

A jobb csontminőség hatékonyabbá teszi a csonttörés megelőzését

Servier szimpózium ECCEO 10. Firenze, 2010. május

A csontminőség értékelése:

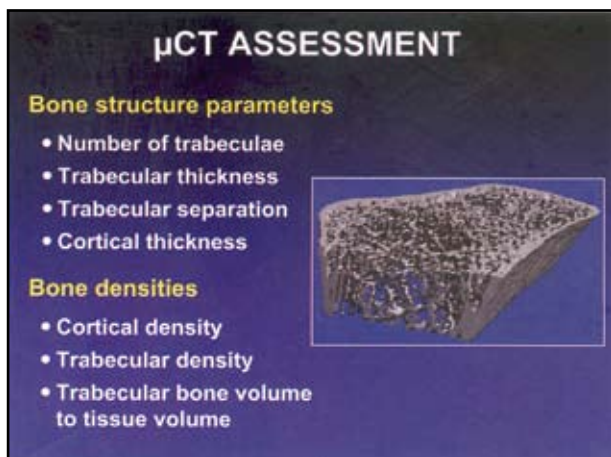
módszerek és terápiás vonatkozások

Dieter Felsenberg (Berlin, Németország)

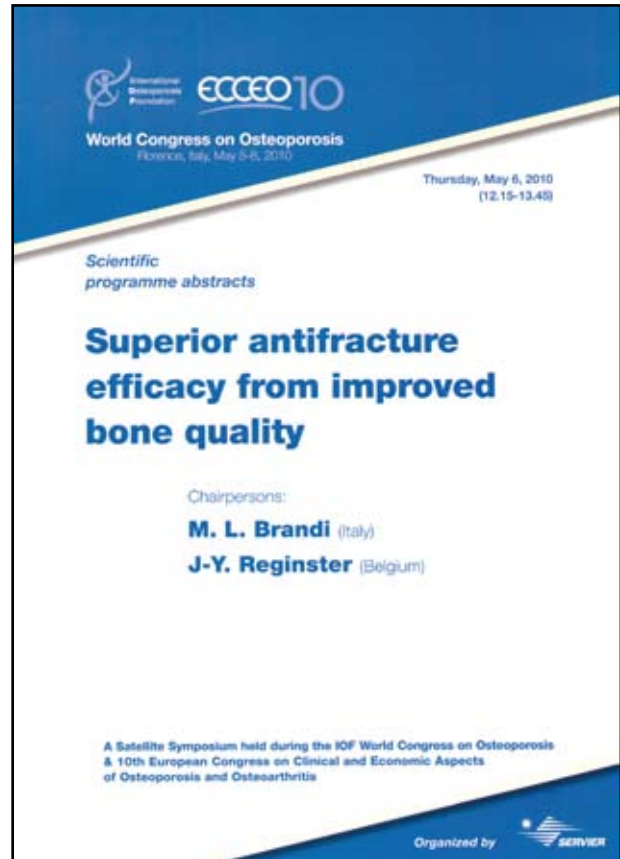
Az osteoporosis kórismézése korábban kizárólag a csontsűrűség DXA mérésén alapult. Ezzel a módszerrel azonban csak a csont tömege mérhető, a fizikai sűrűsége nem. A csontszilárdság kiszámításához különböző szerkezeti és anyagtulajdonság-mutatók ismerete is szükséges. Osteoporosisban először a vízszintes lefutású csontgerendák szívódnak fel. Ez a csonttömegtől függetlenül kihat a hálózat szilárdságára. Ezt szem előtt tartva, a csontsűrűség és -szerkezet in vivo értékelésére alkalmas eszközöket, például a mikroCT(μ CT) fejlesztettek ki.

