

Mégis, kinek a csontja?

Servier szimpózium az MRE Vándorgyűlésén. Kecskemét 2009. szeptember

A stroncium ranelát (Protelos) olyan életkorban képes jó hatásfokkal és tartósan csontot generálni, illetve feltölteni a csonttraktárat, amikor arra valóban szükség van. A mindennapok gyakorlatának kérdése, hogy kinek a csontja alkalmas leginkább a stroncium-kezelésre. Erre keresett választ a Servier szimpóziuma. *Szekeres László* (Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház Kht.), *Lakatos Péter* (SE I. Belgyógyászati Klinika) és *Szekanecz Zoltán* (DEOEC Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék) tartottak nagy érdeklődéssel kísért előadásokat.

A trabekuláris és a kortikális csontállomány képződését egyaránt elősegítő Protelos hatására a csont biomechanikai kompetenciája javul – hangsúlyozta az elsőként szóló *Szekeres László*. A stroncium ranelát ezzel csökkenti a törések gyakoriságát, aminek a hatásai a mortalitásban is megnyilvánulnak. Előadása e hatás elméleti alapjait foglalta össze.

Kiemelt feladat a törést szenvedők kezelése

Nagyon sokat beszélünk a törések fontosságáról, és tudjuk, hogy a csonttörés legsúlyosabb következménye a halál bekövetkezésének lehetősége. Bár az erre utaló adatok meglehetősen különbözőek, egy nagyon érdekes és friss, szeptember 1-jén publikált közlemény, amely a kanadai multicentrikus oszteoporózis vizsgálat eredményeit adta közre [1], sok új adattal szolgált. Összesen 7700 beteg vizsgálatát dolgozták fel, akik 72 százaléka volt nő, és a legfontosabb eredmény, hogy 50 év felett minden új, törést szenvedett beteg állapotát öt évig követték. Az elsődleges végpont természetesen a mortalitás volt, de egyéb tényezőkre is figyeltek. Korlátja, hogy csak a klinikai és csak az új töréseket regisztrálták. A csigolyatörések esetében átlagosan 16 százalékosnak bizonyult az 5 éven belüli mortalitás, nemek közötti érdemi különbség nélkül. A csípőtöréseknél – nemtől függetle-

nül – a mortalitás 23,5 százalék volt. A vizsgálok arra is figyeltek, hogy a vizsgált öt éven belül mikor következtek be a halálesetek. Míg a csípőtáji törés után a halál (mint azt korábban is tudtuk) döntően az első évben következett be, a vertebrális töréseknél a nők esetében nemcsak az első, hanem a második évben is szignifikánsan magasabb volt a halálozási ráta. Mindez arra utal, hogy a törést szenvedett betegek kezelését mennyire kiemelt fontosságú feladatnak kell tekinteni. A mortalitás szignifikáns növekedését kizárólag a csípő- és a csigolyatöréseknél lehetett kimutatni, ezen esetekben azonban 3–4-szeres kockázatot jelentett a vizsgált 5 évre vonatkozóan.

Szerkezeti és biomechanikai előnyök

A stroncium ranelárról 2008-ban a *Rheumatology*-ban megjelent összefoglaló közlemény [2] azt mondta ki, hogy egyrészt jelentős mértékben javítja az oszteoblasztműködést, beindítja a pre-oszteoblaszt replikációt és az oszteoblaszt-differenciálódást, az 1-es típusú kollagén szintézisét és a csontmátrix-szintézist, a másik oldalon az oszteoklasztok működését gátolja, és új egyensúlyra hozza a csontanyagcserét a felépítés dominanciájával.

A törések megítélésénél több paramétert kell vizsgálni. Számos, döntően anyagi tulajdonságú tényezőről van szó, amelyek kézzelfogható vizsgálatára a mindennapi gyakorlatban ritkán van mód (1. táblázat). Maga a törés arra utal, hogy ezek a strukturális-anyagi tulajdonságok már jelentős mértékben károsodtak.

