

# PROTELOS KEZELÉS KÉRDÉSEI

## A hosszú távú stroncium-ranelát kezelés hatása a csigolyatörés kockázatára osteoporotikus, posztmenopauzás nőkben

Meunier P. J. Roux C., Ortolani S. és mtsai. *Osteoporosis Int.* 2009. 20. 63-1673.

A csigolyatörések fokozott mortalitással és hosszú távú morbiditással járnak. Ellátásuk egészségügyi költségei tetemesek, és az előrejelzések szerint kifejezett növekedésük várható. Még a klinikai gyakorlatban fel nem ismert csigolyatörések is jelentős hátfájással és korlátozott funkcióképességgel járnak, és számottevően rontják az életminőséget (QoL).

A stroncium-ranelát bizonyítottan meggátolja a csontvesztést és fokozza a csontok szilárdságát. *In vitro* a preosteoblast sejtek szaporodásának és az osteoblastok differenciálódásának fokozásával, továbbá az utóbbiak kalcium-érzékelő receptor (CaR) közvetítésével ható, osteoclast-képződést indukáló képességének csökkentése révén, illetve az OPG/RANKL hányados növelésével fokozza a csontképződést. A SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Invention) vizsgálatot a (2 g/nap) stroncium-ranelát csigolyatörések visszaszorításában érvényesülő hatékonyságának értékelésére tervezték. A vizsgálat első, illetve a kezelés első három éve során a stroncium-ranelát kezelés a placebohoz képest 49%-kal ( $p < 0,001$ ), illetve 41%-kal ( $p < 0,001$ ) csökkentette a csigolyatörések kockázatát. Veszélyeztetett betegeken azt is bizonyították, hogy a stroncium-ranelát kezelés 3 év alatt a perifériás csonttörések, sőt 5 év alatt a csípőtáji törések ellen is számottevően hatékony.

Ebben a közleményben a SOTI vizsgálat csigolyatörés kockázatával, a BMD és a QoL a kezelés első 4 évében bekövetkezett változásaival kapcsolatos eredményeket, továbbá az ötödik évben, a terápiaváltás során mért BMD értékeket ismertetik.

### Betegek és módszerek

A vizsgálat legalább 5 éve posztmenopauzás, járóképes, europid rasszú nőbetegei korábban már elszenvedtek legalább egy osteoporotikus csigolyatörést. A lumbális csigolyáik átlagos BMD értéke legfeljebb 0,840 g/cm<sup>2</sup> lehetett.

Nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontroll vizsgálatot végeztek. A betegeket random válogatással, 1:1 arányban sorolták a 4 éven keresztül 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy placeboval kezelt csoportokba. Az 5. évben a stroncium-ranelát csoport tagjainak felét random besorolás alapján placebo-kezelésre állítottuk át (SR/placebo csoport), másik felét továbbra is 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelték (SR/SR csoport). A

placebo-csoport minden tagját 2 g/nap stroncium-ranelát kezelésre állították át (placebo/SR csoport). A betegek szükségleteiknek megfelelően részesültek kalcium- és D-vitamin pótlásban.

Az elsődleges hatékonysági mutató a 4 év alatt új csigolyatörést elszenvedett betegek gyakorisága volt. Ezen kívül, a lumbális csigolyák csontsűrűségét (BMD), csontanyagcsere-markerek szintjeit és a betegek életminőségét is értékelték.

A kezelés ötödik, terápiaváltásos évében a csigolyák csontsűrűsége volt az elsődleges hatékonysági mutató, míg másodlagos mutatókként a teljes csípő BMD-t, az új csigolyatöréseket, és a csontanyagcsere-markerek szintjeit határozták meg.