A μ CT élőben képes ábrázolni a csont geometriáját és trabekuláris szerkezetét. A csont ásványi anyag sűrűség többféle mutatója mérhető. A kéregállomány sűrűségének, porozitásának és vastagságának; a csontgerendák számának és vastagságának, a trabekuláris hálózat töredezettségének, továbbá a csont-/szövetterefogat kiszámításával becsülhető a csontszilárdság. Ezenkívül, a csont fizikai sűrűsége is megmérhető. Néhány vizsgálat a közelmúltban bebizonyította, hogy az osteoporosis gyógyszeres kezelésének hatása egyértelműen megmutatkozik a kéregállomány sűrűségében. Lehetséges, hogy főként a kéregállomány ezen jellemzőinek köszönhető a perifériás csonttörések kockázatának csökkenése.

A csontszerkezeten és -geometrián kívül a csontszövet mineralizációja is befolyásolhatja a csontok szilárdságát – amint azt az osteogenesis imperfecta és az osteomalacia példázzák. Az osteogenesis imperfectában észlelhető, nagyfokú mineralizáció miatt merev, alacsony szilárdsá-



1.kép. A csontszilárdság meghatározása céljából μ CT vizsgálattal mért szerkezeti és csontsűrűség-paraméterek.



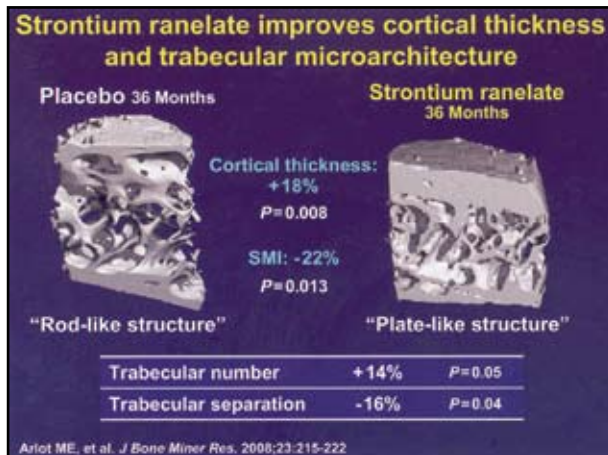
gú csontok fejlődnek. Ezzel szemben, a D-vitamin hiányra jellemző, kevésbé mineralizált csont rendkívül hajlékony és sokszori alakváltozása fáradásos töréshez vezet. A csontszövet mineralizációja in vitro mérhető a csont ásványi anyag eloszlásának és anyagtulajdonságainak meghatározására alkalmas μ CT vizsgálattal.

Preklinikai és klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a stroncium ranelát a csontmineralizáció élettani mértékének megváltoztatása nélkül, a kéregállomány vastagságának és sűrűségének, továbbá a szivacsos állomány sűrűségének, a csont-/szövetterefogat és a szerkezeti elemek számának növelésével javítja a csont mikroszkópos szerkezetét. A mikroszerkezet mind a kéreg-, mind a szivacsos állományban bekövetkező javulásának köszönhetően a stroncium ranelát hatékonyan előzi meg a csigolya- és csípőtáji töréseket.

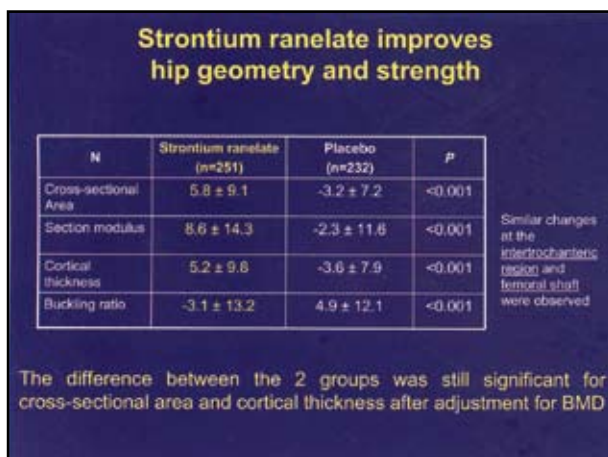
Elérhető cél a csont mikroszkópos szerkezetének javítása

René Rizzoli (Genf, Svájc)

A csont szilárdságát mikroszkopikus felépítése (a szivacsos állomány térfogata, a csontgerendák vastagsága és kapcsolódási pontjainak száma), geometriája (külső átmérő, kéregvastagság) és mechanikai jellemzői (mineralizáció, porozitás) határozzák meg. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a stroncium ranelát a mikroszkópos csontszerkezet javításával és a plaztikus energia ezt követő növekedése révén fokozza a csont szilárdságát és ezáltal a töréssel szembeni ellenállását is.