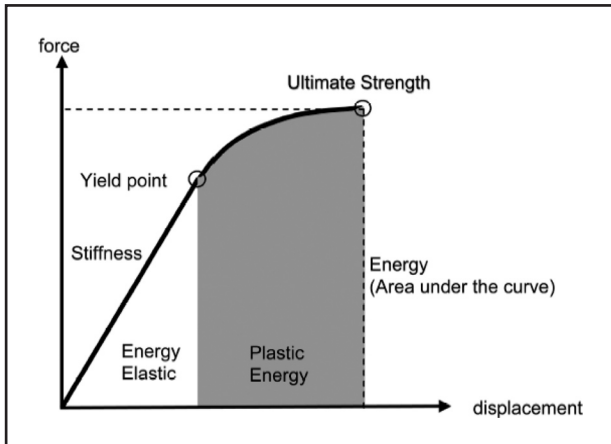
Állatok stroncium-kezelése kapcsán kimutatták, milyen számszerűsíthető eredményeket lehet elérni a gyógyszer dózistól függően. A csont kortikális volumene drámaian és szignifikánsan emelkedett, a trabekulák vastagsága szintén dózisfüggően lesz jobb, a trabekulák szeparációja csökkent (minél kisebb a szeparáció, vagyis minél kevésbé lehet „átlátni” a csonton, annál jobb a mechanikai tulajdonságok), és a kortikális vastagság is egyre nagyobb lesz. A humán vizsgálatok ugyanilyen adatokkal szolgáltak, Roux és mtsai. [3] szintén a trabekulák számának szignifikáns növekedését, szeparációjuknak pedig szignifikáns mértékű csökkenését mutatták ki 3 éves stroncium-kezelés során.

A csontra gyakorolt fizikai erőhatás egy bizonyos ideig reverzibilis alakváltozást hoz létre (1. ábra), ám amikor ezen a ponton (yield point) túlléptünk, azaz elérjük az ún. plasztikus szakot, akkor a csont törik. A görbe alatti terület az elnyelt energiának felel meg. Állatkísérletek igazolták, hogy a stroncium ranelát szignifikáns mértékben, dózisfüggően növeli az elasztikus fázist, tehát a kritikus pont eléréséhez nagyobb erőbehatásra van szükség a kezelték esetében (2. ábra).

1. táblázat

A törést (csontszilárdságot) befolyásoló tulajdonságok

- csontmátrix volumene
- csont mikroarchitektúrája
- csontszöveti mineralizáció (BMU) (primer/szekunder mineralizáció)
- kristályszerkezet (például méret)
- további strukturális/„anyagi” tulajdonságok (kollagén, szerves mátrix, sérülések/crack, stb.)



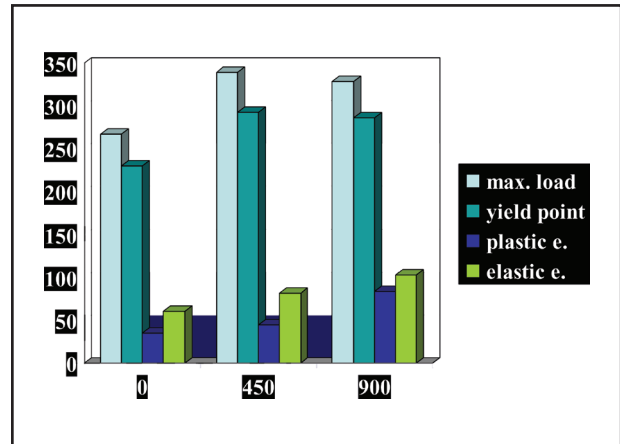
1. ábra A csont biomechanikája: az alakváltozás (displacement) alakulása az erő (force) függvényében.

