

## A csontanyagcsere egyensúlyának mindkét oldalára ható kezelés posztmenopauzás osteoporosisban

SERVIER szimpózium  
ECCE06. Bécs, 2006.március

A Servier szimpoziумát *Hans Bröll* (Vienna) és *Jean-Yves Reginster* (Liège) vezette Bevezetőjükben hangsúlyozták, hogy a csonttörések jelentős részében a denzitometriá nem utal súlyos osteoporosisra, jelentős a diszkrépancia a BMD értékek és törési ráta között.

### A RIZIKÓFAKTOROK HASZNOSÍTÁSA AZ OSTEOPOROSIS KÓRISMÉZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

EUGEN McCLOSKEY (SHEFFIELD)

Az antiporotikus szerek klinikai fejlesztése során elvégzett vizsgálatok résztvevőit főleg alacsony csontsűrűségük alapján válogatták össze. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei azonban azt bizonyítják, hogy a csonttörések több mint felét az osteoporosis diagnosztikai küszöbértékénél magasabb T-pontszámú egyének szenvedik el. Azt is kimutatták, hogy a csonttörés kockázatát számos tényező befolyásolja, ezért a rizikófaktorok és a BMD együttes vizsgálata nagymértékben fokozhatja a kockázatfelmérés érzékenységét.

A WHO munkacsoportja prospektív népességvizsgálatok adatain végrehajtott meta-analízisek sorozatával igyekezett azonosítani a csonttörés klinikai rizikófaktorait, illetve kideríteni, hogy befolyásolja-e azokat a beteg életkora, neme és csontsűrűsége. Az azonosított rizikófaktorok közül az alapszintű egészségügyi ellátásban egyszerűen alkalmazhatókat és a csontsűrűséggel is összefüggőket válogatták ki (életkor, testtömeg-index, korábbi csonttörés, szülők által elszenvedett csonttörés, corticosteroid-kezelés, dohányzás). Az ezen klinikai rizikófaktorok alapján kiszűrt esetek osteopeniás populációt alkotnak – ez a sajátosság minden bizonyonnyal előfeltétele annak, hogy beváljon a hatékony csontreszorpció-gátlókkal végzett kezelés. Más, a csonttörés kockázatát feltehetően előre jelző tényezőket (például az elesés gyakoriságát) nem feltétlenül befolyásolja a csontozatra ható gyógyszeres kezelés, ezért ezeket kizárták a modellből. Az alacsony csontsűrűség, a kórelőzményben szereplő csonttörés és steroid kezelés alapján kiválasztott betegek bizonyítottan jól reagálnak csontra ható gyógyszerekre. A többi klinikai rizikófaktor nem befolyásolja a kezelés kedvező hatását.

A klinikai rizikófaktor-kombinációk alkalmazása legalább is egyenértékű az osteodenzitometriás mérésekkel, továbbá fokozhatja a BMD-meghatározás diagnosztikai hasznosságát.

Thursday, March 16, 2006 (6.45 PM - 8.15 PM)

**Acting on both sides of the equation in postmenopausal osteoporosis**

AUSTRIA CENTER Hall F

Chairpersons:  
H. BRÖLL (Austria)  
J.-Y. REGINSTER (Belgium)

Scientific programme and abstracts

A satellite symposium held during the 6th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

ECCE06 VIENNA 2006

Vienna, Austria - March 15-18, 2006

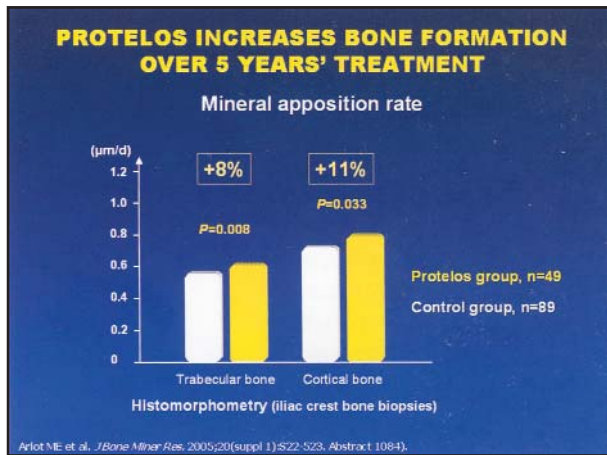
Organized by SERVIER

### A CSONTANYAGCSERE EGYENSÚLYÁNAK ELTOLÁSA A CSONTKÉPZŐDÉS IRÁNYÁBA

PIERRE J. MEUNIER (LYON)

*In vitro* kísérletek és *in vivo*, preklinikai állatkísérletek eredményei alapján, a stroncium serkenti a csontképződést és mérsékli a csontreszorpciót. A stroncium ranelát ovariectomizált patkányokban megakadályozta a csontvesztést, osteopeniás állatokban növelte a csonttömeget, ép állatokban fokozta a csontozat szilárdságát. A III. fázisú SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) és a TROPOS (TReatment Of Peripheral OSteoporosis) vizsgálatok 74 éves vagy idősebb, osteoporoticus nőbetegeinek a 2 g/nap dózisban adagolt stroncium ranelát 3 év alatt 41%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés és 36%-kal a csípőtáji csonttörés kockázatát. Ezen kívül, növelte a csontképződés biokémiai markereinek szintjeit és csökkentette a csontreszorpció markereit.