2. kép. A stroncium ranelát növeli a kéregállomány vastagságát és javítja a szivacsos állomány mikroszkópos szerkezetét.



3. kép. 483 posztmenopauzás osteoporotikus nő csípőtáji régiójáról 5 év alatt készült DXA-felvételek elemzése a Hip Structural Geometry programmal. TROPOS vizsgálat: adatai alapján

Fázis II és III vizsgálatokba beválasztott nőktől származó, 141 crista ilei biopsziás minta hisztomorfometriai vizsgálata bizonyította a szer biztonságosságát, valamint azt is, hogy a szivacsos csontállományban szignifikánsan nagyobb az ásványi anyag lerakódásának üteme (+9% vs. kontroll, $p=0,019$). Az osteoblast-felszín területe is szignifikánsan nagyobb volt (+38% vs. kontroll, $p=0,047$). A 3 éves kezelés után vett biopsziás minták 3D- μ CT vizsgálata a mikroszkópos csontszerkezet szignifikáns változásait mutatta ki a kezelt csoportban: nőtt a kéregállomány vastagsága (+18%-kal, $p=0,008$), a csontgerendák száma (+14%, $p=0,05$) és csökkent a szivacsos csontállomány töredezettsége (-16%, $p=0,01$), ugyanakkor a kéregállomány porozitása változatlan maradt. A kezelésben részesülő betegek mintáinak alacsonyabb szerkezeti modell-indexe (-22%, $p=0,01$) azt tükrözi, hogy csontgerendák külleme a „pálcikaszerűtől” a „lemezszerű” felé tolódott el – jelezvén, hogy a szer képes a csontszerkezet javítására. A stroncium ranelát egyidejűleg serkenti a csontképződést és szorítja vissza a csontreszorpciót, amint azt a

csontanyagcsere biokémiai markereinek vizsgálatával is alátámasztották.

A jobb csontszerkezet és a nagyobb csontszilárdság közötti kapcsolatot a TROPOS vizsgálatba 5 évre beválasztott 483 nőbetegen, a csípőtáji csontregióról készült DXA mérések elemzése erősítette meg. A szer kedvezően hatott a csontgeometria minden értékelt mutatójára: a femurnyak kéregállományának vastagsága 5,2%-kal ($p<0,001$), keresztmetszetének területe 5,8%-kal ($p<0,001$), hajlítószilárdsága 8,6%-kal ($p<0,001$) nőtt. Ezeket a kedvező változásokat az intertrochanterikus régióban és a femur diaphysisen is megfigyelték. Az eredmények a BMD változását figyelembe vevő helyesbítés után is statisztikailag szignifikánsak maradtak.

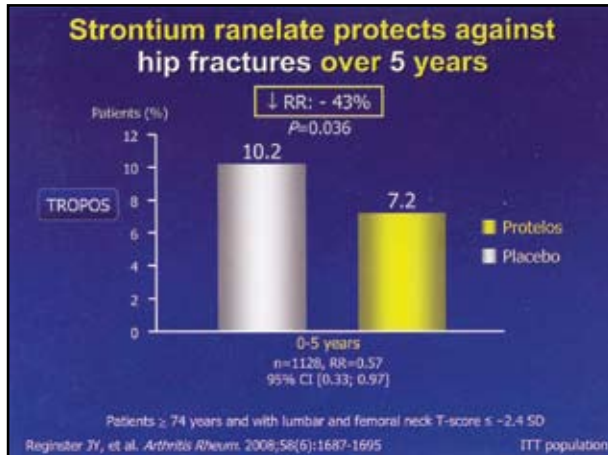
Egy multicentrikus, longitudinális vizsgálat párhuzamosan hasonlította össze az stroncium ranelát és az alendronát mikroszkópos csontszerkezetekre kifejtett hatásait 88 posztmenopauzás osteoporotikus nőbetegen. A sípcsont disztális szakaszán egy, majd két éves kezelés után elvégzett, nagyfelbontású, perifériás, kvantitatív CT vizsgálat szerint posztmenopauzás osteoporotikus nőkben a stroncium ranelát kéreg- és szivacsos állomány mikroszerkezetére kifejtett hatása egyaránt felülmúlja az alendronátét.