Az új egyensúly és az életminőség

A terhelhetőség természetesen az elérhető ásványianyag-tartalomról is függ. Sok vizsgálat igazolta, hogy a stroncium ranelát képes a lumbalis-vertebralis területen 18, a csípőtájékon 48 hónap alatt 10 százalékkal növelni a csontdenzitást. Fontos hangsúlyozni, hogy mindez egy ún. „re-balancing” folyamat, vagyis új egyensúly kialakulása, ami a csont megfelelő egészséges reakciója a kezelésre. Nem újdonság, mégis érdemes leszögezni, hogy stroncium ranelát mind a csont trabekuláris és a kortikális állományának anyagi tulajdonságait oly mértékben képes javítani, hogy a törési kockázat csökken. A vertebrális területet illetően a SOTI vizsgálatból [4] tudjuk, hogy már a kezelés első évében 50 százalékkal csökkenti a törési kockázatot, de a 3-4 éves vizsgálatok is ezt igazolják mind a SOTI, mind a TROPOS vizsgálat [5] esetében a különféle betegcsoportokra vonatkozóan. Akkor is kedvező számokat mutatnak ezek a vizsgálatok, ha 5 évre tekintünk, a naponta kezelt betegek bármely csoportját (idősek, vertebrális vagy nem vertebrális törést szenvedettek) vesszük is alapul. Sőt a 8 éves adatok is ugyanezt igazolják, az ásványianyag-tartalom folyamatosan tartja a beteg számára fontos plusz értéket, a stroncium ranelát 8 év után is növeli a denzitást, amit abból a szempontból érdemes nézni, hogy kezelés nélkül folyamatos csökkenés van jelen. A kumulatív törési incidencia alakulása ilyen hosszú távon is jól mutatja a kezelés hatásosságát – aminek további fontos következménye az életminőség változása, hiszen indirekt módon a fájdalom csökkenése és a fizikai aktivitás kedvezőbb szintje miatt ez jelentősen javul.

Kortikális vastagság és denzitás

Lakatos Péter arról beszélt, hogy a forgalomban levő más antiporotikumokkal összehasonlítva igazán nincs szégyennivalója a Protelosnak. A kiemelésre leginkább érdemes pont a kortikális vastagság befolyásolása, ez a vastagság ugyanis alapvetően befolyásolja a csont szilárdságát.



2. ábra A csigolyatest biomechanikai változása stroncium ranelát 0, 450 és 900 mg-os adagjának alkalmazásával: a maximális terhelhetőség, a plasztikus és az elasztikus energiataromány növekedése, illetve a yield point kedvező irányú eltolódása (patkánykísérleti adatok).

Forrás: Ammann P et al. JBMR, 2007.

Ettől függ, hogy összeroppan-e az adott csont vagy sem. Egyedül a Protelosra vonatkozóan rendelkezünk ma arra vonatkozó bizonyítékkal, hogy növeli a kortikális vastagságot. A többi forgalomban lévő készítménynek vagy nincs ilyen adata, vagy ha van, az arra utal, hogy egyúttal a kortikális porozitás is növekszik, ami a Protelos esetében nem áll fenn. A különböző készítmények hatásában szerepet játszik a denzitás emelkedése és egyéb tényezők is. A törési rizikót csökkentő hatásban raloxifen esetében mindössze 4 százalékot tesz ki a denzitásnövelő képesség, alendronate-nál 16-ot, risendronatenál 28-at, a parathormonnál 40 százalékot. A Protelos esetében a törési kockázatot csökkentő képességet 75 százalékban magyarázza a denzitásnövelő hatás. A csontdenzitásnövekedés és a törési kockázatcsökkenés közötti összefüggés tehát a stroncium esetében a legerősebb.

Akkor is igen kedvező a kép a stroncium ranelát szempontjából, ha az egy törés megelőzéséhez kezelendő betegek számát (number needed to treat, NNT) hasonlítjuk össze a piacon lévő készítmények között (2. táblázat).

