

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## DJELOTVORNOST STRONCIJEVA RANELATA (OSSEOR®) NA PRIJELOME U OSTEOPOROZI

## THE EFFICACY OF STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®) ON FRACTURES IN OSTEOPOROSIS

Srđan Novak

### Sažetak

U radu su prikazana klinička iskustva u liječenju osteoporoze sa stroncijevim ranelatom (Osseor®). Rezultati istraživanja pokazuju da je dokazana učinkovitost stronci-

jeva ranelata (Osseor®) na smanjenje rizika za vertebralne i nevertebralne prijelome, uključujući i kuk u bolesnica s osteopenijom i osteoporozom različite životne dobi.

### Ključne riječi

osteoporoza, nevertebralni prijelomi, vertebralni prijelomi, stroncijev ranelat

### Summary

The clinical experiences with strontium ranelate (Osseor®) in osteoporosis treatment are presented. Strontium ranelate (Osseor®) has proven efficacy

at the vertebral and nonvertebral levels including patients with osteopenia and osteoporosis regardless of patients age.

### Key words

osteoporosis, nonvertebral fracture, vertebral fracture, strontium ranelate

Djelotvornost stroncijeva ranelata (Osseor®) na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije velike placebom kontrolirane kliničke studije koje su uključile ukupno 6740 žena s osteoporozom. Studija SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) za primarni cilj imala je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a studija TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma (1,2). U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncijev ranelat (Osseor®) 2 g/dan ili placebo, nadomjestak kalcija do 1000 mg/dan i vitamin D3 400-800 IU/dan ovisno o koncentraciji 25(OH)D<sub>3</sub> u krvi.

U kliničkom istraživanju SOTI primjena stroncijeva ranelata dovela je do smanjenja relativnog rizika (RR) novih prijeloma kralježaka za 41% (p<0,001) u ispitanika s prevalentnim prijelomom kralježka tijekom tri godine u usporedbi s placebom. Lijek se pokazao djelotvoran već nakon godinu dana primjene (smanjenje RR-a za 49%). Klinički znakovi prijeloma kralježka (gubitak visine za najmanje 1 cm, bol u leđima) također su bili manje učestali u skupini koja je uzimala lijek (RR 38%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo. Djelotvornost stroncijeva ranelata na prevenciju prijeloma

kralješka potvrđena je i u kliničkom istraživanju TROPOS u kojoj je rizik za vertebralni prijelom bio sekundarni cilj. U skupini bolesnica koje nisu imale prijelom kralješka pri uključanju u istraživanje, relativni rizik prijeloma kralješka bio je smanjen za 45%.

Kombinirani podaci iz SOTI i TOPOS studija pokazali su da je liječenje stroncijevim ranelatom dovelo do smanjenja rizika za vertebralni prijelom za 40% a taj učinak je neovisan od faktora rizika za prijelom kao što su dob, inicijalna BMD i prevalentni prijelomi (3). Stroncijev ranelat je jednako učinkovit u redukciji rizika za prijelom u bolesnika koji nisu imali raniji prijelom i u bolesnica s jednim ili više prijeloma. U ispitanica koje nisu imale raniji prijelom, rizik za vertebralni prijelom je smanjen za 48%, u bolesnica s jednim prevalentnim prijelomom kod uključanja za 45%, dok je u onih s dva ili više prijeloma taj rizik smanjen za 33%. Zajednička analiza ispitanica s osteoporozom lumbalne kralježnice i/ili vrata bedrene kosti bez prevalentnog prijeloma ali s najmanje jednim čimbenikom rizika za prijelom pokazala je smanjenje relativnog rizika za prijelom kralježaka za čak 72% u skupini koja je uzimala stroncijev ranelat (3).

Analiza bolesnica starijih od 80 godina iz oba klinička istraživanja koje su uzimale stroncijev ranelat ti-

jekom tri godine pokazala je smanjenje rizika od prijeloma kralješka za 32% u odnosu na placebo. U skupini iznad 80 godina, stroncijev ranelat je jedini lijek s dokazanom učinkovitosti na smanjenje vertebralnih i nevertebralnih prijeloma tijekom 5 godina (4). U mlađih bolesnica (50-65 godina) stroncijev ranelat je smanjio rizik za vertebralne prijelome za 47% (5). Ti podaci govore za izrazito široki spektar bolesnica u kojih je dokazan protuprijelomni učinak stroncijeva ranelata; od mlađih postmenopauzalnih žena s osteopenijom do starijih žena s osteoporozom.

