

A stroncium ranelát szerkezetmódosító hatása és szerepe a térdízületi osteoarthritis kezelésében

Beszámoló C. Cooper, J. Reginster és mtsai. új vizsgálatairól

A posztmenopauzás osteoporosis kezelésében sikerrel alkalmazott stroncium ranelát új ígéretes hatását tárták fel a legújabb kutatások. Gondosan felépített és példásan lebonyolított vizsgálatról számoltak be Cooper és mtsai (*Cooper C., Reginster J-Y., Chapurlat R., Christiansen C., Genant H és mtsai.: Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Current Med Res Opin 2012;28(2):231-9.*) Ebben a cikkben elsősorban a vizsgálat indokait, felépítését és módszereit ismertetik. Azzal zárják mondanivalójukat, hogy az eredmények 2012 tavaszán várhatók. Ez meg is történt: az ECCEO 12-n Reginster vezetésével a munkacsoport nagy érdeklődéssel kísért, jelentős eredményeket mutatott be (*Reginster J-Y., Chapurlat R., Christiansen C., Genant H., Cooper C. és mtsai.: Structure modifying effects of Strontium Ranelate in knee osteoarthritis. ECCEO 2012*)

Mi indokolja, hogy új utakat keressük az osteoarthritis kezelésében ?

Az osteoarthritis (arthrosis, OA) a fejlett világ népességének 10-12%-át érinti. Fájdalommal és ízületi mozgáskorlátozottsággal jár, jelentős mértékben járul hozzá a rokkantsághoz. Így ez a betegség nagy terhet jelent az egyénekre és társadalomra egyaránt. A betegek kb. 80%-ában a mozgás nehezített, 25%-uk nem képes elvégezni napi aktivitását, nem kis részük véglegesen rokkanttá válik. Életkorfüggő, a népesség 65 évesnél idősebb tagjainak akár 40%-a szenved térd- vagy csípőízületi OA-ben. Szerepe van a mortalitás növekedésében is. Az életkor meghosszabbodásával a betegek számának további növekedése várható, ami a kérdést kiemelt népegészségügyi problémává teszi.

Az OA nehezen definiálható megbetegedés. Az ACR (American College of Rheumatology) meghatározása szerint: „Olyan állapotok heterogén csoportja, melyekben közös, hogy az ízületi porc léziójából fakadó ízületi tünetekkel és a szomszédos csontszövet következményes megváltozásával járnak”.

Az OA patogenezisében a chondrocyták a synovium és a subcondralis csont egyaránt részt vesz. A porcban az extracelluláris mátrixot víz (60-80%), kollagén (90%-ban II. típusú) és proteoglikánok alkotják. Sejtes elemet egyedül a chondrocyta képviseli. Az érett porc állandó újraképződésben van: az előregedett részeket katepszinek és proteázok lebontják. A chondrocyták felelősek a remodellingért, valamint a mátrix strukturális és funkci-

onális integritásának fenntartásáért. A chondrocyták tehát új porcot képeznek, azonban csak csekély regeneratív kapacitással bírnak.

Az OA-t a porc-degenerációval járó kórképek között tartják számon. Újabban felismerték, hogy nem csak a porc, hanem az ízület minden szerkezeti eleme részt vesz a folyamatban. Továbbra sem ismert azonban, hogy az ízületi porc, vagy pedig az alatta fekvő csont anyagcseréje, netán mindkettő felelős-e a betegség előidézéséért. A subcondralis csontállomány szerepe kétségkívül jelentős, mind a betegség kialakulásában, mind a fájdalom jelentkezésében.

Az OA nehezen definiálható, de könnyen diagnosztizálható a jellegzetes patológiai, radiológiai és klinikai kritériumok alapján. Patológiailag az ízületi porcvesztés és csont hypertrophia (osteophyták, subcondralis sclerosis) jellemzik, amihez ízületi tok megvastagodás társul. A patológiai elváltozások jól nyomon követhetők hagyományos röntgenfelvételeken. A porcpusztulás következtében az ízületi rés beszűkül, az ízfelszíneken különösen azok szélei részeken osteophyták jelennek meg, subcondralis sclerosis és cysták ábrázolódnak. A röntgentünetek alapján különböző, a súlyosságot jellemző pontrendszereket dolgoztak ki, amelyek közül legelterjedtebb a Kellgren-Lawrence (K/L) rendszer, amely 0-4 súlyossági fokot különböztet meg. A klinikai tüneteket ízületi fájdalom, merevség, mozgáskorlátozottság, crepitus, és változó fokú lokális gyulladás jellemzi.

