

Nagyszabású biopsziás vizsgálat a Protelos® (stroncium-ranelát) alendronátot felülmúló csontképző aktivitását bizonyítja

ECCEO 11. Valencia, 2011. március

Ostoporotikus nőkben a csontszilárdság csökkenésének következménye a fokozott töréskockázat, melynek mértéke a csont térfogatától, mikroszkópos szerkezetétől, és mineralizációs fokától függ. Az osteoporosis a kompakt és a szivacsos csontállomány mikroszkópos szerkezetére egyaránt kihat, ez a magyarázata annak, hogy ebben a csontbetegségben mind csigolya-, mind non-vertebrális törések megfigyelhetők.

Az osteoporosis elleni gyógyszerek – hatásmechanizmusuktól függően – különbözőképpen befolyásolják a csont mikroszkópos szerkezetét. A csont összetett felépítése többféle non-invazív és invazív eljárással vizsgálható. A gyógyszerek csonthatásainak értékelésére alkalmas eljárások között a crista ilei párosított csontbiopsziás minták vizsgálata a mérvadó. A biopsziás mintákat placebo-kontrollos, vagy összehasonlító tanulmányok során gyűjtik, a tesztelt kezelések különböző időtartamú, néhány hónaptól több évig terjedő alkalmazása előtt és után. Az anyag elemzésére három kiegészítő módszer jöhet szóba. Az első a biopsziás minták metszeteinek kétdimenziós elemzésén alapuló hisztomorfometria, mely tájékoztat a csont szerkezetéről és átépülésének aktivitásáról, a mineralizálódó felszíneket (MS/BS) is beleértve. Kiszámítható a csontképződési ráta (BFR) és

az aktivációs frekvencia, amelyek fontos információt adnak a csontképződés folyamatáról. A második a csont háromdimenziós felépítését röntgensugarak segítségével feltáró μ CT a mikroszkópos csontszerkezet elemzésére használatos. A harmadik módszer a mikroradiográfia, mellyel pontosan elemezhető a csont másodlagos mineralizációja.

A párosított biopsziás minták elemzése egyértelműen a leginformatívabb eljárás gyógyszerek csonthatásainak értékelésére. Ez a módszer a csontformáció dinamikus megítélésének „arany standard”-ja. Mindazonáltal az eljárás invazív, ezért korábban csupán kevés számú mintát értékeltek.

2011 márciusában Valenciában megrendezett ECCEO 11 kongresszuson nagy érdeklődést keltettek a Protelossal végzett histomorfometriai elemzésekről szóló beszámolók „Healthy bone: a question of structure” címmel szimpózium, valamint előadások hangzottak el erről a nagyszabású vizsgálatról, amelyeket több kiadványban illetve sajtóközleményekben ismertettek.

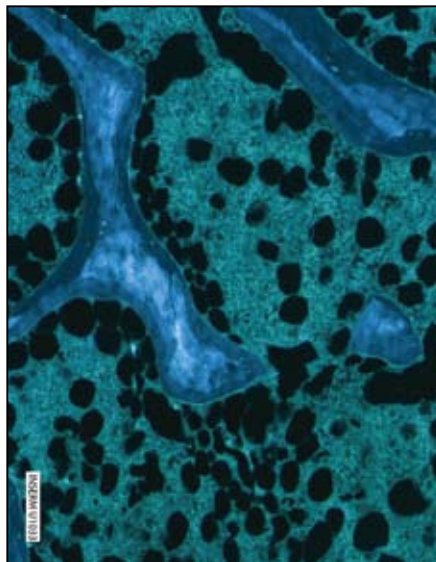
Protelos® immár világszerte engedélyezett gyógyszer, melyet 72 országban forgalmaznak. A gyógyszer nagyobb hatékonysággal serkenti a csontképződést és javítja a csontminőséget, ami magyarázatot ad a csigolya-, non-

vertebrális és csípőtáji törések elhárításában megfelelően bizonyított hatékonyságára. A közelmúltban kimutatták, hogy csonttörés-megelőző hatékonysága akár 10 éven keresztül érvényesül. (Erről beszámoltunk az Osteol. Közl. előző számában)

A Protelos® (strontium ranelate) és az alendronate két különböző hatásmechanizmusú hatékony osteoporosis elleni kezelés. Az alendronat hatásos antirezorptív szer. A Protelosnak bizonyítottan kettős hatása van: csontépítés fokozó és csont-lebontást gátló hatás. Nagyfelbontású perifériás kvantitatív komputertomográfiát alkalmazó vizsgálat során a Protelos® mikroszkópos csontszerkezetre kifejtett hatása – mind a kompakt, mind a szivacsos állományban – felülmúlta az alendronátot.



