

A stroncium ranelát a kezelés előtti rizikóstatusztól függetlenül csökkenti a csigolyatörés posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető kockázatát

Ch. Roux, J-Y. Reginster, J. Fechtenbaum és mtsai. J. Bone Miner. Res. 2006.21.536-542

A stroncium ranelát szájon adható szer, mely in vitro, illetve állatkísérletes modelleken fokozza a csontképződést és csökkenti a csontreszorpciót, továbbá patkányban előnyösen befolyásolja a csontszerkezetet és a csontok szilárdságát.

Két nagyszabású, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos nemzetközi vizsgálat során a 3 éven keresztül, 2 g/nap dózisban szájon át adagolt stroncium ranelát, osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nőkben szignifikánsan mérsékelte a csigolya- és a non-vertebrális törések kockázatát. A 3 év alatt észlelt csökkenés a SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) vizsgálat során 41%-os, a TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálatban 16%-os volt. Ezen kívül, a TROPOS vizsgálat 74 éves vagy idősebb, osteoporoticus résztvevőinek alcsoportjában a csípőtáji csonttörés kockázata is csökkent, 36%-kal. A csontmarkerek (csontspecifikus alkalikus foszfatáz, C-telopeptid, sCTX) változása alapján ítélve a placebo kezeléshez képest fokozódott a csontképződés, ugyanakkor a csontreszorpció is csökkent.

A szerzők a csigolyatörés kockázatát meghatározó tényezők tükrében kívántuk értékelni a stroncium ranelát hatékonyságát és kideríteni, hogy mely betegek számára előnyös ennek a gyógyszernek az alkalmazása.

Anyag és módszer

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok eredményeit elemezték. Mindkettőt megelőzően bevezető vizsgálatra került sor a résztvevők kalcium- és D-vitamin háztartásának normalizálása céljából.

A SOTI vizsgálat 1649 résztvevője legalább 50 esztendő és legalább 5 éve posztmenopauzás nők közül került ki, aki elszennvedtek már legalább egy, röntgenvizsgálattal igazolt csigolyatörést és lumbális csigolyáik csontsűrűsége legfeljebb 0,840 g/cm² volt.

A SOTI vizsgálat esetében a csigolyatörés gyakorisága volt a legfőbb hatékonysági mutató. 3 év alatt a stroncium raneláttal kezelt csoportban 139 beteg (20,9%) míg a placebo-csoportban 222 beteg (32,8%) szenvedett el legalább egy, újabb csigolyatörést (azaz 41%-kal csökkent a relatív kockázat: RR=0,59; 95%CI 0,48-0,73; p<0,001).

A TROPOS vizsgálat 5091 résztvevőjének életkora legalább 74 év volt – vagy 70-74 év is lehetett, ha a csigolyatörés legalább egy további rizikófaktora is fennállt. További feltétel volt, hogy a menopauza legalább 5 évvel

korábban következett be, valamint, hogy a femurnyak csontsűrűsége legfeljebb 0,600 g/cm².

Ebben a vizsgálatban a non-vertebrális csonttörések gyakorisága volt a kezelés hatékonyságának legfőbb mutatója. Az ITT populációban a stroncium ranelát kezelés 3 év alatt 16%-kal csökkentette a bármiféle non-vertebrális csonttörés gyakoriságát (RR=0,84; 95%CI 0,702-0,995; p=0,004). A stroncium raneláttal kezelt csoportban 233 (11,0%), míg a placebo csoportban 276 (12,9%) beteg szenvedett el legalább egy, újabb non-vertebrális csonttörést. A stroncium ranelát a placebo-kezeléshez képest 19%-kal csökkentette a jelentős non-vertebrális csonttörés (csípőtáji és egyéb) bekövetkezésének relatív kockázatát (RR=0,81; 95%CI 0,66-0,98; p=0,031). A 74 éves vagy idősebb osteoporoticus nöbetegek alcsoportjában (n=1977) 36%-kal csökkent a csípőtáji csonttörés relatív kockázata (RR=0,64; 95%CI 0,412-0,997; p=0,046). A kezelés csigolyatörések gyakoriságára kifejtett hatása a TROPOS vizsgálat esetében csupán másodlagos hatékonysági mutató volt; 3 év alatt a kezelt csoport azon tagjait tekintve, akikről készült gerincrontgen-felvétel (ami nem volt kötelező a TROPOS esetében), 0,61 (95%CI 0,51-0,73; p<0,01) volt az újabb csigolyatörés elszennvedésének relatív kockázata.

