

Posztmenopauzás osteoporotikus nők hosszú távú stroncium-ranelát kezelése. 8 éves eredmények

Reginster J. Y., Bruyere O., Sawicli A. és mtsai. *Bone* 2009. 45. 1059-1064

A posztmenopauzás osteoporosis idült, hosszú távú ellátást igénylő betegség. Ennélfogva elengedhetetlen az osteoporosis elleni gyógyszerek biztonságosságának és hatékonyságának hosszú távú értékelése.

A stroncium-ranelát (SrRan) szájon át adható osteoporosis elleni gyógyszer, melyről kimutatták, hogy *in vitro* fokozza a csontképződést, a pre-osteoblastok szaporodását és differenciálódását osteoblastokká, továbbá csökkenti az osteoblastok azon képességét, hogy a kalcium-érzékelő receptor közvetítésével, valamint az OPG/RANKL hányados növelése révén osteoclastképződést indítsanak el. A SrRan az osteoclastok differenciálódásának és csontreszorpciós aktivitásának gátlásával is mérsékli a csontreszorpciót. A szer ezen kettős hatásmechanizmusával helyreállítja a csontanyagcsere egyensúlyát és ennélfogva kedvezően hat a csont mikroszkopikus szerkezetére és szilárdságára. Amint azt a SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) vizsgálat bebizonyította, a SrRan-ot 2 g/nap dózisban, szájon át, posztmenopauzás osteoporotikus nőknek adva szignifikánsan csökkenti az új csigolyatörés kockázata. A TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis Study) vizsgálat során a SrRan törésveszélynek kitett betegeken szignifikánsan csökkentette a csigolyatörések, a non-vertebrális csonttörések, és a csípőtáji törések kockázatát és ezzel párhuzamosan a csontsűrűség (BMD) is nőtt.

Az 5 éves SrRan kezelés tehát hatásosnak bizonyult a csigolyatörések és a non-vertebrális csonttörések elhárításában, azonban számos nőbeteg ennél hosszabb távú kezelésre szorul. Ez a közlemény 8 éves kezelés eredményeiről számol be.

Betegek és módszerek

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok kettősvak, placebo-kontrollos szakasza 5 évig tartott. Ezt követően felkérték a betegeket, hogy vegyenek részt egy 3 éves, nyílt, kiterjesztett vizsgálatban, melynek során 2 g/nap stroncium-ranelát kezelésben részesülnek.

A perifériás csontok klinikai tünetekkel járó töréseit a vizsgálat ideje alatt mindvégig radiológiai elemzés és az írásos dokumentáció alapján értékelték. A gerincről készült röntgenfelvételeket minden SOTI, vagy TROPOS vizsgálatból átvett beteg esetében a kiterjesztett vizsgálatba történt beválasztásukkor, majd évente rögzítették egységes eljárásokkal.

A kiterjesztett vizsgálatba történő belépésekor, majd évente DXA-val mérték a lumbális csigolyák, a femurnyak és a teljes csípőtáji régió BMD értékét. 6 havonta esedékes viziteken értékelték a kezelés biztonságosságát, tolerálhatóságát, valamint a betegek együttműködését

Eredmények

A kiterjesztett vizsgálat kezdetekor a végső soron 8 éven keresztül kezelt betegpopuláció (n=879, átlagéletkor 79,1±5,6 év) femurnyak T-pontszáma -2,61±0,71 volt. Az új csigolyatörések és az új non-vertebrális csonttörések kumulatív gyakorisága között a 6-8. évben, illetve az eredeti 3 éves vizsgálati időszak során nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (13,7% vs. 11,5%, illetve 12,0% vs. 9,6%). Ez azt bizonyítja, hogy a SrRan törésmegelőző hatása folyamatosan érvényesült a 8 év során.

