatban a csípőtáji BMD korábban kö-zölthöz hasonló mértékű növekedését észlelték.

Az idős betegek jól tolerálták a stroncium ranelátot. Mellékhatásként leggyakrabban tápcsatornai zavarok (émelygés, hasmenés) jelentkeznek; ezek zömét a kezelés kezdeti szakaszában észlelték, 3 havi kezelés után már nem volt számottevő különbség az aktív szerrel, illetve placebóval kezelt csoportok között.



2. ábra. A femurnyak csontsűrűségének a kezelés előtti értékéhez képest mutatkozó átlagos változásának különbsége a két csoportban (%).

A kalcium-anyagcsere homeosztázisának kisebb mértékű változása (a szérumban kalcium és PTH szint csökkenése, a foszfor szint emelkedésével) minden bizonnyal a stroncium in vitro bizonyított, kalcium-érzékelő receptorokat aktiváló hatásának tulajdonítható. Mindazonáltal, ez a hatás nem járt klinikai következményekkel.

## Összefoglalás

A stroncium ranelát bizonyítottan csökkenti a csigolyatörés posztmenopauzás osteoporoticus nőket fenyegető kockázatát. A TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálat a non-vertebrális csonttörések megelőzése terén elérhető hatékonyságát és a kezelés biztonságosságát értékelte. A kettősvak, placebo-kontrollos, 5 év időtartamú vizsgálat 5091, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő résztvevője random besorolás alapján részesült stroncium ranelát (2 g/nap) vagy placebo-kezelésben. Az eredmények átfogó statisztikai elemzését 3 évnél hosszabb kezelés után végezték el.

A teljes vizsgálati populációt tekintve, a stroncium ranelát a placebo-kezeléshez képest 16%-kal ( $p=0,04$ ) csökkentette az összes non-vertebrális csonttörés és 19%-kal ( $p=0,031$ ) a súlyos fragilitásos (csípőtáji, csukló-, medence-, keresztcsont-, borda- és szegycsont-, kulcscsont- és felkar-) törés relatív kockázatát. A csípőtáji törés veszélyének nagymértékben kitétt ( $\geq 74$  éves,  $\geq -3$  femurnyak BMD T-pontszámú) nők alcsoportjában ( $n=1977$ ) 36%-kal ( $p=0,046$ ) csökkent a csigolyatörés kockázata. A korábban csigolyatörést még el nem szenvedettek alcsoportjában 45%-kal csökkent a csigolyatörés.

Gyarapodott a csontsűrűség, 3 éves kezelés után a növekedés mértéke a femurnyak esetében 8,2% ( $p<0,001$ ), a teljes csípőtáji csonttérfogatban 9,8% volt. A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a két terápiás csoportban. A stroncium ranelát biztonságos és hatékony gyógymód az osteoporoticus csonttörések kockázatának mérséklésére.

Forgács Sándor dr.