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok felépítése, központjai, az osteodenzitometriás mérések és a röntgenfelvételek központi értékelése azonosak voltak, ami lehetővé teszi az eredmények összevont értékelését.

Terápiás protokollok. Mind a SOTI, mind a TROPOS vizsgálat résztvevői 2 g/nap stroncium ranelátot, vagy placebo-készítményt kaptak 3 éven keresztül. Mindkét vizsgálat teljes időtartama alatt a résztvevők kalciumpótlásban és D vitamin kezelésben is részesültek az érendi kalciumbevitel mértékétől illetve a D-vitamint kezelés előtti szérumszintjétől függően.

A végeredmények értékelése. A kezelés elkezdésekor, majd évente oldalirányú röntgenfelvételeket készítettek a mellkasi és ágyéki gerincről. A Th4-L4 csigolyák vizuális értékelését ugyanaz a radiológus végezte el, a következő szemikvantitatív skála alapján: 0 = ép viszonyok; 1 = bármelyik csigolya magasságának 20-25%-os csökkenése; 2 = 25-40%-os csökkenés; 3 = 40%-os csökkenés. A primer elemzés során abban az esetben állapítottak meg új csigolyatörést, ha bármelyik a vizsgálat kezdetekor „0” minősítésű csigolya pontszáma a későbbiekben ?1-re változott.

A lumbális csigolyák és a proximális femurszakasz

csontsűrűségét DXA-val mérték a kezelés elkezdésekor, majd 6 hónapos időközönként. A mérési eredményeket központilag értékelték. A kezelés előtti BMD T-pontszám alapján osteopeniás, illetve osteoporoticus résztvevőket különböztettek meg. Osteoporosist kórisméztek, ha a két mérési hely közül legalább az egyiknek a T pontszáma több mint 2,5 SD-nyivel alacsonyabb volt a fiatalkori átlagértéknél.

Eredmények

Az 5082 fős betegpopuláció kezelés előtti jellemzőiben a 2 g/nap stroncium raneláttal (n=2536), illetve placeboval kezelt betegek (n=2546) között nem volt szignifikáns különbség. A vizsgálati 3 éves időtartama alatt a stroncium ranelátot szedő betegek 15,0%-a, illetve a placebo-csoport tagjainak 23,7%-a szenvedett el legalább egy, újabb csigolyatörést, vagyis az előbbi csoportban 40%-kal alacsonyabban volt a kockázat (RR=0,60; 95%CI 0,53-0,69; p<0,001). Ugyanebben az időszakban a non-vertebrális csonttörés bekövetkezésének kockázata is 15%-kal alacsonyabban volt stroncium raneláttal kezelt csoportban, mint a placebo-csoportban (11,6% vs. 13,1%; RR=0,85; 95%CI 0,71-0,99; p=0,003).

Az életkor és a csigolyatörés kockázata. A vizsgálati populáció átlagéletkora 74,0±6,2 (SD) év volt. A résztvevőket a következő három életkor-csoportba sorolták: <70 éves betegek (n=750), 70-80 éves betegek (n=3437), 80 éves betegek (n=895). A 3 éves gondozási idő alatt, mindhárom életkor-csoportban, a placebo-kezeléshez képest a stroncium ranelát kezelésben részesülő betegek esetében csökkent az újabb csigolyatörés bekövetkezésének kockázata.

A kezelés előtti BMD és a csigolyatörés kockázata. A placebo csoportban fordított összefüggést találtak a kezelés előtti BMD és az újabb csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázata között: az osteoporoticus betegek 24,1%-a (n=2462), míg az osteopeniás betegek 12%-a (n=84) szenvedett el csigolyatörést. A stroncium raneláttal kezelt csoportban ez az osteoporoticus betegek 15,4%-ában (n=2444), illetve az osteopeniások 3,6%-ában (n=92) következett be. Ily módon a kezelés előtti csontsűrűségtől függetlenül, a stroncium raneláttal kezelt betegcsoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt a csigolyatörés kockázatának csökkenése, mint a placebo-csoportban.