A kockázati tényezők hatásai

Nagyon fontos kérdés minden termék esetében, hogy a különféle kockázati tényezők befolyásolják-e a hatásukat. Például minél súlyosabb az oszteoporózis, annál jobban hatnak a biszfoszfonátok. Mi a helyzet a stroncium raneláttal egy nagyobb kockázatú betegcsoportban, akik anamnézisében már szerepelt törés? A SOTI és TROPOS vizsgálat megmutatta, hogy a stroncium a korábbi törések számától függetlenül csökkenti a csigolyatörés kockázatát [6], minden esetben körülbelül 40 százalékos körüli kockázatcsökkentő hatása van. Ugyanez vonatkozik a családi anamnézisre is. Az életkor előrehaladtával is nő a törési kockázat – amikor 70 év alattiakra, 70-80 évesekre és 80 év felettiekre bontották a betegcsoportot, szintén azt lehetett látni, hogy a törés-

2. táblázat

Egyetlen csigolya- és csípőtáji törés megelőzéséhez kezelendő betegek száma (number needed to treat, NNT) a jelenleg forgalomban lévő készítményekkel

Hatóanyag	NNT	
	Csigolya	Csípő
Alendronate	15	91
Risendronate	20	91
Ibandronate	21	NA
Zoledronate	14	91
Raloxifene	16	NA
Stroncium ranelát	9	48

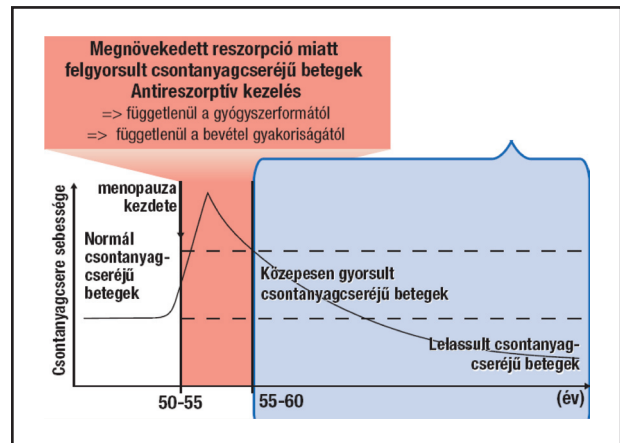
(NA: nincs adat).

csökkentő hatás e csoportokban is egyforma, sőt ha a menopauzához közelebbi életkorban végeztek hasonló rétegezést, ott sem tapasztaltak csoportok közötti eltérést. A fiatalabbak esetében nagyobb a csont-turnover, s így a reszorpció is, és minél nagyobb a reszorpció, annál fokozottabb a törési kockázat. A kérdés tehát az, hogy ez befolyásolja-e a készítmény hatását. A turnover szerint négy csoportba osztott betegeknél egyforma hatást találtak, tehát a reszorpciótól sem függ a stroncium ranelát töréscsökkentő hatásossága. A gyógyszer tehát a fiatalabb oszteoporózisos betegeket is védi a csonttöréstől, stroncium ranelát hatásossága az életkortól független[3].

A mindennapok gyakorlatának kérdése

A gyógyszer hatékonysága tehát független a kiindulási kockázattól, ami igen komoly érv az alkalmazása mellett. Ami azonban mindenre (és jelen esetben mindenkinek) jó, az egyúttal gyanús is egy kicsit. A mindennapok gyakorlatának kérdése, hogy kinek a csontja alkalmas leginkább a stroncium-kezelésre.

