

PROTELOS KEZELÉS KÉRDÉSEI

A stroncium-ranelát csigolya- és non-vertebrális törésekre kifejtett hatása, valamint kölcsönhatása a FRAX® alapú kockázatfelméréssel – meta-analízis

Kanis J. A., Johansson H., Oden A., McCloskey E. V. *Osteoporos Int.* 2011 Aug; 22(8):2347-55

A stroncium-ranelát szájon át adható, posztmenopauzás osteoporosis kezelésére kifejlesztett gyógyszer. Szétkapcsolja a csonttépítés folyamatait és ezáltal kedvezően hat a csont szerkezetére és szilárdságára.

A stroncium-ranelát csonttörés-megelőző hatása posztmenopauzás osteoporotikus nőkben egyaránt érvényesül a csigolyákban és a csontváz non-vertebrális régióiban, továbbá csigolyatörést korábban már elszenvedett/még el nem szenvedett betegekben. Két, a stroncium-ranelát hatásait tanulmányozó, nagyszabású, fázis III vizsgálatról számoltak be. A SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) vizsgálat kimutatta, hogy a szer csökkentette a csigolyatörés kockázatát. A TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálat úgyszintén a csigolyatörések csökkent kockázatáról számolt be és a non-vertebrális csonttörések elhárítása terén is számottevő hatást mutatott ki 3, majd 5 éves kezelés után. Ugyanebben a vizsgálatban, a nagy kockázatúnak tekintett betegek alcsoport-elemzése a csípőtáji törések gyakoriságának csökkenését találta. Ez mellett szól, hogy a stroncium-ranelát hatásosabbnak bizonyulhat a csonttörés nagyobb kockázata által fenyegetett nőknél.

Jelen vizsgálat célja annak meghatározása volt, hogy a stroncium-ranelát törésmegelőző hatása függ-e a töréskockázat szintjétől. A vizsgálatot a SOTI és a TROPOS egyesített vizsgálati populációjában végezték

Módszerek

Mindkét fázis III vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melyekre 11 európai országban és Ausztráliában került sor, a naponta, szájon át adott 2 g stroncium-ranelát, vagy placebo hatásainak értékelése céljából. Mind a két betegcsoport kalcium és D-vitamin pótlásban is részesült.

A SOTI vizsgálatba 1649 posztmenopauzás, alacsony csontsűrűségű és legalább egy csigolyatörést már elszenvedett nőt toboroztak. Az elsődleges végpont a stroncium-ranelátnak a csigolyatörés kockázatára a harmadik év végéig kifejtett, szemikvantitatív csigolya-morfometriával felmért hatása volt. A kezelés hatására csökkent a morfometriai és a klinikai csigolyatörés relatív kockázata.

A TROPOS vizsgálatban úgyszintén posztmenopauzás nők vettek részt (n=5091). A beválasztás feltételei: femurnyak BMD T-pontszám = -2,1 SD; >74 éves kor –

vagy 70-74 éves kor és a csonttörés további egy rizikófaktorának fennállása. Az elsődleges végpont a non-vertebrális törések gyakorisága volt. A kezelés hatására a 3 éves megfigyelés során a placebohoz képest 16%-kal csökkent az összes non-vertebrális csonttörés kockázata. A jelentős, non-vertebrális osteoporotikus csonttörés kockázata 19%-kal csökkent. A nagy töréskockázatú alcsoportban 36%-kal – statisztikailag szignifikáns mértékben – csökkent a csípőtáji törés kockázata. Az új csigolyatörés kockázata 3 év alatt 39%-kal csökkent a stroncium-ranelát csoportban és ez a hatás még az 5. év végén is kitartott.

Jelen vizsgálatban a SOTI és TROPOS vizsgálat során gyűjtött primer adatokat egyesítették. A jelentős osteoporotikus (klinikai csigolya-, alkar-, felkar-, vagy csípőtáji) törés 10 évre vetített valószínűségét, továbbá a csípőtáji törés valószínűségét ország specifikus FRAX® modellel számították ki a BMD figyelembe vétele nélkül számított valószínűségeket is megvizsgálták.

