

Az osteoporoticus beteg kezelése napjainkban

J.-Y. Reginster. Bone 2007.40.12-18.

Osteoporosisban a csontsűrűség és -minőség egyre fokozódó hanyatlása miatt csökken a csontok szilárdsága és emiatt megnő a töréshajlam. A posztmenopauzás nőket sújtó osteoporosis legfőbb kiváltó oka az (osteoclastok képződését gátló) ösztrogén hiánya. A menopauza után következő életszakasz időtartama ma már hosszabb a premenopauzáénál. Ennek következtében világszerte magas és tovább nő az osteoporosis prevalenciája. Becslések szerint a nők 30-50%-a számíthat osteoporosisal összefüggő csonttörés bekövetkezésére élete folyamán. Az osteoporosisnak jelentős társadalmi-gazdasági kihatásai is vannak. Az Egyesült Királyságban például kb. 310 000-re becsülik az évente bekövetkező fragilitásos törések számát, ami 1,7 milliárd fonttal terheli meg az egészségügyi ellátás költségvetését.

Az osteoporoticus csonttörések jelentős része a kedvezőtlen rizikóstatuszú populáció szakszerű kezelésével megelőzhető. Ez a dolgozat röviden áttekinti az osteoporosis jelenlegi gyógymódjait, különös tekintettel arra, hogy a terápiás arzenál legújabb szere, a stroncium ranelát miképpen válhat azok hasznos alternatívájává a betegek tetemes hányadában.

Az osteoporosis kihatásai

A csípőtáji és a csigolyatörések kockázatának csökkentése, illetve az osteoporosis lehető legkorábban elkezdett kezelése óriási jelentőségű.

70 éves kor felett exponenciálisan emelkedik a csípőtáji törés gyakorisága. Évente mintegy 1,6 millió csípőtáji törés következik be szerte a világon; 2050-re ez a szám a 4,5-6,3 milliót is elérheti. A csípőtáji törések óhatatlan velejárhoz az idült fájdalom, a csökkent mobilitás, a rokkantság, a betegek egyre nagyobb mértékben szorulnak mások segítségére. A csípőtáji törés elszívését követő első évben 20-40% a halálozási ráta és a mortalitás fokozott kockázata legalább 5 éven keresztül fennállhat.

Ötvenéves, európai nők esetében 16%-ra becsülik a csigolyatörés bekövetkezésének élettartamra vetített kockázatát. Ezt a töréstípust gyakran nem ismerik fel, az esetek csupán harmadát kórismézik klinikai tüneteik alapján. Csigolya fractura bekövetkezése után megnő az újabb csigolya-, illetve a non-vertebrális törések kockázata.

A fracturák több mint fele osteopeniás egyénekben következik be – különösen, ha ezt további rizikófaktorok is elősegítik. A legnagyobb kockázatú csoport a 80 évesnél idősebbek korosztálya, ami a lakosság 8-10%-át teszi ki, és az összes csonttörések 25%-át szenved el.

A veszélyeztetett egyének kiszűrése

A betegek zöme csak a csonttörés bekövetkezésekor szembesül betegségével. A menopauza bekövetkezése után minden nő esetében klinikai eszközökkel kell felmérni az osteoporosis kockázatát, és ezáltal eldönteni, hogy szükséges-e osteodenzitometriás vizsgálatot végezni. Minél több rizikófaktor azonosítható, annál nagyobb a csonttörés kockázata. Rizikófaktorok posztmenopauzás nők esetében: felnőtt korban elszívott csonttörés, közvetlen hozzátartozón bekövetkezett fragilitásos törés, alacsony (<58 kg) testtömeg, aktív dohányzás, 3 hónapnál hosszabb időtartamú szteroid kezelés.

A csontsűrűség-mérés feltétlenül (a rizikóstatusztól függetlenül) indokolt 65 év feletti nők; legalább egy rizikófaktorral terhelt, fiatalabb posztmenopauzás nők, illetve csonttörés(ek)e)t már elszívott posztmenopauzás nők esetében. A töréskockázat értékelésének nélkülözhetetlen teendője a körelőzmény és a fizikális vizsgálat, aminek a testmagasság illetve a testtartás megváltozását is fel kell fednie.

