

## A postmenopauzás osteoporosis új, innovatív kezelése

Servier szimpózium. 4<sup>th</sup> European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. (ECCEO) Nizza 2003. november

Nagy érdeklődés kísérte a Servier szimpóziómát, amely egy új gyógyszer a stroncium ranelat bemutatásának jegyében zajlott le. A neves előadókat felvonultató ülést P. Meunier (Franciaország) és J. Reginster (Belgium) vezette.

### Az osteoporoticus betegek kielégítetlen orvosi szükségletei *P. Delmas (Lyon)*

Az osteoporosisban bekövetkező csontvesztés a csontbontás és -képződés egyensúlyának megbomlásával függ össze.

A bisphosphonátok, az oestrogenpótló kezelés, a szelektív oestrogen-receptor modulátorok és a calcitonin az osteoclastok csontbontó tevékenységének ütemét fékezve mérséklék a csontvesztést. Az alkalmazott szertől és a törés helyétől függően akár 20-50%-kal is csökkenthet a törés gyakorisága. Számos ok miatt azonban egyre nő az osteoporoticus csonttörést elszenvedők száma – különösen a kedvezőtlen rizikóstátuszú (vagyis csonttörést már korábban is többször elszenvedett) betegek populációjában. Nem feltétlenül előnyös a gyógyszeradag növelésével tovább fokozni a csontreszorpció gátlását. Különböző csontreszorpció-gátlók kombinált alkalmazásával tovább növelhető a csont ásványi anyag sűrűsége, ám nem bizonyított, hogy ez a törésveszély mérséklődését is fokozná.

Biopsziás minták hisztomorfometriás vizsgálatával bizonyították, hogy osteoporosisban visszaszorul a csontképződés, csökken az egyes osteoblastok által előállított csontmátrix mennyisége. Ezt a változást a csontképződés szisztémás markerei nem tükrözik. Mindössze néhány gyógyszerről bizonyították, hogy az osteoblastok aktivitásának fokozásával csökkenti a csonttörés kockázatát. Az emberi parathormon egyidejűleg fokozza a csontreszorpciót és a csontépítést, ám az utóbbit nagyobb mértékben. Így kedvezően befolyásolja a csontszerkezetet és jelentősen mérsékli a törés kockázatát.

A stroncium ranelát a postmenopauzás osteoporosis kezelésének új, rövidesen forgalomba kerülő alternatívája. Ez az első olyan szer, amelyik – a preklinikai vizsgálatok eredményei alapján – a csontképződés serkentésével egyidejűleg csökkenti a csontreszorpciót és ezt a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásai is alátámasztják. Két nagyszabású klinikai vizsgálat is megerősítette, hogy a stroncium ranelát szignifikánsan mérsékli a csonttörés kockázatát. Ezek az új terápiás lehetőségek új korszakot nyithatnak a postmenopauzás osteoporosis kezelésében.



### A stroncium ranelát hatásmechanizmusa és csontminőségre kifejtett kedvező hatásai

*P. Ammann (Geneva)*

A stroncium ranelát az első olyan készítmény, mely a csontképződés serkentésével egyidejűleg csökkenti a csontreszorpciót. Új keletű klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a szer csökkenti a postmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető csigolya- és a non-vertebrális csonttörések kockázatát.

Patkány koponyatetőből izolált sejtenyészeten végzett in vitro kísérletek során kiderült, hogy a stroncium ranelát serkenti az osteoblastok előalakjainak osztódását és a kollagén szintézist. A szer gátolja a patkányból és egérből izolált osteoclastok csontbontó működését, illetve csirke csontvelő-nyészeten az osteoclastok differenciálódását. Stroncium raneláttal kezelt ovariectomizált patkányban a kezelés megakadályozta a trabeculáris csontállomány oestrogen-hiány okozta fogyatkozását. Egészséges patkányban a stroncium ranelát fokozza az alkalikus foszfatase aktivitását. A trabeculáris állomány tömegének és a trabeculák számának, valamint a csontátmérő számottevő növekedése mind amellettszólnak, hogy ez a vegyület in vivo is serkenti a csontképződést.

Két éven keresztül stroncium raneláttal kezelt, egészséges nőtény patkányokban a javarészt trabeculáris állományból felépülő csigolyatesteken és a femur diaphysisének zömmel corticális csontot tartalmazó középső régiójában egyaránt észlelték a csontszilárdság és a csonttömeg dózisfüggő növekedését. A csont mechanikai jellemzőinek javulását a maximális terhelhetőség jelentős növekedése is jelezte. A hisztomorfometriai elemzések alapján a stroncium ranelát nem károsította a csontszövet mineralizációját és a csont merevségét sem csökkentette. A stroncium raneláttal kezelt csont – az egészséges csontra jellemző elaszticitási jellemzők mellett – nagyobb mértékű alakváltozást képes elviselni.

A stroncium ranelát tehát serkenti a csontképződést, gátolja a csontbontást, növeli a csonttömeget, miközben fenntartja a csont elaszticitását – és mindezeknek köszönhetően fokozza a csont szilárdságát.

