

A stroncium-ranelát hatásossága és biztonságossága a térdízületi osteoarthritis kezelésében: egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat eredményei

Reginster J.-Y., Badurski J., Bellamy N. és mtsai. *Ann. Rheum. Dis.* 2013.72.179-86.

Az osteoarthritis (arthrosis) a legelterjedtebb csontbetegség: a 65 évesnél idősebbek akár 40%-a szenvedhet térd-, vagy csípőízületi osteoarthritisben.

A stroncium-ranelát jelenleg posztmenopauzás osteoporosis kezelésére javallott; feltehetően egyidejűleg hat a porc-, és a subchondrális csontállományra. *In vitro* preklinikai vizsgálatok szerint, gátolja a subchondrális csontállomány felszívódását, továbbá mind ép, mind osteoarthritiszes chondrocytáknban serkenti a porcmátrix képződését.

Kimutatták, hogy a 3 éves stroncium-ranelát kezelés lassítja a gerinc osteoarthritisének radiológiai súlyosbodását és enyhíti a hátfájást. Az itt ismertetett, 3 év időtartamú, nemzetközi, kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos SEKOIA (Stroncium-ranelát Efficacy in Knee Osteoarthritis trial) tanulmány a stroncium-ranelát térdízületi osteoarthritis radiológiai és klinikai súlyosbodására kifejtett hatását értékelte.

Módszerek

A fázis III SEKOIA vizsgálatot térdízületi osteoarthritisben szenvedő járóbetegben végezték. A 3 év időtartamú tanulmányt 18 ország 98 vizsgálati centrumában bonyolították le. Szigorú beválasztásos és kizárási kritériumokat alkalmaztak. Egyebek között vénás thromboembolia kórelőzménye, vagy jelentős kockázata, mint a stroncium-ranelát egyik ellenjavallata kizárási ok volt. Kellgren & Lawrence 2-es, vagy 3-as fokozatú (az ízületi rés tágassága [JSW] 2,5-5 mm) térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegeket random válogatással soroltak be az 1 g/nap, vagy 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy placebóval kezelt csoportokba. A terápiás besorolást nem ismerték sem a betegek, sem a vizsgálók; a vizsgálati gyógyszerek azonos külleműek voltak. A vizsgálat során a betegek szükség szerint részesülhettek fizikoterápiában, rehabilitációs, természetgyógyászati és fájdalomcsillapító kezelésben. A porc-, vagy a csontanyagcserére ható gyógyszerek alkalmazását azonban nem engedélyezték.

A térdízületekről a beválasztáskor, ezt követően évente készítettek röntgenfelvételeket egységes felvételi technikával. Az összes röntgenfelvételt centrálisan értékelték. Az ízületi rés mediális tibiofemorális rekeszben mért legkisebb tágasságát (JSW, mm) standardizált, számítógépest eljárással határozták meg.

Beválasztáskor, majd 6 havonként meghatározták a WOMAC pontszámot és VAS skálával mérték a térdízületi fájdalom erősségét. Vizeletmintákat a vizsgálat kez-

detekor, a 3, 6, és 12 hónapban, ezt követően évente gyűjtöttek, a II-es típusú prokollagén C-telopeptid (CTX-II, a porcanyagcsere biomarkere) szintjének meghatározása céljából, A kezelés biztonságosságának monitorozása céljából a nemkívánatos eseményeket, továbbá a klinikai és laboratóriumi paramétereket rögzítették.

Az elsődleges vizsgálati végpont a JSW röntgenfelvételen észlelt változása volt. Másodlagos végpontok: a kórfolyamat radiológiai súlyosbodása (az ízületi rés $\geq 0,5$ mm-es beszűkülése [JSN] 3 év alatt), WOMAC pontszám, térdízületi fájdalom, vizelet CTX-II szint.

Eredmények

1683 beteget választottak be a vizsgálatba és soroltak terápiás csoportokba. 558 beteg 1 g/nap -, 566 beteg 2g/nap stroncium-ranelátot kapott, 559 esetben placebót adtak. A vizsgálatot 974-en (58%) fejezték be. Az ITT populációt 1371 beteg (a randomizált betegek 82%-a) alkotta, akik állapotát 29,8 \pm 10,5 hónapon át kísérték figyelemmel.