Az osteoporosis kórismézésére leggyakrabban használatos eljárás a BMD mérése. A csontsűrűség mérése képezi a WHO által kidolgozott diagnosztikai kritériumainak alapját. A különböző csontvázrégiók csontsűrűsége eltérő és azok értékei között csupán mérsékelt korreláció észlelhető, ezért különböző az egyes módszerek diagnosztikai érzékenysége. A csigolyák osteoporosisának kórismézésére a kvantitatív computertomográfia (QCT) a legmegbízhatóbb módszer. Diagnosztikai pontossága 75-80%-os, míg a csigolyák oldal-, illetve antero-posterior sugármenetű DEXA vizsgálatáé 60-70%, illetve 50-65%; a perifériás csontokon (radiuson, kézfejen, calcaneuson) elvégzett osteodenzitometria diagnosztikai pontossága 40-60%. A kvantitatív ultrahangvizsgálat (QUS) nem a csontsűrűséget méri, hanem a csont mikroszerkezetéről szolgáltat adatokat. Ezidőtájt az ultrahangvizsgálat szűrésre, míg a DEXA a feltételezett kórisme megerősítésére használatos. Bármelyik módszert alkalmazzák is, a vizsgált régióban meghatározott BMD az ott bekövetkező csonttörés kockázatát jelzi a leghívebben.

A csontsűrűség mérése nem tükrözi teljes körűen a csont minőségi – a töréskockázathoz potenciálisan hozzájáruló – jellemzőit. A fragilitásos törések jelentős hányadát olyan posztmenopauzás nők szenvedik el, akik BMD T-pontszáma $-2,5$ felett van. A csont szilárdságát – és ezen keresztül a csonttörés kockázatát – a csontanyagcsere és a mikroszerkezet jellemzői is befolyásolják. A szerkezet és a töréskockázat összefüggésé-

nek alaposabb feltárása érdekében további diagnosztikai eszközök (például mikroCT, MRI képalkotás, biokémiai markerek) hasznosságát is tanulmányozzák.

A BMD mérésen kívül a csonttörés rizikófaktorait is figyelembe kell venni. Ily módon kiszűrhetők azok, akik számára előnyösnek bizonyulhat az osteoporoticus csonttörés megelőzése céljából végzett kezelés.

Klinikai ellátás

Az osteoporosis kezelésének legfőbb célja a csonttörések kockázatának csökkentése. Másodlagos cél – többek között – a fájdalom és a rokkantság enyhítése. Mindez az életmód megváltoztatását és/vagy gyógyszeres kezelést igénylő prevencióval érhető el.

Az életmód megváltoztatása. Az egészségesebb életmód (a dohányzás abbahagyása, személyre szabott edzésprogram, a mértéktelen alkoholfogyasztás csökkentése) mind lassíthatják a csontvesztés ütemét. A táplálkozásnak fontos a szerepe van, a gyümölcsöket és zöldségeket bőven tartalmazó, magas kálium, magnézium és K-vitamin tartalmú étrend minden bizonnyal gyarapítja a csontsűrűséget. A csontvesztés ütemének lassítása érdekében fontos a megfelelő kalcium (>1200 mg/nap) és D-vitamin bevitel (vitamin hiány lehetősége esetén 400-800 NE/nap) – legfőképpen az időskorúak esetében, akik D-vitamin szintje gyakran alacsony. Ezeket a kiegészítőket adjuváns szerekként kell adni az osteoporosis elleni gyógyszerek kiegészítésére.

Gyógyszeres kezelés. A posztmenopauzás osteoporosis megelőzésére és/vagy kezelésére számos gyógymód áll rendelkezésre. A csontreszorpció-gátlók közé a biszofonátok, a kalcitonin és a szelektív ösztrogén-receptor modulátor raloxifen tartoznak. Ezek a szerek lassítják vagy leállítják a csontreszorpciót, azonban idővel a csontképződést is csökkenthetik. Az anabolikus szerek, például a teriparatid (injekcióban adható parathormon készítmény) serkentik a csontképződést, azonban a csontreszorpciót is fokozhatják. A stroncium ranelát hatásmechanizmusa újszerű: egyidejűleg serkenti az új csontszövet képződését, illetve csökkenti a csontreszorpciót és mint ilyen, a betegek számos alcsoportjában a jelenlegi gyógyszeres terápiák értékes alternatívája.