A klinikai és radiológiai tünetek nem haladnak párhuzamosan, gyakran előfordul, hogy súlyos röntgenelváltozásokhoz alig társul fájdalom, máskor súlyos klinikai tüneteket alig vagy nem kísérnek röntgenelváltozások.

Az OA leggyakrabban a térdben fordul elő, nem véletlen, hogy a betegség kezelésével foglalkozó tanulmányok is erre fókuszálnak. További gyakori lokalizáció a csípő és kéz ízületek, de minden más ízületben is előfordulhat. A gerinc elváltozásai (spondylosis, spondylarthrosis) egy külön fejezetét képezik a témának.

A kezelés jelenleg rendelkezésre álló lehetőségei a tünetek enyhítésére összpontosítanak. A nem gyógyszeres beavatkozások, pl. a fizioterápia, a testsúly csökkentése, valamint a testedzés jó hatásúak, csillapíthatják a fájdalmat, javítják a mozgást. Számos gyógyszer van forgalomban, amely hatásosan befolyásolja a tüneteket pl. paracetamol, nem-szteroid gyulladásgátlók, (NSAID-ok) glukozamin, kondroitin-szulfát vagy az ízületbe is adható kortikoszteroidok, hialuronsav. A tüneti szerek a betegség előrehaladásával gyakran hatástalanokká vál-

nak és a terápia lehetőségei a műtéti ízületpótlásra szűkülnek, ami költséges és erősen invazív beavatkozás.

A cél az lenne, hogy olyan hatásos, struktúrára ható gyógyszerrel találjunk, amely a porc degeneráció lassításával alkalmazható az OA kezelésében. Fontos teendő tehát ún. DMOAD (*disease-/structure-modifying osteoarthritis drug*) kifejlesztése.

Stroncium ranelát hatása a csont átépülésére

A csont átépülését befolyásoló gyógyszerek - különösen az osteoblastok és osteoclastok tevékenységének összhangjára, valamint az osteocytákra hatók - értékeseknek bizonyulhatnak az osteoarthritis kezelésében. A stroncium ranelát (SrRan) osteoporosis elleni szer, mely a csont-átépülés folyamatainak szétválasztásával fejti ki a hatását: egyidejűleg serkenti a csontképződést és gátolja a csontreszorpciót. A szer fokozza a pre-osteoblastok osztódását, elősegíti osteoblastokká differenciálódásukat és mindez csontképződésben nyilvánul meg. A SrRan csont-átépülésre kifejtett hatását a kalcium-érzékelő receptorok aktiválásával hozták összefüggésbe. A szer több mint 6500, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegen, két, jelentős, randomizált, fázis III klinikai vizsgálat értékelt. A SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) és a TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*) vizsgálatok során alkalmazott kezelés mérsékelte a csigolya-, továbbá a non-vertebrális törések relatív kockázatát, ideértve a csípőtáji töréseket is.

A SrRan subchondrális csontállományra emberben kifejtett hatását *in vitro* tanulmányozták, ép és osteoarthritiszes csontszövetek összevetésével. A szer az osteoblastok RANK ligand aktivitásának modulálása révén megátolta a subchondrális csontállomány reszorpcióját. Ezen kívül a preklinikai vizsgálatok szerint, a szer a porcra közvetlenül is hat. Humán chondrocytákon végzett kísérletes vizsgálatok szerint a Protelos növeli a porcsejtek proteoglican és II. típusú kollagén termelését és ezáltal elősegíti a porc matrix képződést. Ugyanakkor a chondroresorptív folyamatok visszaszorítása révén csökkenti a porcreszorpciót. Ezek az eredmények együttesen amellett szólnak, hogy a SrRan előnyösen befolyásolja az OA kórélettani folyamatait.