A vizsgálat kezdetekor nem voltak lényeges különbségek a csoportok között. A randomizált betegek átlagéletkora 62,9 \pm 7,5 év, és a többségük (70%) nő volt.. A betegek 76%-a (n=1304) kórelőzményében szerepelt mozgásszervi, vagy kötőszöveti betegség, mindenekelőtt hátfájás (9%), ízületi fájdalom (8%), osteopenia (5%), és osteoporosis (5%). A beválasztáskor a betegek 65%-a (n=1148) szedett gyógyszert osteoarthritis kezelése céljából. A betegek 39%-a szedett fájdalomcsillapítókat.

A vizsgálat során a placebo csoportban $-0,37\pm 0,59$ mm-rel szűkült az ízületi rés (JSN). Stroncium-ranelát kezelés hatására a placebóhoz viszonyítva a vizsgálat kezdetétől a végéig szignifikánsan kisebb volt a JSN: 1 g/nap dózis alkalmazásakor $-0,23\pm 0,56$ mm, 2 g/nap adásakor $-0,27\pm 0,63$ mm. Az aktív, vs. placebo kezelés közötti különbség mind a két adag esetében statisztikailag szignifikáns (1 g/nap esetén $p<0,001$, és 2 g/nap esetén $p=0,018$).

A stroncium-ranelátot 1g/nap, vagy 2 g/nap dózisban szedő betegek között szignifikánsan kevesebb betegnél volt megállapítható radiológiai, vagy radio-klinikai progresszió. A 2 g/nap stroncium-raneláttal végzett kezelés során szignifikánsan alacsonyabb volt a WOMAC összpontszám ($p=0,045$), és a fájdalom alpontszám ($p=0,028$), továbbá tendenciaszinten alacsonyabb volt a fizikai funkció alpontszáma ($p=0,099$), és a térdfájdalom összpontszáma ($p=0,065$). A vizelet CTX-II szint mind-

egyik csoportban csökkent, a csoportok között a relatív változás mind a két dózisszinten szignifikáns volt a placebohoz képest ($p=0,003$ 1 g/nap, és $p=0,021$ 2g/nap adása esetén).

A JSW kiindulási értékhez képest bekövetkezett változása 12, 24, és 36 havi kezelés után szignifikánsan különbözött a placebo csoportban észlelttől; a két dózisszint között egyetlen időpontban sem volt különbség. A WOMAC összpontszám, és a fájdalom alpontszám csökkenése mindegyik vizit alkalmával számszerűen nagyobb volt az aktív szerrel, mint a placeboval kezelt csoportban, és a 36. hónapban szignifikáns különbség volt a csoportok között a fájdalom alpontszám tekintetében. Az aktív, vs. placebo kezelés között mindegyik vizit alkalmával, és mindkét dózisszinten szignifikáns különbség mutatkozott azoknak a betegeknek a részarányában, akiknél a kórfolyamat radiológiai és radio-klinikai súlyosbodása volt megállapítható.

A betegek jól tolerálták a stroncium-ranelátot. A klinikai és laboratóriumi jellemzők tekintetében nem voltak lényeges különbségek az egyes csoportok között.

Megbeszélés

Az eredmények a stroncium-ranelát térdízületi osteoarthritisben érvényesülő, szerkezetmódosító hatását bizonyítják: a vizsgálat során szignifikánsan kisebb mértékben csökkent a JSW. Az aktív szerrel kezelt csoportokban kevesebb beteg észlelték az osteoarthritis radiológiai és radio-klinikai súlyosbodását. A szerkezeti hatáson kívül a tünetek enyhülését is megfigyelték. Szignifikánsan csökkent a WOMAC összpontszám, és a fájdalom alpontszám, továbbá tendenciaszinten mérséklődött a térdfájdalom. A klinikai tünetek azonban csak 2 g/nap stroncium-ranelát alkalmazásakor javultak. A stroncium-ranelát biztonságossága megfelelő volt.