A korábban elszenvedett csigolyatörés és az újabb csigolyatörés kockázata. A csigolyatörést még el nem szenvedett résztvevők száma 2605 volt. Ebben az alcsoportban a lumbális csigolyák átlagos T-pontszáma -2,7±1,53, a femurnyaké -2,97±0,56 volt. A placebo-csoport tagjainak 14,4%-a, míg a stroncium ranelátot szedő betegek 7,5%-a szenvedett el első ízben csigolyatörést (vagyis a kezelés 48%-kal csökkentette a kockázatot (p<0,001)).

A placebo-csoportban a korábban elszenvedett csigolyatörések számával arányosan nőtt az újabb csigolyatörés gyakorisága: mindössze egyetlen korábbi csigolyatörés

esetén 25,2%, míg ≥2 prevalens csigolyatörés esetén 40,3% volt. Egyetlen, illetve ≥2 korábbi csigolyatörést a vizsgálati populáció 1110, illetve 1365 tagja, míg a placebo csoport 577, illetve 683 tagja szenvedett el. Ezek az alcsoportokon belül, a stroncium ranelátot szedő betegek esetében alacsonyabb volt az újabb csigolyatörés bekövetkezésének kockázata, mint a placebo csoportban.

A korábban elszenvedett non-vertebrális fracturák és a csigolyatörés kockázata. A vizsgálat kezdetéig non-vertebrális csonttörést már elszenvedett 1871 nőbeteg közül 910-en (a stroncium ranelát csoportban 485-ön, illetve a placebo-csoport 425 tagján) csigolyatörés sem következett be. Ebben az alcsoportban a vizsgálat 3 éve alatt a stroncium raneláttal kezelt betegek közül 40 (9,1%), míg a placebo-kezelésben részesülők közül 62 (16,7%) szenvedett el legalább egy csigolyatörést. Ily módon, 3 év alatt a csigolyatörés relatív kockázata a stroncium ranelát csoportban 46%-kal csökkent a placebo-csoportéhoz képest (RR=0,54; 95%CI 0,366-0,810; p=0,002).

Az osteoporosis *családi kórelőzménye*, a *kezelés előtti BMI*, valamint a *dohányzás* nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát.

Megbeszélés

A 3 éven keresztül alkalmazott stroncium ranelát kezelés csigolyatörés kockázatát mérséklő hatását nem befolyásolják az osteoporoticus csonttörések főbb rizikófaktora.

A csonttörések száma és következményei az élettartam hosszabbodásával arányosan egyre nőnek, illetve súlyosbodnak. Különösen igaz ez a 80 évesnél idősebbekre, akik esetében a legnagyobb a csonttörés bekövetkezésének abszolút kockázata. 3 év alatt a 80 évesnél idősebb résztvevők 26,5%-a szenvedett el legalább egy csigolyatörést. A nőbeteg életkora nem befolyásolta a csigolyatörés stroncium ranelát adásával elért mérséklődését. Ismeretes, hogy a korábban elszenvedett csigolyatörés az újabb – csigolya, illetve non-vertebrális – fracturák jelentős rizikófaktora. A placebo-csoportban legalább egy korábbi csigolyatörés elszenvedése esetén 1,8-szor, míg legalább 2 korábbi csigolyatörés esetén 2,8-szor nagyobb volt az újabb csigolyatörés bekövetkezésének kockázata, mint ha a kórelőzményben nem szerepelt csigolyatörés. Az osteoporoticus csigolyatörést elszenvedő posztmenopauzális nők 20%-ában 12 hónapon belül újabb csonttörés következett be. Ennélfogva, alacsony csontsűrűségű nők esetében fontos teendő az első csigolyatörés bekövetkezésének megakadályozása. A vizsgálat felépítésének köszönhetően, az alacsony csigolya-csontsűrűségű populáció megfelelő alkalmat teremtett az első csigolyatörés megelőzése szempontjából fontos tényezők elemzésére. A stroncium ranelát kezelés 48%-kal csökkentette az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázatát. Ez az eredmény mellett szól, hogy fontos idejekorán azonosítani a kedvezőtlen rizikóstatuszú nőbetegeket.