A lumbális csigolyák, a femurnyak, és a teljes csípőtáji csontsűrűségének abszolút értéke mindegyik 8 éven keresztül kezelt beteg esetében nőtt. A lumbális csigolyák csontsűrűsége 0,04±0,08 g/cm²-rel nőtt a 3 éves kiterjesztett vizsgálat során ez átlagosan 4,47±8,44%-os növekedésnek felel meg. A femurnyak és a teljes csípőtáji csontsűrűségében kisebb mértékű gyarapodást mértek. A BMD relatív változása mindegyik vizit alkalomával szignifikáns mértékű volt – kivétel csupán a femurnyak és a teljes csípőtáji BMD 8. évben észlelt változása. A betegek együttműködésének mértéke a 3 éves kiterjesztett vizsgálat során átlagosan 86,8±16,8% volt. A SrRan biztonságos és jól tolerálható volt a 8 év során.

A csont ásványi anyag sűrűsége és a csonttörések gyakorisága közötti összefüggés. Nem volt szignifikáns összefüggés a lumbális csigolya-BMD 6-8. években mutatkozó változása és a csigolyatörések gyakorisága között. A teljes proximális femurszakasz csontsűrűségének változása és a csigolyatörés gyakorisága között találtak összefüggést (p=0,02), a BMD értékének 1%-nyi gyarapodása az új csigolyatörés 5%-kal alacsonyabb kockázatával társult. A csontsűrűség változásai nem álltak összefüggésben a non-vertebrális csonttörések gyakoriságával.

Megbeszélés

A 2 g/nap stroncium-raneláttal 8 éven keresztül kezelt, posztmenopauzás osteoporotikus nők (n=879) körében állandó volt a törésgyakoriság a 8 éves követési idő alatt. A 3 éves kiterjesztett vizsgálat során nem jelentkezett az életkor előrehaladtával várható növekedés. Az osteoporotikus csonttörések előfordulását tekintve nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kezelés első és utolsó 3 éve között. Ezzel párhuzamosan, abszolút értékben nőtt a lumbális csigolyák, a femurnyak, és a teljes csípőtáji csontsűrűsége. A SrRan kezelés biztonságosnak tűnt és a betegek együttműködése is az eredeti vizsgálatok során észlelt szinten maradt.

A törésgyakoriság életkor előrehaladtával bekövetkező, hirtelen növekedése bizonyított. Ez a csontsűrűség csökkenésének és más, életkorfüggő változásoknak (például izomgyengeség, egyensúlyozási zavarok, egyre fokozódó kalcium és D-vitamin hiány) tulajdonítható. Ebben az összefüggésben az a megfigyelés, miszerint a csonttörések vizsgálat első, illetve utolsó 3 évében (75-85 éves korú, majd 5 évvel idősebb betegeken) meghatározott, kumulatív gyakorisága hasonló volt, bizonyítéknak tekinthető arra, hogy a SrRan csonttörés-megelőző hatékonysága egyfolytában érvényesült az akár 8 évig tartó kezelés során. Ez összhangban áll azzal a korábbi megállapítással is, hogy az életkor, vagy bármilyen más, rizikófaktor nem befolyásolja 3 év alatt a SrRan törés-megelőző hatékonyságát.

A teljes csípőtájék, vagy a femurnyak alacsony csontsűrűsége a csigolyatörés és a non-vertebrális csonttörés hosszú távon fokozott kockázatával jár. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok terápiás ágaiban kezelt nők adatainak post hoc elemzése bebizonyította, hogy a femurnyak, illetve a teljes csípőtáji régió csontsűrűségének növekedése 76%-kal, illetve 74%-kal járult hozzá a csigolyatörés kockázatának 3 év alatt elért csökkenéséhez. Ugyanez az elemzés kapcsolatokat mutatott ki a femurnyak és a teljes csípőtájék csontsűrűsége, valamint a non-vertebrális csonttörések között. A nyolc éves kezelés ezt megerősíti a femurnyak-BMD a lumbális csigolyák csontsűrűségénél megbízhatóbban jelzi a töréskockázatot. A proximális femurszakasz csontsűrűségének 1%-nyi növekedéséhez az új csigolyatörés kockázatának 2%-os csökkenése társult. A hosszú távú SrRan kezelés során kapcsolat áll fenn a megnövekedett csontsűrűség fenntartása és a csigolyatörések, továbbá a non-vertebrális csonttörések kockázatának csökkenése között.