Stroncium raneláttal kezelt csont hisztomorfometriás képe kettős tetraciklin jelöléssel, fluorokrómmal jelölve: Jól látható a szinte teljes trabekuláris felszín mentén végighúzódó kettős jelölés, melyek hosszúsága (MS/BS%), illetve a két jelölés távolsága (MAR) a csontképző aktivitás mértékének indikátora



Alendronáttal kezelt csont hisztomorfometriás képe kettős tetraciklin jelöléssel, fluorokrómmal jelölve

A korábbi széleskörű experimentális és klinikai vizsgálatokat most egy minden eddigieknél nagyobb szabású randomizált histomorphometriás vizsgálattal egészítették ki, amely bizonyította, hogy 6 és 12 havi kezelés után a csontépítés szignifikánsan nagyobb mértékű a strontium ranelate-ot szedő nőkben, mint az alendronátot szedőkben. A vizsgálatot nemzetközi munkacsoport végezte *prof. Chappurlat* (Lyon, Franciaország) vezetésével

A csontbiopszia során henger alakú mintát vesznek a csípőlapát taréjából. A biopsziás mintában azonosítható a még nem mineralizálódott csont (osteoid szövet) és a csontmátrix már mineralizálódott része, továbbá mérhető a csontképződés üteme, sőt a csontszövet egyéb jellemzői is meghatározhatók. A csontképződést a mineralizálódó (vagyis új, beépült ásványi anyagokat tartalmazó csont alkotta) felszín vizsgálatával mérik.

A Protelos® kutatásában kisebb beteganyagban megelőzően is alkalmaztak csontbiopsziát. 2008-ban és 2010-ben közölt vizsgálatok megállapítása szerint a szer hatékony a csontképződés elősegítésére, a csont mikroszkópos szerkezetének szilárdítására, és ezáltal az osteoporotikus csonttörés kockázatának csökkentésére.

A kongresszuson ismertett vizsgálatok célul tűzték ki a Protelos és alendronát csontépítésre kifejtett hatásának direkt összehasonlító értékelését histomorphometria módszerekkel. Minden korábbi vizsgálatnál lényegesen nagyobb beteganyag vizsgálatát végezték el. Ebben a nemzetközi, multicentrikus, kettősvak, kontrollos vizsgálatban összesen 268 posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbeteg vett részt. Az elsődleges végpont a mineralizálódó csontfelszín nagyságában 6, majd 12 hónapon keresztül Protelos®-szal, vagy alendronáttal kezelt csoportok között mutatkozó különbség volt. A mineralizálódó felszín (MS) a teljes csontfelszín (BS) százalékaként fejezték ki, az MS/BS hányados meghatározásához. Utóbbit a csontbiopsziás mintában meghatározott mineralizálódó felszínnek és a teljes csontfelszín hányadosaként számították ki. A vizsgálat másodlagos végpontjai a csontképző képesség további histomorphometriai jellemzői voltak, például a csontképződési ráta (*bone formation rate*, BFR) és az ásványi anyag lerakódás üteme (*mineral apposition rate*, MAR).

A vizsgálatban részt vett nőket vagy a szokványos, 2 g/nap dózisban adagolt Protelos®-szal (179 beteg) vagy 70 mg/hét alendronáttal kezelték (89 beteg). A csontképződés értékelése céljából 6, majd 12 havi Protelos®, vagy alendronát kezelés után biopsziás mintát vettek a crista ileiből. Az eredményeket az eredeti kezelési szándék szerint (intention-to-treat) elemezték.