A stroncium ranelát terápiás hatását a kezelés előtti

csontsűrűség sem befolyásolta. Ezen kívül, a vizsgálati populáció 176, osteopeniás alcsoportjában is szignifikáns volt a stroncium ranelát csigolyatörést elhárító hatása. Bár a BMD a töréskockázat fontos meghatározója, a csonttörések egy részét -2,5 feletti T-pontszámú nőbetegek szenvedik el. Az osteoporosis kritériumaként általánosan elfogadott -2,5 alatti T-pontszámot figyelembe véve, a nőlakosság 65 éves vagy idősebb korosztályában szerény (10-44%) az osteoporosisnak tulajdonítható csonttörések részaránya. Kétségekívül nem indokolt minden osteopeniás nőt kezelni, azonban a kockázatfelmérés tökéletesített módszereivel szükséges azonosítani azokat az osteopeniás nőbetegeket, akiket nagymértékben fenyeget a csonttörés bekövetkezésének kockázata és akik esetében emiatt javallt a kezelés.

Stroncium ranelát adásakor – mind a Sr atomszáma, mind a kezelés terápiás hatása következtében – nő a csontsűrűség. A kezelés előtt mért BMD érték prognosztikai jelentősége stroncium ranelát alkalmazása esetén is megmarad, sőt a töréskockázat továbbra is a kezelés előtti, illetve a kezelés során mért csontsűrűség abszolút értékének a függvénye.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a stroncium ranelát hatékonyságát tanulmányozták a csigolyatörés kockázatának legfőbb meghatározóinak (életkor, kezelés előtti BMD, korábbi csonttörések, osteoporosis a családi kórelőzményben, kezelés előtti BMI, dohányzás) monitorozásával.

Két nagyszabású, nemzetközi, randomizált, kettősvak vizsgálat (SOTI és TROPOS) eredményeit összevontan

elemezték. A vizsgálatokban 5082, átlagosan 74 éves nőt kezeltek 3 éven keresztül 2 g/nap stroncium raneláttal (n=2536) vagy placebóval (n=2546). Az eredményeket intention-to-treat szemlélettel elemezték; az összehasonlításokat és a relatív kockázat számítását Cox-féle modellel végezték.

A kezelés csökkentette mind a csigolyatörés (relatív rizikó [RR] =0,60 [0,53-0,69]; $p < 0,001$), mind a non-vertebrális csonttörés kockázatát (RR=0,85 [0,74-0,99]; $p = 0,03$). A csigolyatörés kockázatának csökkenése a 70 évesnél fiatalabb korosztályban 37%-os ($p = 0,003$), a 70-80 éves korosztályban 42%-os ($p < 0,001$), míg a 80 évesek vagy idősebbek körében 32%-os volt ($p = 0,013$). Osteopeniás betegek esetében 0,28 (0,07-0,99), míg osteoporoticus betegek esetében 0,61 (0,53-0,70) volt a csigolyatörés relatív kockázata – mégpedig a kezelés előtti csontsűrűségtől függetlenül. A placebo-csoportban a korábban elszennvedett csigolyatörések számával párhuzamosan nőtt az újabb csigolyatörés gyakorisága; ugyanakkor ez a jellemző nem befolyásolta a stroncium ranelát hatását. A vizsgálati populáció 2605 tagját tekintve 48%-kal csökkent az első csigolyatörés bekövetkezésének kockázata ($p < 0,001$); a második csigolyatörésé 45%-kal mérséklődött ($p < 0,001$, 1100 beteg adatai alapján). Ráadásul, kettőnél több csigolyatörés elszennvedésének kockázata 33%-kal csökkent ($p < 0,001$, 1365 beteg eredményei alapján).

Következtetés. Három éves stroncium ranelát kezelés után 40%-kal csökkent az új csigolyatörés kockázata. A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a csonttörés számos különböző rizikófaktorával terhelt posztmenopauzás nőket stroncium raneláttal kezelve hatékonyan mérsékelhető a csigolyatörés kockázata.