Egy klinikai vizsgálatban összevontan értékelték a SOTI és a TROPOS vizsgálatokban részt vett, osteoporotikus és a csigolyák röntgenvizsgálattal kimutatott osteoarthritiszében is szenvedő 1105 betegnek az adatait. A 3 éves SrRan kezelés során az összesített osteoarthritisz pontszám 42%-kal az intervertebrális rések beszűkülését tükröző pontszám 33%-kal csökkent. A hátfájástól mentes betegek száma 34%-kal nőtt. A SrRan kezelés során 15-20%-kal alacsonyabb volt a vizeletben a porcbontást tükröző biomarker, a II-es típusú kollagén CTX-II szintje.

Ezek az ígéretes klinikai eredményeket azt sugallták, hogy a SrRan a porcupisztulásra kifejtett és a subchondrális csontállományon érvényesülő, szerkezetmódosító hatása

révén lassítja az osteoarthritis progresszióját, sőt akár az ízületi fájdalmat is enyhítheti. Ez a megfontolások vezettek a nagyszabású klinikai vizsgálatok sorozat beindításához.

A vizsgálat felépítése

18 ország 98 vizsgálóhelyén lebonyolított kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatba ötvenéves, vagy idősebb, járóképes, európai rasszú férfiakat és nőket választottak be, akik a térdízület mediális tibiofemorális rekeszének primer (2-es, vagy 3-as Kellgren & Lawrence pontszámú) osteoarthritiszében szenvedtek, akiknél az ízületi rés tágassága (JSW) 2,5-5 mm volt, továbbá akiknek a megelőző hónapban szinte minden nap (vizuális analóg skálán több mint 40 mm intenzitású) térdfájdalma volt. Összesen 1683 beteget választottak be. Átlagéletkor a vizsgálat kezdetekor 62,9±7,5 év, a férfiak és a nők részaránya 29,6% és 73,4%, a résztvevők testtömeg-indexe átlagosan 29,9±5,0 kg/m² volt. A betegeket random válogatással három (1 g/nap, vagy 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy placebóval kezelt) csoportba sorolták és a kezelést 3 éven át folytatták. A résztvevők 3, majd 6 hónap elteltével, ezt követően félévente vettek részt ellenőrző viziteken.

A térd röntgenvizsgálata

A térd röntgenvizsgálatát gondosan megtervezett egységes módszerrel, magas színvonalú minőség ellenőrzéssel végezték a JSW-t a résztvevők kiválasztásakor, majd 12, 24, és 36 hónap elteltével mérték postero-anterior sugármenettel, a test súlyával terhelt és meghatározott mértékben behajlított térdízületről készült röntgenfelvételeken. Beválasztásakor mindkét térdet, majd az éves viziteken a kiválasztott térdet (amelyekben súlyosabb volt az elváltozás) vizsgálták. A felvételeket digitalizált képeken központilag értékelték. Az ízületi rés tágasságát (JSW) a térdízület mediális tibiofemorális rekeszében, központilag határozták meg mm pontossággal, standardizált, eljárással.

További alapvető vizsgálatok

A WOMAC pontszámot és a térdfájdalmat (VAS) beválasztásakor, majd 6 hónapos időközönként értékelték. A térd fizikális vizsgálata során a vizitek alkalmával figyelték a duzzanatot, a melegséget és az ízületi folyadékgyülem jelenlétét továbbá feljegyezték a fájdalomcsillapító- és NSAID-szedés adatait.

Vér- és vizeletmintákban a beválasztásakor és minden ezt követő viziten. mérték a porcanyagcsere (II-es típusú prokollagén C propeptid és hialuronsav szérumszint, valamint CTX-II vizelet koncentráció) és a csontanyagcsere (csont-specifikus alkalikus foszfatáz és I-es típusú kollagén C-telopeptid keresztkötések szérumszintjei) markereit, a kezelés biológiai elfogadhatóságát (haematológiai paraméterek, biokémiai értékek véralvadási mutatók) és a szérumszintet is meghatározták.

