

# A stroncium-ranelát rövid- és hosszú távú előnyei osteoporotikus posztmenopauzás nők számára

C. Roux. *Rheumatology* 2008. 47. 20-22.

A posztmenopauzás osteoporosis kezelésére – a csigolya- és a csípőtáji törések kockázatának csökkentésére – törzskönyvezett stroncium-ranelát hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, 5 évesre tervezett vizsgálat értékelte. A SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) vizsgálat a csigolyatörés; míg a TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) vizsgálat a non-vertebrális törések kockázatára kifejtett hatását tanulmányozta. A kalcium-/D-vitamin háztartás normalizálása érdekében a két vizsgálatot rövid bevezető időszak, a FIRST (Fracture International Run-in Strontium Ranelate Trial) előzte meg. A legfőbb hatékonysági mutatót (a csigolya-, csípőtáji, és más típusú törésekre kifejtett hatás) 3 éves kezelés után értékelték. Immár 5 év adatai állnak rendelkezésre. Mivel az adatok gyűjtésének és értékelésének módszerei azonosak voltak, az adatok összevontan értékelhetők és ezáltal nagyméretű adatbázis hozható létre a kezelés hatékonyságát és biztonságosságát meghatározó tényezők szakszerű elemzésének céljára.

## A SOTI vizsgálat

A SOTI vizsgálat 1649, posztmenopauzás, átlagosan 70 éves résztvevője a lumbális csigolyákon mért  $\leq 0,840$  g/cm<sup>2</sup> csontsűrűség (BMD) és legalább egy, korábban (a vizsgálati populáció 87,5%-ában) bekövetkezett csigolyatörés alapján osteoporosisban szenvedtek.

Az elsődleges hatékonysági mutató a 3 éves kezelés során újabb csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya volt. A 2 g/nap dózisban adagolt stroncium-ranelát 1 éves kezelés után a placebo-kezeléssel összevetve 49%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát (relatív rizikó [RR] 0,51, 95% CI 0,36, 0,74;  $p \leq 0,001$ ). Hároméves stroncium-ranelát kezelés után 41%-os volt a kockázatcsökkenés (RR=0,59, 95% CI 0,48, 0,73;  $p \leq 0,001$ ). A klinikai tünetekkel járó csigolyatörés kockázata 1 éves kezelés után 52%-kal (RR=0,48, 95% CI 0,29, 0,80;  $p=0,003$ ), míg 3 éves kezelés után 38%-kal csökkent a placebo-kezeléshez képest (RR=0,62; 95% CI 0,47, 0,83;  $p \leq 0,001$ ). Az egyetlen csigolyatörés elhárítása érdekében 3 éven keresztül kezelendő betegek száma 9. Négy év alatt 1445 betegből (a randomizált betegek 87,6%-ától) gyűjtötték *intention-to-treat* elemzésre alkalmas adatokat. A csigolyatörés kockázata 4 év alatt 33%-kal csökkent (RR= 0,67; 95% CI 0,53, 0,81;  $p < 0,001$ ) (táblázat).

A placebo-kezeléshez képest, stroncium-ranelát adása esetén a harmadik hónaptól kezdve fokozódott a szérum

alkalikus foszfatáz aktivitása (8,1%,  $p \leq 0,001$ ); míg az I-es típusú kollagén szérum telopeptid szintje csökkent a kezelés harmadik hónapjától kezdve (12,2%,  $p \leq 0,001$ ). Ezek a változások összhangban állnak a gyógyszer lehetséges hatásmechanizmusával.

## A TROPOS vizsgálat

A stroncium-ranelát non-vertebrális csonttörések kockázatára kifejtett hatását a TROPOS vizsgálat értékelte 5091 osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás, életkor  $\geq 74$  év (vagy 70 éves és az osteoporotikus csonttörés legalább egy rizikófaktorával terhelt) nőbetegen, akik femurnyakon mért csontsűrűsége  $\leq 0,600$  g/cm<sup>2</sup> volt. Az elsődleges hatékonysági mutató legalább egy osteoporotikus, perifériás csonttörést elszenvedett résztvevők részaránya volt.