A megfelelő terápiás fegyver szerepe meghatározó lehet a kezelés törésmegelőző hatékonyságának fenntartásában. A betegek 8 éves SrRan kezelés során 87,9%-os együttműködést tanúsítottak.

Összefoglalás

2 g/nap dózisban adagolt stroncium-ranelát hatására 8 éven keresztül is folyamatosan és minden mérési régióban nőtt a posztmenopauzás osteoporotikus nők csontsűrűsége (BMD). A csonttörések gyakorisága mindvégig változatlan maradt, jóllehet nőtt a betegek életkora. A 8 éven keresztül alkalmazott kezelés biztonságossága összhangban áll a korábbi megállapításokkal, nem merültek fel új aggályok a biztonságossággal kapcsolatban. Az eredmények tehát azt bizonyítják, hogy posztmenopauzás nők esetében tartósan hatásos és megfelelően biztonságos a 8 éves stroncium-ranelát kezelés. Ezek az adatok a kezelés tartósan érvényesülő csonttörés-megelőző hatékonyságát bizonyítják.

10 éves stroncium-ranelát kezelés eredményei

A 10 éves eredményekről *Reginster* és mtsai. számoltak be 2010 decemberében a szingapuri IOF Kongresszuson. A társszerezők között örömmel fedeztük fel *Balogh Ádám* és a Debreceni Egyetem nevét

A SOTI és TROPOS kettősvak, placebo-kontrollos, fázis III vizsgálatban összesen 6740 posztmenopauzás osteoporotikus, fehér nőbeteg vett részt. A két vizsgálat bármelyikében 5 éven keresztül részt vett betegeket felkérték, hogy lépjenek be egy 3 év időtartamú, nyílt feltételek között lebonyolított, kiterjesztett vizsgálatba, amit utóbb 2 évvel meghosszabbítottak – ily módon, ezek a betegek 10 éven keresztül kaptak SrRan-ot.

Azoknak a betegeknek a jellemzői, akik 10 éven keresztül részesültek kezelésben (n=233), a SOTI és a TROPOS vizsgálatok kezdetekor hasonlóak voltak a teljes vizsgálati populációéhoz: átlagéletkoruk (\pm SD) 72,0 (\pm 5,5) év, lumbális csigolya- és femurnyak-BMD T-pontszámaik (sorrendben) -3,30 (\pm 1,38), illetve -2,95 (\pm 0,57). A lumbális csigolyák csontsűrűsége a 10 éves időszak során folyamatosan és szignifikánsan (a 10. évig $p<0,05$) nőtt; a 10. évben a kezelés előtti értékhez viszonyított változás 34,5% (\pm 20,2%) volt. A femurnyak, valamint a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége a 7. évig szignifikánsan nőtt – a kiindulási értékhez viszonyított változásuk 10,7% (\pm 12,1), illetve 11,7% (13,6) volt, majd a továbbiakban változatlan maradt.

A SrRan csonttörés-megelőző hatékonyságának placebo-kontroll nélküli értékelése céljából a 10 éven keresztül kezelt betegek alcsoportjában összehasonlították a SOTI/TROPOS vizsgálatok, illetve azok kiterjesztése során 5-5 évig kezelt résztvevőkben bekövetkezett csonttörések gyakoriságát. Noha az életkor előrehaladtával – elméletben – nő a töréskockázat, az eredeti 5 éves vizsgálati periódus, illetve az 5 éves kiterjesztés során észlelt kumulatív törésgyakoriság között sem az új csigolyatörések (18,5% vs. 20,6%), sem az új non-vertebrális törések esetében (12,9% vs. 13,7%) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség ($p=0,672$, vs. $p=1,00$). A SrRan a 10 év során mindvégig biztonságos és jól tolerálható maradt; váratlan mellékhatás nem jelentkezett.

Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a stroncium-ranelát kezelés 10 éven keresztül is hatásos marad és a biztonságossága is megfelelő.

Forgács Sándor dr.