Stroncium ranelát: a csonttörés-megelőző hatásspektrum

Hatékonyasága a csigolya- és a non-vertebrális törések megelőzésében. A naponta 1×2 g dózisban, szájon át adagolt stroncium ranelát hatásait két III. fázisú, randomizált, placebo-kontrollos, 5 év időtartamú vizsgálat – a SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) és a TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) – értékelték több mint 6000 betegen. Az elsődleges vizsgálati végpont az új csigolya- és non-vertebrális törések bekövetkezése volt. A vizsgálati eredmények 3 éves kezelés után elvégzett elemzése megerősítette, hogy a stroncium ranelát csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális csonttörések

kockázatát. Ezen kívül post hoc elemzésnek vetették alá a TROPOS vizsgálat 1977, csípőtáji törés veszélyének nagymértékben kitett (≥ 74 éves, $\leq -2,4$ femurnyak BMD T-ponszámú) résztvevőjének adatait. Ebben az alcsoportban a stroncium ranelát kezelés szignifikánsan, 36%-kal csökkentette a csípőtáji törés kockázatát. Ez az eredmény klinikai szempontból is jelentős, hiszen ismeretes, hogy 74 éves kor felett exponenciálisan nő a csípőtáji törés gyakorisága. A TROPOS vizsgálat eredményei alapján a stroncium ranelát hatása a fragilitásos törések legfőbb fajtáinak (csípőtáji-, csukló-, medence- és keresztcsont-, borda- és szegycsont-, kulcscsont- és felkartörések) kockázatát a placebo-kezeléshez képest 19%-kal csökkentette.

Bár a 80 évesnél idősebb nők a posztmenopauzás populáció csupán kb. 8%-át teszik ki, ők szenvedik el a fragilitásos törések több mint 30%-át, illetve a csípőtáji törések 60%-át. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok 6740 résztvevőjének 23%-a (n=1556) volt 80 éves vagy idősebb. A stroncium ranelát már 1 éves kezelés után is szignifikáns mértékben csökkentette a csigolyatörések kockázatát. A non-vertebrális csonttörések kockázata is szignifikánsan csökkent Ezidáig a stroncium ranelát az egyedüli gyógyszer, amit 3 éven keresztül alkalmazva a csonttörés-megelőző hatás egyaránt érvényesül a csigolyákon és a non-vertebrális csontvázrégiókban.

Újabb hosszú távú kezelés hatásait tükröző adatok alapján stroncium ranelát hatására akár 5 éven keresztül, folyamatosan megelőzhető a csigolya- és a non-vertebrális fracturák, többek között a csípőtáji törések.

A töréskockázat csökkenése független a kezelés előtti rizikóstatusztól. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok összesített eredményei alapján a stroncium ranelát a placebo-kezeléshez képest a résztvevők mindegyik életkorcsoportjában (<70 évesek, 70–80 évesek, ≥ 80 évesek); osteopeniás, illetve osteoporoticus betegek; sőt a kezelés elkezdéséig csigolyatörést elszenvedett/el nem szenvedett betegek alcsoportjaiban is szignifikánsan mérsékelte a csigolyatörés kockázatát. A kezelés előtti testtömeg-index, az osteoporosis családi körelőzménye, illetve a korábbi dohányzás hasonlóképpen nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát.

A stroncium ranelát kezelés klinikai előnyei a betegek számára

Kevésbé csökken a testmagasság. A testmagasság csökkenése a csigolyatörések klinikai következménye. Az osteoporoticus betegek testmagasság-csökkenésének két típusát különböztetik meg. Az ún. retrospektív testmagasság-csökkenés az élet folyamán bekövetkezett változás: a beteg élete során elért maximális, illetve a jelenlegi testmagasságának a különbsége. Csigolyatörésre utal, ha ez 60 évesnél idősebb korban meghaladja a 6 cm-t, illetve 60 évesnél fiatalabbak esetében a 4 cm-t. A prospektív testmagasság-csökkenés a beteg gondozása során, két különböző időpontban mért testmagasság-értékek különbsége. Új csigolyatörést jelez, ha az utóbbi legfeljebb 3 év alatt meghaladja a 2 cm-t.

A SOTI vizsgálat során, 3 éves kezelés után a stroncium ranelát csoportban 20%-kal kevesebb betegen észlelték a testmagasság legalább 1 cm-es csökkenését, mint a placebo-csoportban.