A 3 éven keresztül stroncium-raneláttal kezelt csoportban a non-vertebrális törések kockázata szignifikánsan, 16%-kal (RR=0,84; 95% CI 0,702, 0,995;  $p=0,04$ ) csök-

táblázat

## A stroncium-ranelát csonttörés-megelőző hatékonysága

Töréstípus	Kezelés időtartama (év)	RR (95% CI)
Csigolyatörés	1	0,51 (0,36, 0,74)
Csigolyatörés	3	0,59 (0,48, 0,73)
Csigolyatörés	4	0,67 (0,53, 0,81)
Klinikai tünetekkel járó csigolyatörés	1	0,48 (0,29, 0,80)
Klinikai tünetekkel járó csigolyatörés	3	0,62 (0,47, 0,83)
Non-vertebrális törés	3	0,84 (0,70, 0,99)
Non-vertebrális törés	5	0,85 (0,73, 0,99)
Csípőtáji törés (post hoc elemzés) <sup>a</sup>	3	0,64 (0,41, 0,99)
Csípőtáji törés (post hoc elemzés) <sup>b</sup>	5	0,57 (0,33, 0,97)

<sup>a</sup> Életkor  $>74$  év; csípőtáji régió t-pontszáma: 2,4 (NHANES).

<sup>b</sup> Életkor  $>74$  év; csípőtáji régió és a csigolyák t-pontszáma: 2,4 (NHANES).

kent. A stroncium-raneláttal kezelt betegek körében a placebo csoporthoz képest 19%-kal ( $p=0,031$ ) csökkent a súlyos, fragilitásos törések (csípőtáji, csukló-, medence-, keresztcsont-, borda- és szegycsont-, kulcscsont-, és felkartörés) relatív kockázata. A csípőtáji törés jelentős kockázata által fenyegetett alcsoportban elvégzett, elemzés szerint a 3 éves stroncium-ranelát kezelés 36%-kal csökkentette a csípőtáji törés kockázatát a placebo csoporthoz képest ( $RR=0,34$ ; 95% CI 0,412, 0,997;  $p=0,046$ ). Ez a vizsgálat úgyszintén alátámasztotta a stroncium-ranelát csigolyatörés kockázatát mérséklő hatását (másodlagos hatékonysági végpont): a 3 éves kezelés során – 3640 betegről rendelkezésre álló röntgenfelvételek alapján – 39%-os ( $RR=0,61$ ; 95% CI 0,51, 0,73;  $p\leq 0,001$ ) volt a kockázatsökkenés (táblázat).

Öt év alatt 4935 betegről gyűjtöttek *intention-to-treat* elemzéshez megfelelő adatokat. A non-vertebrális törések kockázata 5 év alatt 15%-kal csökkent ( $RR=0,85$ ; 95% CI 0,73, 0,99;  $p=0,032$ ). A résztvevők csonttörés jelentős kockázatának kitett, 1128 fős alcsoportjában (életkor:  $\geq 74$  év, a lumbális csigolyák, továbbá a csípőtáji régió BMD t-pontszáma: 2,4) 43%-kal csökkent a csípőtáji törés kockázata; az RR értéke 0,57 (95% CI 0,33, 0,97;  $p=0,036$ ) volt.

## A vizsgálati adatok összevont értékelése

### Életkor

Az életkor függvényében értékelték a stroncium-ranelát hatékonyságát a résztvevők három alcsoportjában: <70 évesek, 70-79 évesek és  $\geq 80$  évesek. A 3 éves nyomon követés során a szerrel kezelt betegek mindegyik életkor-alcsoportjában csökkent az új csigolyatörés kockázata – az életkor nem befolyásolta a kezelés hatásosságát ( $p=0,652$ ). A fiatalabb (<70 éves) alcsoportban 37%-kal ( $p=0,003$ ), a 70-79 évesek körében 42%-kal ( $p<0,001$ ) és a  $\geq 80$  évesek esetében 32%-kal ( $p=0,013$ ) csökkent a relatív kockázat.

A SOTI és a TROPOS vizsgálatok 1556 résztvevője (23%) volt 80 éves vagy idősebb. A kezelés első 6 hónapja során a placebóval kezelt résztvevők 3,7%-a, míg a stroncium-ranelátot szedők 2,1%-a szenvedett el non-vertebrális csonttörést, vagyis a kockázatsökkenés 44%-os volt ( $p=0,066$ ). Három év alatt ezek a részarányok 19,7%-ra, illetve 14,2%-ra változtak, vagyis a kockázatsökkenés ekkor 31%-os volt ( $p=0,011$ ).

Három év alatt a placebóval kezelt nők 7,4%-a, míg a stroncium-ranelátot szedők 5,2%-a szenvedett el csípőtáji csonttörést – ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ( $p=0,11$ ). A súlyos non-vertebrális (csípőtáji, csukló-, medence- és keresztcsont-, borda-szegycsont-, kulcscsont-, vagy felkar-) törést el szenvedettek részaránya 3 éves kezelés után 17,7% volt a placebo és 11,5% a stroncium-ranelát csoportban – ez 37%-os kockázatsökkenésnek felel meg ( $p=0,003$ ). A stroncium-ranelát 31%-kal ( $RR=0,69$ ; 95% CI 0,52, 0,92;  $p=0,010$ ) csökkentette a csigolyatörés és 26%-kal

( $RR=0,74$ ; 95% CI 0,57, 0,95;  $p=0,019$ ) a non-vertebrális törés kockázatát].