### A stroncium ranelát csigolya- és non-vertebrális csonttörés kockázatát mérséklő hatása

*R. Rizzoli (Geneva)*

A stroncium ranelát az osteoporosis új gyógyszere. Hatásmechanizmusa újszerű és átfogó, hiszen – preklinikai vizsgálatok eredményei alapján – a csontképződés serkentésével egyidejűleg csökkenti a csontreszorpciót. Egy nagyszabású, 12 országban lebonyolított nemzetközi, multicentrikus (n=75), III. fázisú klinikai tesztprogram postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nőbetegeken értékelte a 2 g/nap dózisban szájon át adagolt stroncium ranelát csigolya- és non-vertebrális csonttörések kockázatát csökkentő hatását. A bevezető FIRST (Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trials) vizsgálat a kalcium és D-vitamin háztartás élettani viszonyait igyekezett helyreállítani a kezelés csigolyatörés kockázatára kifejtett hatásait értékelő SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention), illetve a non-vertebrális törések kockázatának alakulását tanulmányozó TROPOS (TRreatment Of Peripheral Osteoporosis) vizsgálatok későbbi résztvevőinek szervezetében. A 3 év időtartamú kettősvak, randomizált, placebo-kontrollos SOTI és TROPOS vizsgálatok a stroncium ranelát újabb csigolyatörések, illetve non-vertebrális csonttörések gyakoriságára kifejtett hatásait értékelték. Mind a két vizsgálat résztvevőin folytatták a FIRST során beállított kalcium- és D-vitamin pótlást. A SOTI vizsgálatban 1649 (átlagosan 69,7±7,3 éves), a TROPOS vizsgálatban 5091 (átlagosan 76,8±5,0 éves) postmenopauzás nő vett részt. A SOTI résztvevőinek kezelés előtti lumbális csontsűrűsége alacsony volt (T-pontszám: -3,6±2,1) és 87,5%-uk korábban már elszenvedett legalább egy csigolyatörést. A TROPOS résztvevői esetében a femurnyak BMD T-pontszáma -3,1±0,6, a csigolyatörést már elszenvedett betegek részaránya 38,6% volt.

A SOTI vizsgálat tapasztalatai szerint a stroncium ranelát rövid idő alatt (már 1 éves kezelés után) és tartósan (3 éven keresztül), szignifikáns mértékben csökkentette a csigolyatörés veszélyét: 1 éves kezelés után 49%-kal, 3 év alatt 41%-kal csökkent a relatív kockázat. A panaszokat okozó csigolyatörés relatív kockázata is szignifikánsan csökkent, 1 év alatt 52%-kal, 3 év alatt 38%-kal. A testmagasság legalább 1 centiméternyi csökkenése szignifikánsan ritkábban fordult elő a stroncium raneláttal kezelt betegeken, mint a placebo-csoportban.

A TROPOS vizsgálat stroncium raneláttal kezelt betegcsoportjában szignifikánsan, 16%-kal csökkent a non-vertebrális csonttörés relatív kockázata. A kezelés első 18 hónapjában a csípőtáji törés relatív kockázata is 41%-kal csökkent. A 3 éves kezelés hatására a SOTI vizsgálat során 14,4%-kal nőtt a lumbális csigolyák, illetve a TROPOS vizsgálat során 8,2%-kal a femurnyak csontsűrűsége. A csontátépülés biokémiai markereinek vizsgálata megerősítették a változásokat.

Mindezek alapján a 2 g/nap dózisban, szájon át adott stroncium ranelát újszerű, hatékony és biztonságos gyógyszer a postmenopauzás osteoporosis kezelésében. Hatékonyan csökkenti mind a csigolya-, mind a non-vertebrális csonttörés kockázatát.

### A kezelés előnyei a betegek számára: javuló életminőség és kiváló tolerálhatóság

*M. Diaz-Curiel (Madrid)*

Az utóbbi években a klinikai kutatásban is egyre fontosabb hatékonysági mutatóként ismerik el a betegek életminőségét. A stroncium ranelát hatásait nagyszabású, 3 vizsgálatból álló klinikai program értékelte. Ezek egyike volt a SOTI vizsgálat, melynek 1649 postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő résztvevőjén kétféle eszközzel értékelték. Az egyik az általános jellegű, valamint a csigolya-osteoporosisban szenvedő betegek számára kifejlesztett QUALIOST® kérdőív volt. A kérdőíves felmérést először a kezelés elkezdése előtt végezték el, majd hathavonként ismételték. A 23 tételből álló QUALIOST® modul szomatikus és emocionális dimenziókat pontoz, továbbá összegezett pontszámot is képez. A 11 országban kezelt 1240 betegen elvégzett felmérés szerint az összpontszám, az emocionális és a szomatikus pontszámok az életminőség javulását tükrözték a stroncium raneláttal kezelt betegcsoportban, míg a placebo-csoport életminősége hanyatlott.

A betegek jól tolerálták a kezelést. Az életminőség szignifikáns javulása minden bizonnyal annak köszönhető, hogy a stroncium raneláttal kezelt csoportban kevesebb beteg szenvedett el újabb szubklinikus, illetve klinikai csigolyatörést – sőt ebben a kezelés kiváló tolerálhatóságának is szerepe lehetett. A stroncium ranelát kezelés tehát előnyös a postmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegek számára.

*Forgács Sándor dr.*