A hátfájdalom enyhülése. A stroncium ranelát a csigolyatörés kockázatának mérséklésével a hátfájdalom előfordulását is csökkenti. Három éves kezelés után, a stroncium ranelát csoportban 29%-kal nagyobb volt a hátfájdalmat nem panaszoló betegek száma, mint a placebo csoportban; ez a hatás már a kezelés első évében szignifikánsnak bizonyult.

Egészségfüggő életminőség. Az osteoporosis idült, rokkantsághoz vezető betegség, ami rontja az életminőséget. Az osteoporosis ezen hatásait célzott kérdésekkel kell feltárni. A csigolya-osteoporosisban szenvedők életminőségének vizsgálatára fejlesztették ki QUALIOST (QUALity of Life questionnaire In OSTeoporosis) kérdőívet.

Ezzel a kérdőívvel értékelték a SOTI vizsgálat 1240 résztvevőjének életminőségét a kezelés elkezdésekor, majd 6 hónapos időközönként. Hároméves kezelés után a stroncium ranelát a placebo-kezeléshez képest szignifikáns kedvező hatást fejtett ki az életminőségre. Az emocionális pontszám javulása a betegséggel kapcsolatos negatív érzelmek és aggályok ritkulásának volt köszönhető, míg a szomatikus pontszámra a fájdalom enyhülése és a mobilitás fokozódása hatott kedvezően.

A stroncium ranelát tolerálhatósága

A biszfoszfonátokkal ellentétben, stroncium ranelát alkalmazása során ritkán jelentkeznek a tápcsatorna felső szakaszára lokalizált panaszok. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok során a placebo-, illetve a stroncium ranelát csoportban hasonló volt a mellékhatások és a súlyos mellékhatások gyakorisága, valamint a kezelést mellékhatás jelentkezése miatt abbahagyó betegek részaránya. Az életkor előrehaladtával sem fokozódott a mellékhatások gyakorisága. A hosszú távú vizsgálatok eredményei is azt tükrözik, hogy stroncium ranelát adásával akár 5 éven

keresztül, jelentősebb mellékhatások jelentkezése nélkül, folyamatosan megelőzhetők a csonttörések.

A kezelés kitartó folytatása

A kezelés kitartó folytatására képtelen osteoporoticus betegek száma közvetlen összefüggésben áll a társadalomra és az egészségügyi ellátás rendszerére feleslegesen háruló többletteleher nagyságával.

A III. fázisú vizsgálatok résztvevőinek terápiás fegyelme megfelelő volt. A kezelés harmadik évében a stroncium ranelátot kitartóan szedő résztvevők részaránya a SOTI vizsgálatban 83% (placebo: 85%), a TROPOS vizsgálatban 82%.

Következtetések és összefoglalás

Az osteoporoticus betegek biztonságos és hatékony kezelésre szorulnak, ami csökkenti a csigolya- és a csípőtáji törések kockázatát, illetve ennek folyományaként klinikai előnyöket is biztosít, például enyhíti a fájdalmat és mérsékli a rokkantságot. A stroncium ranelát egyedi hatásmechanizmusa révén a csontképződés javára billenti a csontanyagcsere egyensúlyát. A betegek számos különböző csoportjában bizonyított hatékonysága a töréskockázat minden fontos meghatározójától (nevezetesen a betegség kezelés elkezdésekor felmért súlyosságától, a korábban bekövetkezett csonttörések számától, és a beteg életkorától) függetlenül érvényesül. Csonttörés-megelőző hatása klinikai tünetekben is megmutatkozik: mérséklődik a testmagasság csökkenésének üteme és nő a hátfájdalmat nem panaszoló betegek száma. A stroncium ranelát javítja az életminőségi mutatókat. A III. fázisú klinikai vizsgálatok résztvevőinek együttműködése meghaladta a 80%-ot – ez a kezelés tolerálhatóságát, biztonságosságát és a gyógyszer adagolásának egyszerűségét tükrözi. A kezelés összetett hatékonyságát, biztonságosságát, tolerálhatóságát és egyszerű alkalmazhatóságát tekintve a stroncium ranelát az osteoporosis terápia értékes gyógyszere.

Forgács Sándor dr.