A SOTI és a TROPOS vizsgálati populációjában 353, 50-65 éves, súlyos osteoporosisban szenvedő résztvevő is volt. A placebo kezelésben részesülők körében 3 év alatt 29,6% volt a csigolyatörés gyakorisága; ezt a 3 éves stroncium-ranelát kezelés 47%-kal csökkentette ( $RR=0,53$ ; 95% CI 0,33, 0,85;  $p=0,006$ ). A résztvevők ezen, a menopauza korai szakaszában járó alcsoportjában csigolyatörés kockázatának csökkenése tartósnak bizonyult; a 4 éves kezelés során összességében 40%-os volt ( $RR=0,60$ ; 95% CI 0,39, 0,92;  $p=0,017$ ).

### A csonttörés meghatározó tényezői

Nagy adatbázisban értékelték a stroncium-ranelát hatékonyságát potenciálisan meghatározó tényezőket: a csontsűrűséget, a korábban elszenvedett csigolyatörést, az osteoporosis családi kórelőzményét, a kezelés előtti testtömeg-indexet és a dohányzást.

A placebo csoportban a korábban elszenvedett csigolyatörések számával arányosan nőtt a csigolyatörés gyakorisága. A stroncium-ranelátot szedő betegek körében alacsonyabb volt az újabb csigolyatörés kockázata, mint a placebo kezelésben részesülők esetében. A stroncium-ranelát hatására az első csigolyatörés kockázata 48%-kal, a második csigolyatörés kockázata 45%-kal és a kettőnél több csigolyatörés kockázata 33%-kal csökkent (mindháromra vonatkozóan  $p<0,001$ ). A kezelés előtti csontsűrűség, az osteoporosis családi kórelőzménye, a kezelés előtti BMI, és a dohányzás nem befolyásolták a kezelés csonttörés-megelőző hatékonyságát.

A kezelés során nagymértékben nő a csontsűrűség: a SOTI vizsgálat során ennek mértéke 3 év alatt 12,7%, míg placebo-kezelés hatására csupán 1,3% volt ( $p\leq 0,001$ ). A placebo-kezeléshez képest a femur csontsűrűségének gyarapodása (8,3%) is szignifikáns mértékű volt. A TROPOS vizsgálat 3. évének végén, a stroncium-raneláttal kezelt csoportban a femurnyak csontsűrűségének növekedése 5,7%-kal, a teljes csípőtáji régióé 7,1%-kal haladta meg a placebo-csoportban észleltet ( $p\leq 0,001$ ). A SOTI és a TROPOS vizsgálatok egyesített adatai mellett szólnak, hogy minél nagyobb mértékű a femur csontsűrűségének növekedése, annál kisebb a csigolyatörés gyakorisága. Az eredmények értékelésénél azonban figyelembe kell venni, hogy a stroncium fokozott röntgensugár-elnyelése miatt az osteodenzitometria túlbecsüli a csontsűrűséget.

A non-vertebrális csonttörések gyakoriságával nem mutattak ki összefüggést – feltehetően azért, mert ebben a betegpopulációban nem tanulmányozták az elesés hatásait. A csontsűrűség gyarapodása kisebb azon betegek esetében, akik újabb csigolyatörést szenvednek el, mint azok körében, akik nem ( $4,5\pm 9,1\%$  vs.  $5,7\pm 7,4\%$ ). A femurnyak-BMD legalább 3%-os gyarapodása esetén kisebb az újabb csigolyatörés kockázata (esélyhányados: 0,62; 95% CI 0,42, 0,81). A stroncium-ranelátot 3 évig

szedő betegek 45,7%-ában nőtt abszolút értékben 0,033 g/cm<sup>2</sup>-rel a femurnyak-csontsűrűsége. E betegek esetében az új csigolyatörés kockázata 24%-kal (2-41%-kal,  $p=0,03$ ) alacsonyabb volt, mint a BMD hasonló mértékű gyarapodásának hiányában. Ezek az elemzések a BMD növekedése és a nagyobb csonttörés-megelőző hatékonyság között fennálló, közvetlen korrelációra utalnak. A BMD gyarapodása már 1 éves kezelés után előre jelezte a töréskockázatot csökkenését.