A stroncium ranelát kiemelkedő csonttörés-megelőző hatékonyságának klinikai bizonyítéka Bernard Cortet (Lille, Franciaország)

A stroncium-ranelát hatékonyságát két nagyszabású, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, III-as fázisú vizsgálat tanulmányozta. A SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) vizsgálat során 4 év alatt 33%-kal csökkent a csigolyatörés és 36%-kal a klinikai (tünetekkel járó) csigolyatörés kockázata. A TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis Study) vizsgálat 5 éve alatt a kockázatsökkenés a non-vertebrális törések esetében 15%-os és a csípőtáji törések esetében 43% volt. A stroncium ranelát az egyetlen osteoporosis elleni gyógyszer, amely randomizált klinikai vizsgálat körülményei között, 4-5 éves alkalmazás során egyaránt hatásosnak bizonyult a csigolya- és a non-vertebrális törések ellen.

A stroncium ranelát a szubklinikus és klinikai csigolyatörések megelőzése révén az idős (≥ 80 éves) és a fiatalabb (50-65 éves) osteoporotikus nők esetében 32%-kal csökkenti a csigolyatörések és 37%-kal a jelentős, non-vertebrális törések kockázatát. Klinikai hatékonysága a betegség súlyosságától, továbbá osteopeniás (csigolyatörést korábban elszenvedett/el nem szenvedett), vagy többszörös csigolyatörést már elszenvedett és egyéb rizikófaktorokkal terhelt betegeken egyaránt észlelhető.

Az abszolút töréskockázat csökkentése értékes stratégia. A maximális mértékű abszolút kockázatsökkenést a SOTI vizsgálat stroncium ranelát alkalmazása során mutatta ki. Randomizált klinikai vizsgálatok tanúsága szerint, a stroncium raneláttal elérhető abszolút kockázat-



4. kép. A stroncium-ranelát 5 éven keresztül alkalmazva bizonyítottan hatásosnak bizonyult a csípőtáji törések megelőzésében.

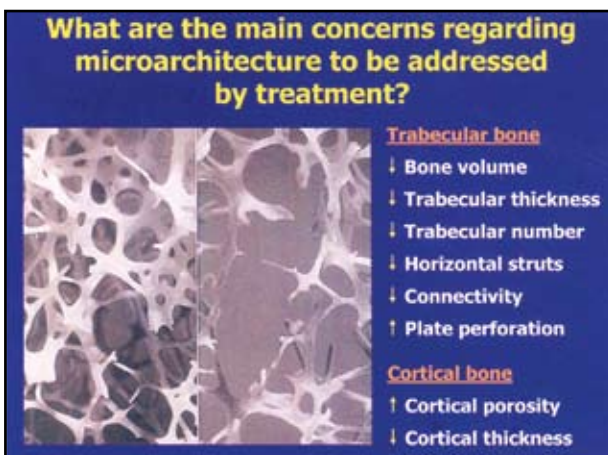
csökkenés kétszerese a többi, osteoporosis elleni gyógyszerrel elérhetőnek (például a csigolyatörés esetében 12%, míg ibandronát alkalmazásakor 5%). A csípőtáji törésre vonatkozóan kevesebb adat lelhető fel az irodalomban: az abszolút kockázatcsökkenés stroncium ranelát alkalmazásakor a legnagyobb (2,1%), míg zolendronát, risedronát, vagy alendronát adása esetén csekély (1,1%) és ibandronát esetében ki sem számítható – erről a gyógyszerről nem bizonyították, hogy hatékony lenne csípőtáji törések ellen.