A 6374 nő közül 3176 kapott placebót és 3198 stroncium-ranelátot. Az összes beteg átlag életkora 74,8 (50-100 év). 4000 beteg kórelőzményében szerepelt bármiféle korábbi csonttörés. A szülők által elszenvedett osteoporotikus csonttörésre vonatkozóan 24% kórelőzménye volt pozitív.

A vizsgálat elsődleges végpontjai az osteoporotikus klinikai csonttörések, továbbá a szemikvantitatív morfológiai értékelt csigolyatörések voltak. Ezenfelül megvizsgálták a stroncium-ranelát hatását a csípőtáji törések és bármilyen más csonttörés alakulására. Csigolyatöréseket évente készített röntgenfelvételek alapján diagnosztizálták.

Eredmények

Betegenként és kategóriánként csupán egyetlen (az első) csonttörést figyelembe véve a csonttörések száma 739, az osteoporotikus csonttöréseké 658 (köztük 169 csípőtáji) volt. A klinikai csigolyatöréseket is számításba véve, a bármiféle, első ízben elszenvedett csonttörések száma 1119 volt és ezek közül 1041 minősült osteoporotikus csonttörésnek. A klinikai csigolyatörések száma 742 volt, ezeket 500 beteg szenvedte el.

A jelentős osteoporotikus csonttörések 10 évre vetített valószínűsége (a BMD figyelembe vételével) a 2,5%-

90,8% tartományban volt. A csípőtáji törés FRAX® modellel felmért valószínűsége 0,1-90,3% volt. A klinikai osteoporotikus csonttörések (a csigolyatörések kizárásával), továbbá a morfometriai csigolyatörések gyakorisága a csonttörés kezelés előtti valószínűségével együtt nőtt. A stroncium-ranelát kezelés során 31%-kal (95% CI 20-39%) csökkent az osteoporotikus klinikai csonttörések és 40%-kal (95% CI, 31-48%) a szemikvantitatív morfometriával értékelt csigolyatörések kockázata – ez statisztikailag szignifikáns. A stroncium-ranelát csonttörés kimenetelére kifejtett hatásának kockázati arányai a csonttörés valószínűségének növekedésével nem változtak szignifikáns mértékben.

A beteget legfeljebb 4-6 éven keresztül kísérték figyelemmel. A klinikai csigolyatörések kizárása esetén a stroncium-ranelát kezelés az összes klinikai non-vertebrális csonttörés kockázatának 13%-os csökkenésével járt, ez a hatás a statisztikai szignifikancia határán van. Csak az osteoporotikus, klinikai non-vertebrális töréseket figyelembe véve 16%-ra nőtt a hatás nagyság és a hatás statisztikailag szignifikáns. A stroncium-ranelát kezelés során szignifikánsan csökkent a klinikai osteoporotikus csonttörések kockázata.

Az összes klinikai csonttörést, számításba véve, vagy amikor a FRAX® modellel mérték fel a csípőtáji törések valószínűségét nem volt szignifikáns kölcsönhatás a csonttörés valószínűsége és a kockázati arány között. Morfometriai csigolyatörések esetén a törés valószínűség teljes megoszlási tartományában szignifikáns hatásosságot figyeltek meg. A klinikai csigolyatörések esetében a kockázati arány a teljes valószínűségi tartományban állandó maradt és nem volt szignifikáns mértékű interakció. akár szerepelt a BMD a FRAX® modellben, akár nem.

A csípőtáji törés valószínűsége. A csípőtáji törések FRAX® modellel becsült valószínűsége a jelentős csonttörésekének átlagosan háromszorosa. A stroncium-ranelát kezelés hatásossága és a törés valószínűség között nem volt számottevő kölcsönhatás. A hatás hasonló mértékű volt akkor is, ha a csontsűrűséget kizárták a csonttörés valószínűségének kiszámításából.