Kérdéses, hogy mennyire bizonyul tartósnak a BMD gyarapodása a kezelés abbahagyása után. A SOTI vizsgálat 4. évének végén a résztvevőket random válogatással sorolták be további egy éven keresztül, stronciummal vagy placebóval végzett kezelésre. A stronciummal placebóra átváltott betegek csontsűrűsége szignifikánsan csökkent, a lumbális csigolyák esetében 3,2%-kal, a csípőtáji régióban 2,5%-kal. Úgy tűnik, hogy a BMD ezen, a kezelés abbahagyását követő évben észlelt csökkenésének az üteme hasonló a BMD kezelés első évében észlelt gyarapodásához. Ez a jelenség minden bizonnyal a stroncium csontszövetből történő kiürülését és a kezelés abbahagyása miatt a csontszövet átépülésében bekövetkezett változást tükrözi.

#### *A kezelés biztonságossága*

A SOTI vizsgálat során a stroncium-ranelát és a placebo-csoport tagjai hasonló mértékben tolerálták a kezelést. Leggyakoribb mellékhatásként hányinger és hasmenés jelentkezett (stroncium: 6,1% vs. placebo: 3,6%), azonban a két csoport közötti különbség a kezelés első 3 hónapját követően megszűnt. A TROPOS vizsgálat 77 év átlagéletkorú, stroncium-raneláttal kezelt résztvevőin hányingerről (7,2% vs. 4,4%), hasmenésről (6,7% vs. 5,0%), fejfájásról (3,4% vs. 2,4%), továbbá dermatitisről és eczemáról (5,5% vs. 4,1%) számoltak be gyakrabban, mint a placebo-csoportban – azonban ez a különbség is csupán a kezelés első 3 hónapjában volt észlelhető.

A SOTI és a TROPOS egyesített adatain értékelték a stroncium-ranelát biztonságosságát. A 2%-ot meghaladó gyakoriságú mellékhatások közül csak a hányinger és a hasmenés tekintetében volt különbség a stroncium-raneláttal, illetve placebóval kezelt csoportok között. A 3. év végén a vénás thromboembolia éves gyakoriságának csekély növekedését észlelték (0,9% vs. 0,6%), azonban ennek lehetséges kórmechanizmusát nem sikerült feltárni, továbbá a stroncium-ranelát és a véralvadási paraméterek között egyébként sem létezik ismert kölcsönhatás.

Szórványosan beszámoltak túlérzékenységi reakció, ún. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) tünetegyüttes kialakulásáról. Ennek legfontosabb, ám múló jellegű tünetei: bőrreakció, láz, szisztémás rendellenességek, eosinophilia, májműködési zavarok és vesekárosodás. A klinikai tünetek általában 2-6 héttel a kezelés elkezdése után jelentkeznek és az abbahagyása után az esetek zömében megszűnnek. A tünetegyüttesről ezidáig rendkívül ritkán számoltak be (prevalenciája 16/570 000 beteg-év). Mivel azonban ez a szindróma akár fatálisnak is bizonyulhat, bőrkiütés kialakulásakor azonnal és véglegesen abba kell hagyni a kezelést.

#### *Életminőség*

A SOTI vizsgálat 4 éve alatt az életminőséget hathavonként, az általános jellegű SF-36, valamint a kifejezetten osteoporotikus betegek életminőségének értékelésére kidolgozott QUALIOST® kérdőívvel mérték. A stroncium-ranelát kezelés nem befolyásolta az SF-36 pontszám változásait. Ezzel szemben, a szer meggátolta az életminőség kismértékű, a placebo-csoportban QUALIOST kérdőívvel kimutatott hanyatlását.

#### **Összefoglalás és következtetések**

A stroncium-ranelát antiporotikus hatását posztmenopauzális osteoporosisban két nagyszabású, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat értékelte. A szer 3 év alatt 41%-kal – a kezelés első évében 49%-kal – képes csökkenteni a csigolyatörések kockázatát. A non-vertebrális törések kockázata 16%-kal csökken. 3 év alatt 36%-kal mérséklődik a csípőtáji törés kockázata, e töréstípus bekövetkezésének jelentős kockázata által veszélyeztetett betegek körében. 5 éves adatok azt tükrözik, hogy a kezelés csonttöréseket elhárító hatása tartósan érvényesül. A stroncium-ranelát kezelés hatékonyságát a betegek számos különböző alcsoportjában bizonyították: az életkor, a korábban elszennvedett csigolyatörések száma, a testtömeg-index, az osteoporosis családi kórelőzménye, vagy a dohányzás nem befolyásolja a kezelés csonttörés-megelőző hatását. A klinikai vizsgálatok során megfelelő volt a kezelés biztonságossága. Széles hatásspektruma folytán a stroncium-ranelát a posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő betegek különböző alcsoportjaiban alkalmazható.

*Forgács Sándor dr.*