A SOTI, TORPOS és a II. fázisú STRATOS (STRontium Administration for Treatment of OSteoporosis) vizsgálat résztvevőitől vett 136 crista ilei csontbiopsziás minta hisztomorfometriai vizsgálatával tanulmányozták a stroncium ranelát hatásmechanizmu-



1. ábra. A Protelos<sup>®</sup> csontképződést serkentő hatásának jeleként 5 éves kezelés hatására a placebo csoportban észlelhetőhöz képest fokozódott az ásványi anyag lerakódás mértéke.

sát, valamint a vegyület csontszöveti toxicitás szempontjából értelmezett biztonságosságát.

A stroncium-, illetve placebo-kezelés első, második, harmadik, negyedik és ötödik évének végén, tetracyclines jelölést követően csontbiopsziás mintákat vettek. A vizsgálat minden résztvevője kalcium és D-vitamin pótlásban is részesült. A statisztikai elemzés az 5 éven keresztül stronciummal kezelt betegek („kezelt” betegek, n=49) eredményeit hasonlította össze a kezelés előtti értékekkel és a placebo-csoport adataival („kezeletlen” betegek, n=89). A hisztomorfometriai paramétereket a trabeculáris, endosteális és corticális héjakon határozták meg.

A stroncium ranelát csontképződést serkentő hatásának jeleként a kezelt csoportban 38%-kal ( $p=0,047$ ) nőtt az osteoblast-felszín, továbbá mind a trabeculáris, mind a corticális állományban (8%-kal, illetve 11%-kal;  $p=0,008$ , illetve  $p=0,033$ ) nőtt az appozicionális ásványi anyag lerakódás. A csontszövetben nem változott számottevően az aktivációs frekvencia. A csontreszorpcióra kifejtett hatás az erodált endosteális felszín 14%-os, az endosteális és trabeculáris osteoclast-felszínének 6%-os és 9%-os, vala-

mint az osteoclastok számának 9%-os csökkenésében mutatkozott meg (egyik változás sem szignifikáns).

Az osteoblast felszín kezelt csoportban észlelt növekedése alapján feltételezték, hogy az osteoclast-felszín is megnő, ám ezt nem észlelték – ez a megfigyelés a stroncium ranelát kettős hatásmechanizmusát tükrözi. A kezelés biztonságosságát tekintve a kezelt csoportban szignifikánsan ( $p=0,007$ ) kisebb volt a trabeculáris osteoid vastagsága és szignifikánsan nagyobb volt a mineralizáció látenciaideje és az osteoid térfogata nem változott. Az eredmények azt tükrözik, hogy a stroncium ranelát serkenti a primer mineralizáció ütemét.

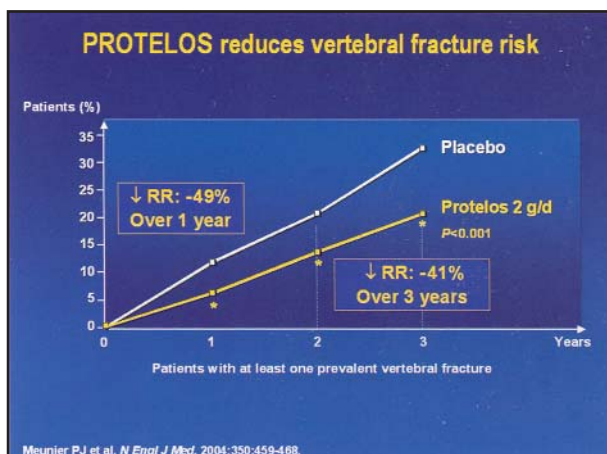
Ezek a vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a stroncium ranelát serkenti az osteoblastok működését és az appozicionális ásványi anyag lerakódást, miközben kismértékben a csontreszorpciót is csökkenti. Mindez összhangban áll a biokémiai markerek szintjeinek klinikai vizsgálatok során megfigyelt változásaival. A stroncium ranelát tehát képes a csontképződés javára átbillenteni a csontanyag-csere egyensúlyát.