A csigolyatöréseket a vizsgálat kezdetekor, majd ezt követően évente készült röntgenfelvételeken azonosították. A röntgenfilmeket szemikvantitatív eljárással elemezték. A csípő és az ágyéki csigolyák BMD értékeit DXA-val mérték a vizsgálat kezdetekor, majd ezt követően 6 havonként. A stroncium eloszlik a csontban és a kalciumnál nagyobb mértékben nyeli el a röntgensugarakat. A kezelés során a BMD növekedésének kb. 50%-a tulajdonítható a stroncium jelenlétének a csontban.

A csontanyagcsere-markerek szintjeit a vizsgálat kezdetekor, majd 3, illetve 6 havi kezelés után; ezt követően évente mérték. A csontspecifikus alkalikus foszfatáz (bALP) aktivitását, az I-es típusú kollagén keresztkötésű C-telopeptidjeinek szérumszintjét (sCTX) és a parathormon szintet mérték. Az életminőséget Short-Form 36 (SF-36®), valamint QUALIOST® kérdőívvel értékelték.

### Eredmények

Összesen 1649 beteget randomizáltak: 828-at stroncium-ranelát, 821-et placebo kezelésre. A 4 éves terápiás periódust 1149 beteg (69,7%) fejezte be (a stroncium-ranelát csoportban 572, a placebo csoportban 577 beteg) és lépett tovább a vizsgálat ötödik, terápiaváltásos évébe. Ennek során az összes, korábban placeboval kezelt beteg stroncium-ranelátra állítottuk át, míg a korábban stroncium-ranelátot szedő betegek random besorolás alapján vagy a korábbi kezelést folytatták (SR/SR csoport, n=288), vagy placebo kezelésben részesültek (SR/placebo csoport, n=284).

A 4 éves stroncium-ranelát kezelés során a csigolyatö-

rés kockázata 33%-kal csökkent (kockázatsökkenés = 0,67,  $p < 0,001$ ). A korábban legalább két csigolyatörést már elszenvedett betegek körében 36%-os volt a kockázatsökkenés ( $p < 0,001$ ). A 4 éves kezelés során a QUALIOST® kérdőívvel felmért QoL szignifikánsan jobb ( $p = 0,025$ ), illetve a hátfájástól mentes betegek száma szignifikánsan nagyobb ( $p = 0,005$ ) volt a stroncium-ranelát, mint a placebo csoportban. A mindvégig stroncium-ranelátot szedő betegek lumbális BMD értéke 5 éven keresztül gyarapodott, míg az utolsó évre placebóra átállított betegeké csökkent. A kezelés során jelentkező mellékhatások hasonlóak voltak a két csoportban.

### Megbeszélés

Az elemzés legfőbb eredménye, hogy a hosszú távú (4 éves) stroncium-ranelát kezelés szignifikáns mértékben, 33%-kal csökkentette a csigolyatörés kockázatát. Hasonló mértékű (36%-os) csökkenést észleltek a súlyos osteoporosisban szenvedő (a vizsgálat kezdetéig  $\geq 2$  csigolyatörést elszenvedett) betegek alcsoportjában. A töréskockázat csökkenése a lumbális csigolyák és a csípőtáji régió csontsűrűségének progresszív gyarapodásával járt, ami a kezelés ideje alatt mindvégig kitartott.

A csont osteoporotikus csonttöréshez vezető törékenységéhez számos tényező járul hozzá. Az egyik, fontos mechanizmus a csonttömeg progresszív fogyatkozása amiatt, hogy a csontreszorpció mértéke felülmúlja a csontátépítés gócaiban zajló csontképződését. Posztmenopauzás nőkben a nettó csontvesztés ütemét felgyorsítja a csontátépítés intenzitásának fokozódása. A csontreszorpció-gátlók (például a biszfoszfonátok) lassítják a csontátépülés ütemét. A stroncium-ranelát más módon fejti ki hatását. Állatkísérletes modellekben kimutatták, hogy a stroncium-ranelát a csontképződés fokozásával és a csontreszorpció csökkentésével előzi meg a csontvesztést. A stroncium-ranelát a CaR agonistájaként hatva képes serkenteni az osteoblastok sokszorozódását.