A résztvevők életminőségét az SF-36 kérdőívvel mérték fel bevéasztáskor, majd a 6 havonként. A betegek együttműködését és a kezelés biztonságosságát mindegyik viziten értékelték. Az értékelt térdizület (MRI) vizsgálatára a bevéasztáskor, majd ezt követően évente került sor. Ennek eredményeit később tervezik közreadnia

Végpontok

Az elsődleges végpont a mediális femorotibiális rekeszben mért JSW (mm) a kezelés elkezdése óta, placebohoz képest, radiológiai értékeléssel kimutatható változása. A főbb másodlagos végpontok a fájdalom és funkció (klinikai vizsgálat, VAS, WOMAC, információ más ízületekről (csípő, kezek), életminőség kérdőív, betegnapló a heti fájdalomcsillapító fogyasztásról. További képalkotó eljárások : subchondrális csont CT scan és térd MRI

A tüneteket mindenekelőtt az algofunkcionális WOMAC pontszám és alpontszámok alapján, míg a kezelés biztonságosságát a nemkívánatos események és a biológiai paraméterek alapján értékelték.

Eredmények

Az *intention-to-treat* populáció 1371 (82%) betegből állt. Az átlagos követési idő 29,8±10,5 hónap, a résztvevők átlagéletkora 62,8±7,2 év, a nők részaránya 69% volt. A BMI átlagértéke 30±5 kg/m², a JSW-é 3,50±0,83 mm, a randomizált betegek 61%-ának osteoarthritisze II-es Kellgren & Lawrence stádiumú volt. A SrRan kezelés során kisebb volt porcpusztulás progressziója. A JSW csökkenése 1 g/nap SrRan adása esetén -0,23±0,56 mm, 2 g/nap dózisú kezelés mellett -0,27±0,63 mm, míg a placebo csoportban 0,37±0,59 mm volt. Az aktív szer, ill. a placebo hatása között becsült különbség (±SE) 1 g/nap SrRan adása esetén 0,14 (±0,04, p<0,001), 2 g/nap alkalmazásakor 0,10 (±0,04, p=0,018) volt.

A SrRan 2 g/nap dózisban szignifikánsan (p=0,045) csökkentette a WOMAC összpontszámot és a fájdalom alpontszámot (p=0,028), ugyanakkor a fizikai funkcióképesség alpontszámának tendenciaszintű (p=0,099) csökkenését figyelték meg. A betegek jól tolerálták a gyógyszert

Összefoglalás és következtetések

Az osteoporosis kezelésére használatos stroncium-ranelát szétkapcsolja a csontátépülés folyamatait. A subchondrális csontállomány reszorpcióját gátolja és serkenti a porcmátrix képződését. Csökkenti a porc lebontását tükröző biomarkerek szintjeit, lassítja az osteoarthritis klinikai tüneteinek súlyosbodását. Gerinc-osteoarthritisben is szenvedő, osteoporotikus nőknek adva mérsékli a radiológiai tünetek progresszióját és a hátfájást.

A stroncium-ranelát napi 1 g, vagy 2 g dózisban adva szignifikáns mértékben előnyös hatással volt az ízület szerkezetére térd-osteoarthritiszes betegekben. Az ízületi rés beszűkülésének mértéke 1 g/nap Protelos dózis esetén :38%-kal, 2 g/nap Protelos dózis esetén 27%-kal csökkent, ami a placebo kezeléshez képest statisztikailag szignifikáns javulást jelent.

A 2 g/nap Protelos kezelés során ehhez a szerkezetmódosító aktivitáshoz a klinikai tünetek enyhülése is társult.

Ezen nagyszabású, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat eredményei tehát meggyőzően bizonyítják, hogy térdizületi osteoarthritisben szenvedő férfi- és nőbetegeken a 3 éves stroncium-ranelát kezelés mindkét alkalmazott dózisban (1 g/nap, ill. 2 g/nap) struktúramódosító hatást fejt ki. Az ízületi porckárosodás radiológiai progressziójának visszaszorítását eredményezi statisztikailag szignifikáns mértékben. 2 g/nap Protelos dózis esetén emellett a klinikai tünetek is jelentősen javulnak.

Mindez amellett szól, hogy stroncium-raneláttal szerkezeti és tüneti javulás érhető el térdizületi osteoarthritiszes betegeknel.

A szerkesztő megjegyzése: A cikkben ismertetett tények néhány korábbi és egy nemrégiben kihirdetett, igen jelentős vizsgálat eredményei. A stroncium ranelát indikációs köre lapzártáig azonban nem bővült, továbbra is posztmenopauzális oszteoporózis kezelésére indikált.