Megbeszélés

A vizsgálat kimutatta, hogy a stroncium-ranelát az összes klinikai csonttörésre erőteljesen hatva 31%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) ér el. A klinikai csonttörések eredményváltozója tartalmazta a klinikai csigolyatöréseket is. Ezeket a végpontból kihagyva (azaz csak a non-vertebrális csonttöréseket vizsgálva) a kezelés a törés kockázat szignifikáns csökkenésével járt, jóllehet a kockázati arányok valamivel alacsonyabbak voltak (RRR=16%).

Az elemzés elsődleges célja a stroncium-ranelát klinikai csonttörésekre, valamint morfometriai csigolyatörésekre, kifejtett hatásának feltárása volt, a kezelés előtt

FRAX® modellel becsült törés valószínűséggel összevetve. Az elemzés nem mutatott ki szignifikáns kölcsönhatást a törés valószínűség és a kezelés hatásossága között. Hasonló eredményt kaptak akkor is, ha a FRAX® modellben felhasználták, vagy kihagytuk abból a csontsűrűséget. Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy a stroncium-ranelát hatásossága a csonttörések elhárítása terén a FRAX® modellel becsült törés valószínűség teljes tartományában hasonló. Ezek a megállapítások összhangban állnak a stroncium-ranelát korábbi értékeléseivel, melyek nem mutattak ki számottevő kölcsönhatást a kezelés és a kezelés előtti csontsűrűség között, továbbá a kezelés hatásossága tekintetében nem találtak különbséget a csonttörés egyéb klinikai rizikófaktoraival terhelt/nem terhelt, vagy gyors, illetve lassú csontanyagcseréjű nöbetegek között.

A csonttörés abszolút kockázata az életkor, a várható élettartam, továbbá az aktuálisan érvényesülő relatív kockázat függvénye. Az IOF és a WHO ajánlása szerint a törés kockázatot rövid távra szóló abszolút kockázatként kell megadni, például 10 évre vetített valószínűségként – ahogyan azt a FRAX® modell teszi. Ezt szem előtt tartva felülvizsgálták a primer osteoporosis kezelésére szánt gyógyszerek értékelésével kapcsolatos iránymutatásokat. Jelentős eltérés a korábbi ajánláshoz képest, hogy többé már nem tesznek különbséget a prevenció és a kezelés között, ugyanakkor a csonttörés nagy kockázatának kitett betegek tanulmányozását szorgalmazzák. A vizsgálati alanyok beválasztásának kritériumaként javasolt valószínűségi szintek: 15-20% a csigolyatörés, 5-7,5% a csípőtáji törés, és 10-15% a jelentős, non-vertebrális törések esetében. Ebben a vizsgálatban az átlagos valószínűség messze meghaladta ezeket az ajánlásokat. A csípőtáji törés átlagos, 10 évre vetített valószínűsége például (a BMD figyelembe vétele esetén) 13,0% volt. Ily módon a SOTI/TROPOS vizsgálatok betegpopulációinak a törés kockázata megfelel az ajánlásoknak, sőt azt túlteljesíti. A stroncium-ranelát törés kockázatra kifejtett hatása a FRAX® modellel meghatározott valószínűség teljes tartományában bebizonyosodott.

Összefoglalás és következtetések

A stroncium-ranelát kezelés során az összes klinikai, osteoporotikus csonttörés (beleértve a csigolyatöréseket is), továbbá a morfometriai csigolyatörések kockázata szignifikánsan, 31%-kal, illetve 40%-kal csökkent a placebo kezeléshez képest. A stroncium-ranelát csonttörés kimenetelére kifejtett hatásának kockázati aránya nem változott szignifikánsan a törés valószínűségének növekedésével, nem függött a FRAX® modellel felmért törés kockázat szintjétől. A stroncium-ranelát törés kockázatra kifejtett hatása a FRAX® modellel meghatározott valószínűség teljes tartományában bizonyított.

Forgács Sándor dr.