A stroncium-ranelát kettős hatásmechanizmusának megfelelően, a csontanyagcsere markereinek elemzése a SOTI vizsgálat első 3-4 évében kimutatta, hogy a szer alkalmazása során csekély, ám szignifikáns mértékben emelkedett a bALP és szignifikánsan csökkent az sCTX szint a placebo csoporthoz képest. Ezzel a kezelés abbahagyása utáni eredmények – a bALP szint számottevő csökkenése és az sCTX emelkedése – is összhangban állnak. Ezek a változások a kezelés abbahagyása után már 3 hónappal megfigyelhetők és ez amelletől szól, hogy a stroncium viszonylag gyors ütemben szabadul fel a csontból.

A fő periódusban és a terápiaváltás időszakában is stroncium-raneláttal kezelt betegek csontsűrűsége az 5 év

során mindvégig progresszívan nőtt. A csontsűrűség növekedése különböző hatásoknak tulajdonítható: a csonttömeg gyarapodásának és a mineralizáció magasabb fokának, vagy annak, hogy a csontban lévő stroncium miatt műtermékként mérnek nagyobb csontsűrűséget.

A csont stroncium tartalmáról kimutatták, hogy a gyarapodása 3 éves kezelés után tetőzik. Az ezt követő plató legalább is részleges magyarázatot adhat arra, hogy 4 éves kezelés után miért kisebb mértékű a BMD növekedése, mint a kezelés első évében – ugyanakkor azt is felveti, hogy a stroncium-ranelát tovább növeli a csonttömeget, jöllehet a csont stroncium tartalma már nem nő tovább. Ráadásul, a csontsűrűség gyarapodása és a töréskockázat ezt követő csökkenése között erőteljes összefüggést bizonyítottak stroncium-raneláttal kezelt betegekben – márpedig ez azt jelzi, hogy a BMD mérése 3 éven keresztül hasznos lehet ezeknek a betegeknek a monitorozására. A kezelés abbahagyása után, a negyedik évben placebóra átállított betegek csontsűrűsége szignifikáns mértékben csökkent – eszerint a stroncium-ranelát hatásai progresszívan reverzibilisek, illetve a stroncium kiürül a csontból. A kezelés abbahagyása után megfigyelt csökkenés azt is felveti, hogy a BMD-t esetleg a stroncium-ranelát terápiát követően is érdemes monitorozni.

Három év elteltével a placebohoz képest a stroncium-ranelát kezelés szignifikáns mértékben javította a QUALIOST® nevű, QoL felmérő teszttel meghatározott életminőséget. Ezeket az eredményeket a 4 éves kezelés után elvégzett értékelés is megerősítette. A stroncium-ranelát csoportban minden értékelés alkalmával jobb volt az életminőség a vizsgálat kezdetekor mért szintnél.

### Összefoglalás és következtetések

Osteoporotikus, posztmenopauzás nőknél lebonyolított, 5 év időtartamú, randomizált vizsgálat során a 2 g/nap stroncium-raneláttal végzett kezelés 4 év alatt – a placebo kezeléssel összevetve – a csigolyatörés kockázatának 33%-os csökkenésével járt. A töréskockázat csökkenését az életminőség számottevő javulása és a hátfájástól mentes betegek számának növekedése kísérte. A stroncium-ranelát kezelés 4, vagy 5 éve alatt progresszívan nőtt a csontsűrűség, illetve csökkenésnek indult, ha a beteget a 4. év végén placebo kezelésre állítottuk át. A BMD kezelés abbahagyását követő csökkenése azt tükrözheti, hogy a stroncium kiürül a csontból.

Ennek a 4, illetve 5 év időtartamú vizsgálatnak a során a stroncium-ranelát hatásos és biztonságos gyógyszernek bizonyult posztmenopauzás nők osteoporosisának hosszú távú kezelésére.

*Forgács Sándor dr.*