A menopauza kezdetén fölgyorsul a csontanyagcsere, az ösztrogén hiányában jelentősen megnő a reszorpció körülbelül 5 éven át, azután vagy normális szintre lassul, vagy akár az alá is. Addigra azonban annyi csont veszik el, hogy a törési kockázat komoly szintet ér el még az immár csökkent reszorpciójú betegnél is. A megnövekedett leépüléssel jellemezhető, fokozott anyagcserejű szakaszban (lásd a pirossal kiemelt szakaszt a 3. ábrán), akkor valamilyen erélyes antireszorptív gyógyszert kellene adnunk, például biszfoszfonátot, azonban amikor ismét lecsökken a leépülés mértéke, egy tisztán antireszorptív hatású szerrel már nem érhető el a megfelelő terápiás hatás. Ez az a pont, amikor olyan gyógyszert kell alkalmazni, amely egy relatíve csökkent reszorpciójú, de fokozott törési kockázatú betegnél is hatékony. A stroncium töréscsökkentő hatékonysága, mint már említettük,



3. ábra. A csontanyagcsere alakulása a menopauza körüli életszakaszokban, és az ennek megfelelően választandó kezelés

nem függ a csont turnover-től, ezért alkalmas lehet ebben a (3. ábrán szürkével kiemelt) periódusban.

Kinél lesz tehát előnyös a stroncium ranelát alkalmazása? Először is a már lelassult/nem gyorsult csontanyagcserejű betegeknél, döntően öt évvel a menopauza után. De azok esetében is kedvező, akiknél valamilyen okból az antireszorptív kezelést – jó esetben 3–4 év után – abbahagyták. A másik fő csoportot a teriparatid kezelés után lévő betegek jelentik, hiszen friss adatok támasztják alá, hogy a teriparatid alkalmazása után a stroncium további denzitásnövekedést és töréskockázat-csökkenést tud elérni [7]. A stroncium ranelát 18 hónapnyi teriparatid-kezelés után is hatékony szekvenciális terápiát jelent.

Költséghatékonyság

Általánosságban az egy törés elkerüléséhez kezelendő betegek száma (NNT), mint azt a 2. táblázatban már jeleztük, a biszfoszfonátok alkalmazásával 20-nak, a stroncium raneláttal 9-nek bizonyult [4]. Ha megnézzük az egyes – a törési anamnézis vagy a törés helye szerint rétegezett – betegcsoportokat, azt láthatjuk, hogy az NNT a stroncium ranelát esetében a többi forgalomban lévő szerhez viszonyítva minden esetben kedvező, sokszor éppen a legkedvezőbb. Rendelkezésünkre áll tehát egy olyan készítmény, amely akkor is hatásos, amikor nem fokozott a csontreszorpció, de a törési kockázat igen, amely ráadásul gazdaságossági tekintetben is megállja a helyét.

Irodalom

- Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. CMAJ 2009. DOI:10.1503/cmaj.081720.
- Fonseca JE. Rebalancing bone turnover in favour of formation with strontium ranelate: implications for bone strength. Rheumatology 2008;47:iv17–iv19.
- Roux C, Fechtenbaum J, Kolia S et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. Ann Rheum Dis 2008;67:1736–1738.

4. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459–468.

5. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816–2822.

6. Roux C, Jean-Yves Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res.* 2006;21(4):536-542.

7. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009;7:559–562.

Lips and bones

A szimpózium harmadik előadásában Szekanecz Zoltán mutatta be munkatársaival, Andrassy Lászlóval (Eötvös Loránd Geofizikai Intézet, ELGI) és Maros Gyulával (Magyar Állami Földtani Intézet, MÁFI) közösen kidolgozott eljárásának lényegét, amellyel nem invazív módon lehet meghatározni a csontok összetételét.

Miért olyan kevés a csontminőség- vagy csontösszetétel-vizsgálat? Ennek nyilvánvaló oka, hogy biopsziát kell végezni, ami invazív beavatkozás. A stroncium alkalmazása kapcsán felmerült, hogy jó lenne tudni, hogyan épül be a csontba, megváltoztatja-e a csontösszetételt és egy adott pillanatban mekkora a csont stronciumtartalma. Miként lehetne megnézni invazív beavatkozás nélkül?

