

## A stroncium-ranelát terápia monitorozása osteoporotikus betegekben

D. Kendler, J. Adachi, R. Josse, D. Slosman. Osteoporosis Int. 2009. március

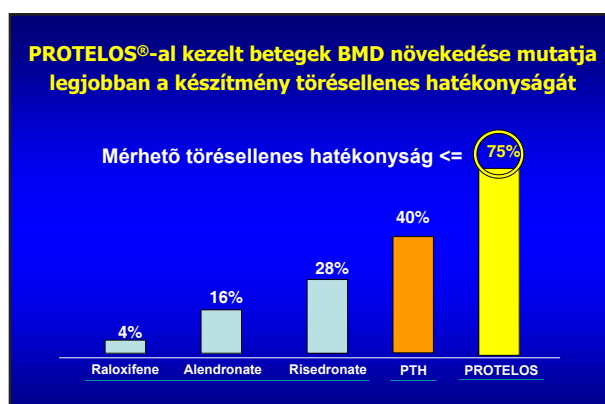
Az osteoporosis elleni gyógyszereket értékelő klinikai vizsgálatoknak ki kell mutatniuk a töréskockázat csökkenését – ez az értékelt szer törzskönyvezésének előfeltétele. Másodlagos vizsgálati végpontokként a csontsűrűség (BMD) és a csontanyagcsere markerek (BTM) változásai váltak elfogadottakká. Nem világos azonban, hogy ezek a mutatók milyen mértékben alkalmasak a terápiás hatás és a töréskockázat becslésére. A BMD konkrét betegeken mért változásainak klinikai értelmezésére vezették be a legkisebb értékelhető – biztosan nem a mérés megbízhatósági hibája okozta – változás (LSC) fogalmát. A csigolya-BMD esetében a LSC számított értéke színvonalas klinikai intézményben kb. 3% lehet. Ha a mért értékek nem nagyobbak az LSC-nél, akkor megállapítható, hogy a BMD változásai nem számottevők.

A stroncium-ranelát posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőkben hatásosnak bizonyult a csonttörések visszaszorítására. Számottevően csökkenti a csigolya-, a non-vertebrális, és a csípőtáji törések kockázatát és a betegek jól tolerálják. Az osteoporosis egyéb gyógymódjaitól eltérően, a stroncium-raneláttal kezelt betegeken a BMD monitorozása hívebben tükrözheti a töréskockázatot, mint más szerek alkalmazásakor.

### BMD és stroncium-műtermékek

A BMD nagyobb mértékű gyarapodása részben a stroncium-ranelát csontszövetben érvényesülő, antikatabolikus és anabolikus hatásainak kombinációjára vezethető vissza, részben pedig annak tulajdonítható, hogy a csontba beépült stroncium atomszáma nagyobb a kalciuménál. Így fokozott a röntgensugár gyengülése és ez a DXA-val mért csontsűrűség túlbecsléséhez vezet. A nagyobb BMD gyarapodás a klinikai gyakorlatban hasznos, mert adott betegben megkönnyíti a kedvező változások kimutatását. A stroncium az újonnan képződött csontban nagyobb mértékben dúsul, mint a régebbi, a kezelés elkezdése előtt képződött csontszövetben. A csontfelszínen gyorsabb a stroncium kicserélődése, mint a mélyebb rétegekben. A stroncium-raneláttal kezelt betegeken kimutatott BMD-növekedés a csontba beépült stronciumnak, és a nagyobb mennyiségben képződött, élettani kalcium-mineralizációjú csontszövetnek is köszönhető. A stroncium-raneláttal kezelt betegek esetében a mért, natív BMD érték alkalmas a biomechanikai tulajdonságok kedvező változásának előrejelzésére.

A stroncium-ranelát alkalmazása esetén egyszerűen kimutatható BMD-növekedés láttán a klinikus egyrészt bizonyos lehet abban, hogy a beteg valóban szedte a gyógyszert és annak stroncium tartalma valóban fel is szívódott, másrészt az alapvető klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelő csonttörés-megelőző hatékonyságra is számíthat.

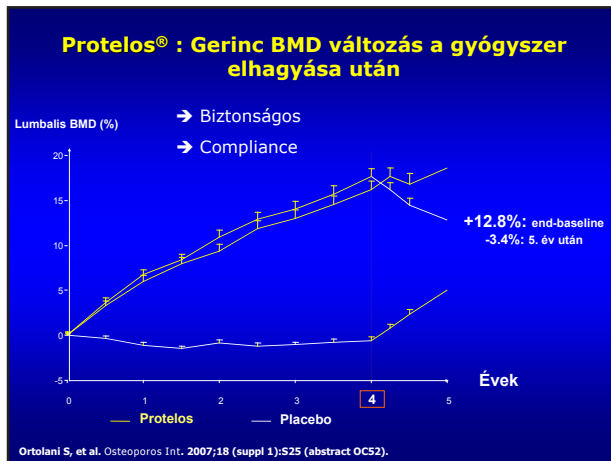


### A BMD változásai és a csonttörés kockázatának csökkenése

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok stroncium-raneláttal kezelt betegein megállapították, hogy a csigolya és csípőtáji törések kockázata azon betegeknél csökkent a legnagyobb mértékben, akiknél a legnagyobb volt a mért csontsűrűség növekedése. Ezek az adatok meggyőzően támasztják alá a korrigált BMD monitorizálását a stroncium-ranelát alkalmazása során. A mért BMD változása a stroncium-ranelát esetében mintegy 75%-ban, míg a csontreszorpció gátlók esetében csupán 4-28%-ban, illetve PTH alkalmazásakor legfeljebb 41%-ban ad magyarázatot a kezelés csonttörés-megelőző hatékonyságára. Ráadásul, az osteoporosis elleni kezelést sokan hagyják abba az érzékelhető terápiás előnyök elmaradása miatt. A stroncium-raneláttal kezelt betegek esetében hasznosnak bizonyul, hogy a csontsűrűség-növekedés és töréskockázat-csökkenés szoros összefüggésén kívül a mért BMD érték növekedése is nagyobb mértékű.