Djelotvornost stroncijeva ranelata na periferne prijelome dokazana je u kliničkom istraživanju TROPOS. Relativni rizik za sve nevertebralne prijelome smanjen je za 16% u odnosu na placebo. U podskupini žena s visokim rizikom za prijelom vrata bedrene kosti (dob iznad 74 godine i BMD vrata bedrene kosti T-3,0 smanjenje RR-a za prijelome bilo je čak 36% tijekom tri godine (2).

Podaci iz produžetaka studija TROPOS i SOTI na 5 godina ukazuju da je stroncijev ranelat jedini lijek koji ima dokazanu učinkovitost u sprječavanju prijeloma kralježaka te perifernih prijeloma uključujući i prijelome kuka i to za 43% u trajanju više od 5 godina (6).

Obje studije su produžene za daljnje 3 godine *open label* praćenja tako da danas imamo dostupne podatke za 8 godina. Iz tih podataka razvidno je da je kumulativni rizik za prijelome usporediv između prve 3 i zadnje 3 godine što govori u prilog dugo zadržanog protuprijelomnog učinka (7).

Obje studije pokazale su i porast koštane gustoće. U SOTI studiji koštana gustoća u lumbalnoj kralježnici porasla je za 12,7%, u vratu bedrene kosti za 7,2%, a u cijelokupnom kuku za 8,6% tijekom tri godine primjene stroncijeva ranelata (1,2). U *post-hoc* analizi žena u kojih je provedena trogodišnja terapija stroncijevim ranelatom pokazalo se da je povećanje BMD-a vrata femura u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem incidencije prijeloma kuka (8).

Ponašanje biljega koštane pregradnje u kliničkim studijama sa stroncijevim ranelatom odraz je njegova jedinstvena mehanizma djelovanja. Nakon tri mjeseca

koncentracija koštano specifične alkalne fosfataze koja je biljeg aktivnosti osteoblasta bila je za 8,1% veća u skupini ispitanica koje su dobivale stroncijev ranelat u odnosu na placebo. Biljeg koštane resorpcije - koncentracija C-terminalnog dijela kolagene molekule bio je u skupini koja je dobivala lijek manji za 12% u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Obje razlike zadržane su u kontrolnim mjerenjima tijekom tri godine (1,2).

Europske smjernice za dijagnozu i liječenje osteoporoze u postmenopauzalnih žena navode stroncijev ranelat kao lijek izbora za prevenciju osteoporotičnih vertebralnih prijeloma u visokorizičnih bolesnika te prevenciju prijeloma kuka u osteoporotičnih bolesnika s i bez prijeloma (9).

*Post-hoc* analiza podataka iz SOTI i TROPOS studija dala nam je i vrlo zanimljive podatke o utjecaju stroncijeva ranelata na osteoartritis. U sličini koja je primala stroncijev ranelat RR za pogoršanje ukupnog osteoartritisa kralježnice smanjen je za 42% u odnosu na placebo, a značajnije veći broj žena koje su liječene stroncijevim ranelatom zabilježilo je poboljšanje u stupnju križbolje (10).

Stroncijev ranelat se uzima jednom dnevno, rastopljen u čaši vode, najbolje prije spavanja. Izuzetno dobro se podnosi a najčešće nuspojave su prolazna mučnina i proljev u prvim tjednima liječenja. U placebo kontroliranim kliničkim studijama nije zabilježena učestalija pojava nuspojava u odnosu na placebo. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti i ukoliko se primijete simptomi preosjetljivosti lijek treba odmah prestati uzimati.

Zaključno, stroncijev ranelat je jedinstven lijek za liječenje osteoporoze koji zbog svojih osteoanaboličkih i antiresorptivnih svojstava kontinuirano izgrađuje kost uz istovremeno usporenje koštane razgradnje. Studije SOTI i TROPOS te njihovi produžeci potvrđuju da stroncijev ranelat ima rani i održani učinak na sprečavanje prijeloma, kako vertebralnih tako i nevertebralnih uključujući i kuk, a učinkovitost je dokazana u širokom rasponu bolesnika, kako u odnosu na dob tako i u odnosu na težinu osteoporoze.

## Literatura

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

2. Reginster JY, Seeman MC, De Vernejoul S. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of peripheral osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.

3. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J. i sur. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate

in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Min Res* 2006; 21(4):536-542.

4. Seeman E, Vellas B, Nenhamou C. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Min Res* 2006;21(7):1113-1120.

5. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008 Aug 19. (Epub)

6. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Bruyere O. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007 Feb;61(2):324-8.
7. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jul;47(Suppl 4):20-22.
8. Bruyère O, Roux C, Badurski J. i sur. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin* 2007 Dec;23(12):3041-5.
9. Kanis JA, Burlet N, Cooper C. i sur. (ESCEO) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399-428.
10. Bruyère O, Delferrière D, Roux C. i sur. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335-339.