## A POSTMENOPAUZÁS OSTEOPOROSIS BÁZISTERÁPIÁJA

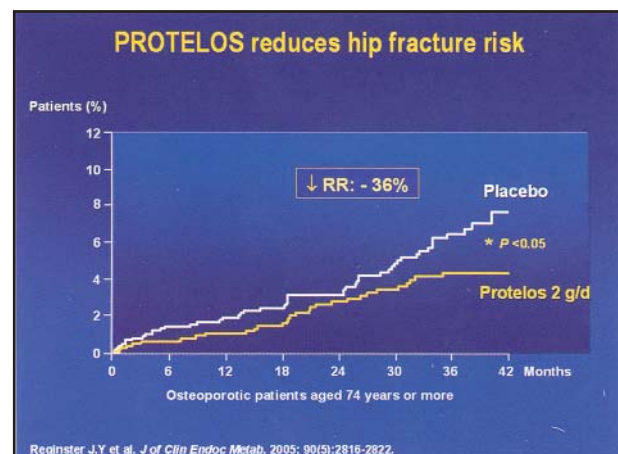
JULIET E. COMPSTON (COMBRIDGE)

Az osteoporosisban szenvedő, postmenopauzális nőbetegeknek 2 g/nap dózisban adagolt stroncium ranelát hatékonyságát két nagyszabású, randomizált, kettősvak, placebo kontrollos vizsgálat, a SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) és a TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) értékelt.

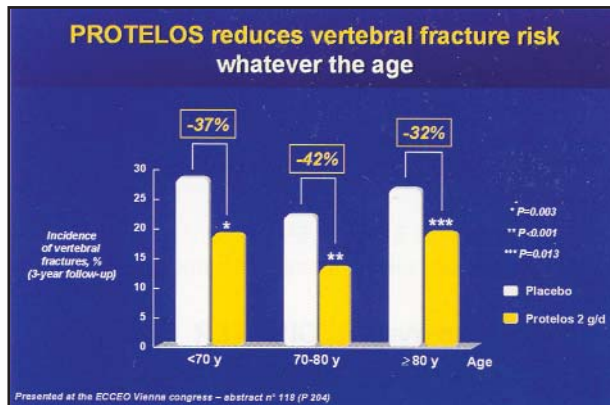
Ezekben a vizsgálatokban a kezelés elkezdését – a kalcium és D-vitamin háztartás rendezése érdekében – bevezető időszak előzte meg. A SOTI esetében a csigolyatörések, míg a TROPOS során a non-vertebrális csonttörések gyakorisága volt a legfőbb hatékonysági mutató. A SOTI vizsgálati populációja 1649 főből állt (átlagéletkoruk 69 év), míg a TROPOS vizsgálatban 5091, átlagosan 77 éves nőbeteg vett részt.



2. ábra. A Protelos<sup>®</sup> 3 év alatt – sőt már egy éves kezelés után is – szignifikánsan csökkenti a csigolyatörés kockázatát.



3. ábra. A Protelos(r) szignifikánsan csökkenti a csípőtáji csonttörés 74 éves vagy idősebb betegeket fenyegető kockázatát.



4. ábra. A stroncium a nők fiatalabb (<70 éves) korosztályában (n=750), a 70-79 évesek alcsoportjában (n=3437) és a 80 éves vagy idősebbek (n=895) körében egyaránt szignifikánsan csökkenti a csigolyatörés kockázatát.

A SOTI megállapítása szerint 3 éves stroncium ranelát kezelés hatására szignifikánsan, 41%-kal csökkent a csigolyatörés relatív kockázata – a placebo csoportban 32,8%, míg a kezelt csoportban 20,9% volt a csigolyatörés gyakorisága. Ez a kedvező hatás már 1 éves kezelés után mutatkozott (RR: 0,51; 95%CI 0,36-0,74). A klinikai csigolyatörések relatív kockázata is szignifikánsan csökkent (RR: 0,62; 95%CI 0,47-0,83), sőt ez már egy éves kezelés után észlelhető volt (RR: 0,48; 95%CI 0,29-0,80). Három éves kezelés után a testmagasság csökkenése is szignifikánsan mérséklődött ( $p=0,003$ ). A SOTI és a TROPOS alcsoportjainak összevont elemzése során kiderült, hogy a kezelés elkezdése előtt csigolyatörést el nem szenvedett/elszenvedett, illetve osteopeniás, vagy 80 évesnél idősebb nők körében egyaránt szignifikánsan csökkent a csigolyatörés kockázata.