A két terápiás csoportba sorolt nők kezelés előtti klinikai jellemzői hasonlóak voltak. A betegek átlagéletkora 64 év volt (63,5±7,3 év a Protelos® és 63,8±6,9 év az alendronát ágban). A lumbális csigolyák kezelés előtti T-pontszámai is hasonlóak voltak (-2,90±0,71 a Protelos® és -2,98±0,75 az alendronát csoportban) – vagyis az osteoporosis súlyossága azonos mértékű volt. A vizsgálatban részt vett nők átlagosan 16 éve posztmenopauzásak voltak: a menopauza

átlagos időtartama a Protelos® csoportban 15,9±8,4 év, az alendronát csoportban 16,0±6,8 év volt.

A vizsgálat eredményei szerint 6, valamint 12 hónapos kezelés után, a mineralizálódó csontfelszín növekedése szignifikánsan nagyobb volt a Protelos®-szal kezelt betegek, mint az alendronátot szedők esetében. A 6. havi MS/BS hányadosok a Protelos® csoportban 2,94±3,73%, az alendronát csoportban 0,20±0,29% voltak. Ez szignifikáns különbséget jelez a mineralizálódó csontfelszín nagyságában a Protelos® javára. A BFR hasonló eredményeket mutatott: 0,021±0,024 és 0,033±0,027 tm³/tm²/nap 6. és 12. hónapnál a SrR, versus 0,003±0,003 tm³/tm²/nap mindkét időpontban az alendronát csoportban, szignifikáns csoportok közötti különbséggel mindkét időpontban (P<0,001). A MAR is szignifikánsan magasabb volt a stroncium ranelate-tal kezeltékben a 6. (0,630±0,127 tm/nap, p=0,003) és 12. hónapban is (0,624±0,094 pm/nap, p=0,009) az alendronáthoz képest (0,553±0,108 tm/nap, mindkét időpontban).

A Protelos® csontképződésre kifejtett, az alendronátot felülmúló hatása 12 havi kezelés után felerősödött, a mineralizálódó csontfelszínnek nagyságában az alendronáttal kezelt betegekhez képest mutatkozó különbség 4,65%-ra nőtt (p<0,001). Az MS/BS hányados 12 hónap elteltével 4,91±4,15% volt a Protelos®-szal és 0,28±0,57% az alendronáttal kezelt csoportban.

A mellékhatások előfordulása hasonló volt a két csoportban, a betegek mind a két gyógyszert jól tolerálták.

Összefoglalás és következtetések

Az ECCEO 11 márciusban rendezett kongresszuson nemzetközi, multicentrikus kettősvak, 268 posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nő részvételével lebonyolított csontbiopsziás vizsgálatot ismertettek. Kimutatták, hogy a Protelos® szignifikánsan nagyobb hatással volt a mineralizálódó csontfelszínre, mint az alendronát. Hat hónap elteltével a teljes csontfelszín százalékában kifejezett mineralizálódó felszín (vagyis a vizsgálat elsődleges végpontja) 2,94% volt Protelos®-t és 0,20% alendronátot szedő betegek esetében (p<0,001). Ez, a csontképzés terén az alendronátot jelentősen felülmúló hatás 12 havi kezelés után tovább fokozódott. Ezenkívül, 6, majd 12 hónapos kezelés során a Protelos® az alendronáttal összehasonlítva szignifikáns mértékben fokozta a csontképződés és az ásványi anyagok lerakódásának ütemét. A megfigyelt csontképző aktivitás a stroncium ranelát különleges hatásmechanizmusának tulajdonítható, ami – a csontreszorpciót és a csontképződést egyaránt blokkoló biszfoszfonátokkal ellentétben – kettős aktivitást fejt ki: fokozza vagy fenntartja a csontképződést és csökkenti a csontreszorpciót, új és szilárdabb csont képződésének irányába billenti a csontanyagcsere egyensúlyát. A biszfoszfonátok esetében más a helyzet, mivel kimutatták, hogy ezek a gyógyszerek lényegében csökkentik a csontképződés felszínének a nagyságát.

Forgács Sándor dr.