### Csontanyagcsere markerek és a kezelés monitorozása

A csontanyagcsere biokémiai markereinek (BTM) értékét erőteljesen befolyásolja a táplálkozás és az is, hogy melyik napszakban végezték a meghatározást. Az egyes gyógyszerek különbözőképpen hatnak a BTM-ekre. Bár a csonttörés kockázatát egyaránt csökkentik, a csontszövetre anabolikus hatású szerek növelik, míg a csontreszorpció-gátlók csökkentik a BTM-ek szintjeit. A stroncium-ranelát mérsékli a töréskockázatot, és ugyanakkor csökkenti a csontreszorpció, és emeli a csontképződés markereinek szintjeit. A BTM-ek szintjeinek változása stroncium-ranelát alkalmazásakor sem elegendően nagy ahhoz, hogy az a klinikai gyakorlatban, adott beteg kezelésekor hasznosítható legyen. A BTM-ek rutinszerű meghatározását ezért nem ajánlják sem a csonttörés kockázatának kitétt betegek azonosítására, sem a kezelt betegek monitorozására.



## A kezelés abbahagyása

A kezelést abbahagyott betegek esetében erősen kérdéses, illetve a megelőző kezelés természetétől függ, hogy a BTM, illetve BMD értékek hasznosak-e a töréskockázat előrejelzésére. A klinikai gyakorlatban felmerülhet az igény, hogy a kezelés abbahagyása után is monitorozzák a betegek állapotát. A SOTI vizsgálat során 4 év stroncium-ranelát terápia után placebo kezelésre átváltott betegek körében a csigolyatörés éves gyakorisága a következő évben 8,9%, míg a kezelést folytatók körében 6,9% volt (a különbség nem szignifikáns). A kezelés abbahagyásának a 4-5. évben sem volt hatása az új, non-vertebrális csonttörést elszenvedett betegek részarányára (placebo csoport 4,0% vs. a kezelést folytató betegek 4,5%, N. S.). Ebben a negyedik, stroncium-ranelát kezelés nélküli évben az L2-4 csigolyák csontsűrűsége  $3,4 \pm 5,8\%$ -kal csökkent, míg a kezelést folytató betegek csontsűrűsége  $1,5 \pm 6\%$ -kal nőtt ( $p < 0,001$ ). A csigolyák 4 év stroncium-ranelát, majd egy év placebo kezelés után mért csontsűrűsége még mindig 13%-kal magasabb volt a randomizáláskor mért értéknél.

A stroncium-ranelát csontanyagcserére kifejtett hatásának lecsengése a BTM szintek kezelés abbahagyását követő monitorozásával is kimutatható. A SOTI vizsgálat stroncium-raneláttal kezelt betegekben emelkedett a BSAP szint. Négy év elteltével leállították a kezelést.

Három hónappal később a BSAP szignifikáns csökkenését és az CTX emelkedését figyelték meg. Ezek a változások azt jelezhetik, hogy a kezelés abbahagyása után rövid időn belül megszűnik az anabolikus és a csontreszorpció-gátló hatás.

1 éves stroncium-ranelát kezelés abbahagyása után rövid időn belül lecsökken a csontszövet stroncium tartalma, 10 hét alatt 50%-kal csökkent a crista ilei csontállományának stroncium tartalma. A stronciumnak ezt a gyors ütemű mobilizálását a csontvázból valószínűleg egy lassú exkréciós fázis követi

A csonttörés kockázata esetén el kell kezdeni a beteg kezelését és azt mindaddig folytatni kell, amíg ez a töréskockázat csökkenésének fenntartásához szükséges. A kezelés abbahagyása előtt további rizikófaktorokat (korábbi csonttörés, életkor, elesés kockázata, szteroid terápia) is figyelembe kell venni és a csonttörés jelentős kockázatának kitétt betegeknek a legcélszerűbb a bevált osteoporosis elleni kezelés folytatását tanácsolni. A csontsűrűség stroncium-ranelát kezelés abbahagyása után bekövetkező csökkenése rövid távon nem jár a töréskockázat fokozódásával.

A stroncium-ranelát terápia esetében (a placebo kezeléshez képest) 8 évig bizonyítottan fennmarad a törésmegelőző hatékonyság, illetve biztonságos a kezelés. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok során 8 éven keresztül tartósan érvényesült a kezelés csigolya-, non-vertebrális, és csípőtáji töréseket megelőző hatékonysága.

## Következtetések

Stroncium-ranelát terápia során szignifikáns mértékben csökken a töréskockázat és erőteljesen nő a csontsűrűség. Tekintve, hogy a BMD változásai egyszerűen mérhető és szorosabb a korreláció a csontsűrűség gyarapodása és a töréskockázat csökkenése között, stroncium-ranelát alkalmazásakor a BMD monitorozása hívebben tükrözi a terápiás hatékonyságot, mint a többi osteoporosis elleni gyógyszer esetén. A csontsűrűség kimutatható gyarapodása bizonyítékkal szolgál a kezelés hatásosságára és ezáltal szorosabbra fűzheti a betegek együttműködését.

*Forgács Sándor dr.*