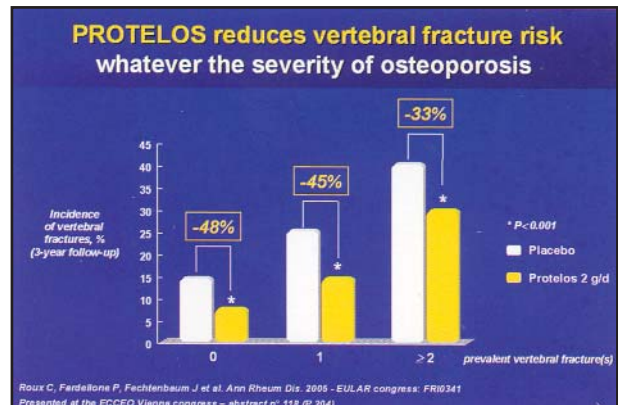
A TROPOS vizsgálat a non-vertebrális csonttörések relatív kockázatának szignifikáns csökkenését mutatta ki (RR: 0,84; 95%CI 0,702-0,995). A 74 évesnél idősebb nők alcsoportjában post hoc elemzés szerint 3 éves kezelés hatására szignifikánsan csökkent a csípőtáji törés kockázata (RR: 0,64; 95%CI 0,412-0,997).

Ezek az eredmények azt tükrözik, hogy a stroncium ranelát hatékonyan csökkenti a csigolyatörések és a non-vertebrális (például csípőtáji) fracturák kockázatát. Terápiás hatásspektruma következtében a bisphosphonátok elsőrangú alternatívájává válhat a postmenopauzás nőket fenyegető csonttörések megelőzésében.

## A STRONCIUM RANELÁT BIZONYÍTOTT, CSONTTÖRÉS-MEGELŐZŐ HATÁSA KÜLÖNFÉLE RIZIKÓSTÁTUSZÚ POPULÁCIÓKBAN EGYARÁNT ÉRVÉNYESÜL

CHRISTIAN ROUX (PARIS)

Az osteoporosis kezelésére jelenleg használatos, számos különböző gyógyszer a csontreszorpciót gátolja, vagy a



5. ábra. A vizsgálat kezdetéig csupán egyetlen (n=2605), vagy legalább 2 csigolyatörést (n=1110) elszenvedett, illetve korábbi csigolyatörést még el nem szenvedett betegek (n=2605) alcsoportjaiban a stroncium ranelát a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan csökkentette az újabb csigolyatörés gyakoriságát.

csontképződést serkenti. A terápiás hatást befolyásolhatják a beteg sajátosságai (például életkor, a csont ásványi anyag sűrűsége) és a korábban már elszenvedett csonttörések. Két prospektív klinikai vizsgálat, a SOTI és a TROPOS eredményei bizonyítják, hogy a 2 g/nap dózisban, szájon át adagolt stroncium ranelát csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális törések kockázatát, sőt a csípőtáji törések kedvezőtlen rizikóstatuszú betegeket fenyegető kockázatát is. A két vizsgálat felépítése, vizsgálati központjai, osteodenzitometriás és röntgenleleteket értékelő egységei közösek voltak, ezért minden feltétel adott volt ahhoz, hogy összevontan elemezzék a két vizsgálati populáció terápiája során elért eredményeket.

Ily módon 5082 nőbeteg adatain végezték el a csigolyatörés-megelőző hatás lehetséges meghatározóinak – életkor, csontsűrűség, korábbi csigolya- és non-vertebrális törés, osteoporosis a családi kórelőzményben, testtömeg index, megrögzött dohányzás – prospektív vizsgálatát. A felsorolt mutatók egyike sem befolyásolta a kezelés hatékonyságát. Az életkorral kapcsolatos adatok különösen figyelemre méltóak: a 70 évesnél fiatalabb nők csoportjában 37%-kal ( $p=0,003$ ), a 70-79 évesekében 42%-kal ( $p<0,001$ ) és a 80 évesek vagy idősebbek korcsoportjában 32%-kal ( $p=0,013$ ) csökkent a csigolyatörés kockázata. A kezelés elkezdését megelőzően legalább két csigolyatörést már elszenvedett nők alcsoportjában 33%-os volt az újabb csigolyatörés relatív kockázatának csökkenése. A korábban csigolyatörést még el nem szenvedett nők csoportjában 48%-kal csökkent az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázata ( $p<0,001$ ). A korábbi csigolyatörést még nem, azonban non-vertebrális csonttörést már elszenvedett betegek csoportjában (n=910) a stroncium ranelát 46%-kal mérsékelte az első csigolyatörés kockázatát.

Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a 3 éves stroncium ranelát kezelés a postmenopauzás nők számos különböző rizikófaktorral terhelt alcsoportjaiban egyaránt hatékonyan mérsékli a csigolyatörés kockázatát.