Az osteoarthritis nem homogén kórkép. Különböző fenotípusai léteznek, amelyeket a csont- és a porcállomány, valamint a synovium változó mértékű változásai alakítanak ki. A stroncium-ranelát a chondrocyták és a csontsejtek működésének befolyásolásával szerkezetmódosító hatást fejt ki. A porcállományon, a chondrocyták közvetítésével érvényesülő hatását alátámasztja az aktív szerrel, vs. placeboval kezelt csoportok között a vizelet CTX-II szint vizsgálata során észlelt különbség, amely a porcanyagcsere lassulására és talán csökkent osteophyta-képződésre utal.

A stroncium-ranelát csonthatása ismert, az azonban nem világos, hogy a porcszöveten vajon közvetlenül, vagy pedig a subchondrális csontállományra kifejtett aktivitása révén érvényesül a hatása. Osteoarthritisben a subchondrális csontállomány anyagcserezavara a csontátépülés során felszabaduló helyi szöveti faktorok közvetítésével módosíthatja a porcállomány chondrocytáit. *In vitro*, a stroncium-ranelát a subchondrális régió osteoblastjainak osteoprotegerin/RANKL anyagcsereútjára hatva, továbbá a 2-es és 9-es metalloproteázok sza-

bályozásával mérsékelheti a subchondrális csontállomány reszorpcióját. Osteoporotikus csontban a stroncium-ranelát hasonló hatásairól számoltak be. Ezek a subchondrális csontállományra kifejtett hatások közvetlenül kihathatnak az osteoarthritis progressziójára, vagy módosíthatják a porcállomány mechanikai terhelésre adott válaszreakcióját.

A stroncium-ranelát kétféle dózisa különböző hatásúnak bizonyult. A szerkezetmódosító hatás mind 1, mind 2 g/nap adása esetén érvényesült, a tünetek számottevő enyhítéséhez 2 g/nap dózis adására volt szükség. Ez megerősíti azokat az irodalmi adatokat, melyek szerint különböző az osteoarthritis szerkezeti rendellenességek és a tünetek kóreredete. Az osteoarthritiszes fájdalom kiváltó oka többféle lehet (synovitis, osteophyták, csontvelő-vizenyő), amelyek mindegyike inkább a csontállomány gyulladásával függ össze. Míg a szerkezetmódosuláshoz vezető etiológiai mechanizmusokra mind a két dózis hatott, a 2 g/nap dózis csonthatása révén ezen felül a fájdalmat is enyhítette. Ennek alaposabb feltárásához azonban további klinikai és preklínikai vizsgálatok szükségesek. Mindezzel összhangban, a stroncium-ranelát osteoporosisban erőteljesen, dóziszfüggően növeli a csontsűrűséget és 2 g/nap dózisban klinikai hatást fejt ki. A szerkezet és a tünetek eltérő kóreredetét támasztja alá, hogy a radiológiai károsodás súlyossága, valamint a térdfájdalom, vagy a térdízületi funkció károsodásának súlyossága közötti nincs szoros összefüggés.

A klinikai gyakorlatban napi 2 g lenne a stroncium-ranelát legmegfelelőbb adagolása, mivel ez a placebohoz képest 27%-kal mérsékelte az ízületi rés radiológiai beszűkülését. Ez úgy is értelmezhető, hogy *3 éves kezeléssel az osteoarthritis máskülönben egy év alatt bekövetkező radiológiai progressziója hátritható el. Az eredményekből az is következik, hogy osteoarthritiszel összefüggő műtéti kezelés predikciós tényezőjének tekintett radiológiai progresszió egyetlen esetének megelőzéséhez 14 beteget kellene 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelni 3 évig. Ráadásul, a stroncium-ranelát szerkezetmódosító hatása klinikai szempontból is lényeges, hiszen jótékony, tüneti javulást eredményező hatással társul.*

Összefoglalás és következtetések

A stroncium-ranelát jelenleg osteoporosis kezelésére használatos. Nagy létszámú betegcsoporton elvégzett kettős- vs. randomizált placebo-kontrollos vizsgálat a térdízületi osteoarthritis radiológiai súlyosbodására kifejtett hatását értékelte. Stroncium-ranelát kezelés esetén kevesebb beteg következett be a kórfolyamat súlyosbodása. A térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegek stroncium-ranelát 1, illetve 2 g/nap dózisaival végzett kezelése szignifikáns szerkezetmódosító hatást fejtett ki, és a 2 g/nap dózis a tünetekre is jótékony hatással volt.

Forgács Sándor dr.