A stroncium ranelát előnyei a betegek számára

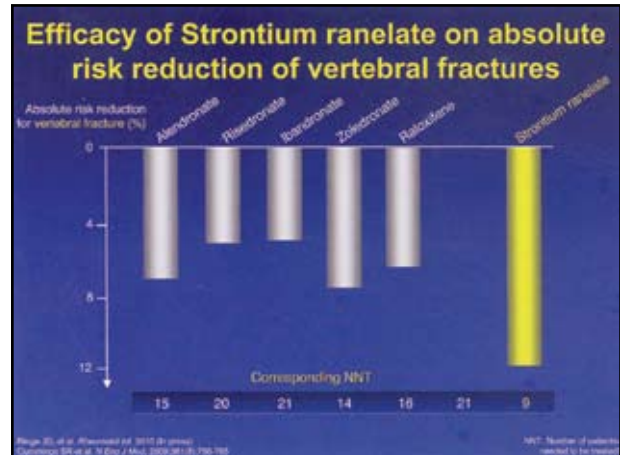
– klinikai esetek elemzése

Maria Luisa Brandi (Firenze, Olaszország)

Az osteoporosis jellemzője a csontok törékenységének fokozódása, az alacsony csonttömeg és a csontminőség hanyatlása miatt. Ezek a rendellenességek az öregedés során, a menopauza után lépnek fel és a csonttörések kockázatának növekedéséhez vezetnek. Az osteoporosis jelenleg számos különböző, a csontreszorpciót gátló, vagy a csontképződést serkentő gyógyszerrel kezelik.



6. kép.



5. kép. A csigolyatörések abszolút kockázatcsökkenésének értékelése különböző kontrollált vizsgálatok adatainak felhasználásával.

Bármely osteoporosis elleni gyógyszer csakis abban az esetben válhat be a csonttörés terheinek enyhítésére, ha a csonttörés összes típusa ellen és a posztmenopauzás nők mindegyik életkor-csoportjában hatásosnak bizonyul. A kezelés hatása a beteg sajátosságainak (például életkor, a csontok ásványi anyag sűrűsége, korábbi csonttörések) függvénye.

A kettős hatásmechanizmusú stroncium ranelárról kimutatták, hogy rövid időn belül és tartósan hátrítja el a csonttöréseket a betegek mindegyik életkor-csoportjában, sőt csonttörést korábban már elszenvedett/még el nem szenvedett nők esetében egyaránt.

Az 1649, ötvenéves vagy idősebb nőn elvégzett, nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált SOTI vizsgálat adatainak közelmúltban végrehajtott post hoc elemzés kimutatta, hogy a stroncium ranelát 4 év alatt mérsékelte a csigolyatörés fiatal (50-65 éves) posztmenopauzás nőket fenyegető kockázatát. A szer ezekben a betegekben 3 év alatt 43%-kal, 4 év alatt 35%-kal csökkentette a csigolyatörés kockázatát. A klinikai (tüneteket okozó) csigolyatörések kockázata is csökkent: 3 év alatt 54%-kal, 4 év alatt 52%-kal. A stroncium ranelát csontképző aktivitásával összhangban évről-évre megfigyelték a BMD progresszív gyarapodását.

Egyedül a stroncium ranelát szorítja vissza bizonyítottan a csigolya-, a non-vertebrális, és a csípőtáji töréseket az idős nők ezen nagy kockázatú populációjában. A stroncium ranelát 1 év alatt 59%-kal, 3 év alatt 32%-kal csökkentette a csigolyatörés kockázatát, míg a non-vertebrális törések kockázata 1 év alatt 41%-kal, 3 év alatt 31%-kal csökken. A stroncium ranelát az egyetlen, mely bizonyítottan, 36%-kal mérsékli a csípőtáji törés kockázatát az idősebb populációban.

A fiatal, osteoporotikus és az idősebb, súlyos osteoporosisban szenvedő nőknek egyaránt előnyös a stroncium ranelát kezelés, mely javítja a csont mikroszkópos szerkezetét, továbbá mérsékli az új és a további csonttörések kockázatát.