A kőzetek és a csontok között számos nyilvánvaló hasonlóság van. Vannak ugyanis olyan technikák, amelyekkel a nyomelemeket ki lehet mutatni a kőzetekben és a csontokban is. A lézer alapú módszereket régóta használja a geológia, de a csontkor meghatározására az archeológia is. Az igazságügyi orvostan is használ bizonyos mérgezések kimutatására lézertechnikát. Bizonyára fel lehetne térképezni hasonló módon a csontok lézeres vizsgálatával a bennük felhalmozódó káros elemeket (a toxikus lantán, lítiumot, kadmiumot, alumíniumot stb.) vagy hasznos anyagokat (kalcium, réz, cink stb.). A technikát talán a Protelos kedvező hatásainak kimutatásában is fel lehetne használni.

A LIPS (lézer indukálta spektrometria) magyar találmány, amelyet a geológusok már régóta alkalmaznak. A élő anyagok elemzése állati csontok vizsgálatával kezdődött, innen jött a LIPS and bones név és a logo (4. ábra) Egy mobilis szkenneren helyezkedik el a LIPS készülék



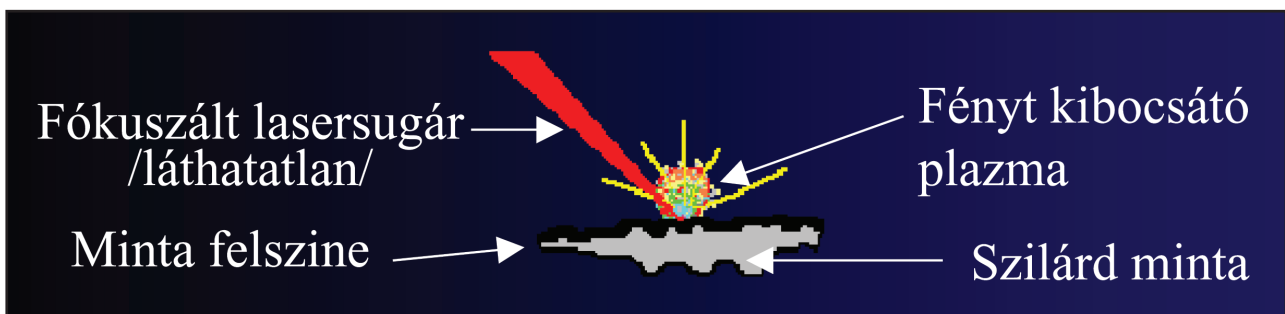
4. ábra.
„Lips and bones”
logo

– amikor ez a kemény lézer rálő a kőzetre, akkor a kőzet felszínén plazma képződik, amelynek spektroszkópos analízisével lehet kimutatni az elemek összetételét. (5. ábra)

Az ember esetében egyetlen lövéssel leadott lézersugár áthatol a bőrön, és ott létrehoz egy tized mikrométernyi krátert – tűszúrással egyenértékű megoldásról van szó tehát, ami kevésbé invazív, mint a csontbiopszia. A pontos megvalósítás azonban még nincs részletesen kidolgozva.

Kérdés, hogy egy 0,1 mikrométer átmérőjű kráter készítése a csontban mennyire tekinthető in vivo vagy in vitro módszernek. A kivitelezhetőség azon áll vagy bukik, hogy részben az etikai kérdésekkel, részben a technikai megoldásokkal kapcsolatban van-e olyan megoldási lehetőség, amelynek segítségével helyi érzéstelenítés alkalmazásával ezt a vizsgálatot végre lehet hajtani.

Végső konklúzióként elhangzott: az ötlet remek és komoly terápiás vonzatú, de releváns kérdéseket kell feltenni ahhoz, hogy ezt a vizsgálatot humán szinten etikusan el lehessen majd végezni.



5. ábra. A lézersugár hatására minta felszínén plazma képződik