

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat

Strontium Ranelate for the Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis

Ismahan Bozbey, Ayşe Peyman Yalçın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Stronsiyum ranelat, postmenopozal osteoporoz tedavisi için yeni geliştirilmiş bir ajandır. Hem kemik yapımını arttırması hem de kemik yıkımını azaltması ile ikili etki mekanizmasına sahiptir. CaSR-bağımlı ve bağımsız yolların stronsiyum ranelatın yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 1, 3, 4. ve 5. yıllarda vertebral kırık, non-vertebral kırık ve majör non-vertebral kırık riskini azalttığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Senil osteoporoz tedavisinde de güvenle kullanılabileceği, vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca spinal osteoartritin radyografik progresyonunu azaltabileceği öne sürülmüştür. Bu makalede stronsiyum ranelatın osteoporoz tedavisindeki yeri, etki mekanizması, etkinlik ve tolerabilite sonuçları gözden geçirilmiştir. (*Turk J Rheumatol 2009; 24: 149-55*)

Anahtar sözcükler: Stronsiyum ranelat, osteoporoz, kırık riski

Alındığı Tarih: 07.05.2009

Kabul Tarihi: 16.07.2009

Abstract

Strontium ranelate is a new agent developed for the management of post-menopausal osteoporosis. It has dual action on bone metabolism in that it stimulates the formation of new bone tissue and decreases bone resorption. There are evidences that CaSR-dependent and -independent pathways mediate the beneficial effects of strontium ranelate. It was found that strontium ranelate reduces vertebral, nonvertebral and major nonvertebral fractures and it is well tolerated over 1, 3, 4, and 5 years in post-menopausal osteoporosis. A reduction in vertebral and nonvertebral fracture risk was also shown in senile osteoporosis, and it was well tolerated. It has been suggested that strontium ranelate is able to reduce the progression of spine osteoarthritis. Here, we review strontium ranelate's mechanism of action, results of efficacy and tolerability studies and its place in the management of post-menopausal osteoporosis. (*Turk J Rheumatol 2009; 24: 149-55*)

Key words: Strontium ranelate, osteoporosis, fracture risk

Received: 07.05.2009

Accepted: 16.07.2009

Postmenopozal osteoporoz kemik fragilitesine ve kırık riskinde artışa yol açan sinsi bir hastalıktır. Osteoporoz tedavisinde temel hedef, kırıkların önlenilmesidir. Bu amaca yönelik kullanılan ilaçların çoğu antirezorptif özellikte olup, kemik yıkımını baskılamakta ancak dolaylı olarak kemik yapımını da inhibe etmektedirler. Stronsiyum ranelat kemik yıkımını baskılamakta kemik yapımının devamını sağlayan yeni bir preparattır.

Stronsiyum ranelat, ranelik asit ve iki adet stabil stronsiyum (Sr^{2+}) atomundan oluşmaktadır. İçeriğindeki Sr^{2+} , 1770'li yıllarda İskoçya yakınlarında bir kurşun madeninde bulunmuştur ve besinlerde, suda ve eser miktarda da iskelette bulunmaktadır (1). Stronsiyum ranelat 20 farklı tuz arasından stronsiyumun biyoyararlanımının, gastrik toleransının iyi olması nedeniyle ve stronsiyum ve organik bileşen arasındaki yüksek orandan dolayı tercih edilmiştir (2). Yapılan çalışmalar, stronsiyum ranelatın osteoporoz

tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sr^{2+} , divalent bir katyon olup atomik ve iyonik özellikleri ile kalsiyuma benzemektedir ve kemik mineralizasyonuna katılmaktadır (3). Özellikle kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutulan, kemik koruyucu bir elementtir. Hidroksiapatitteki kalsiyum ile stronsiyumun değişimi sınırlıdır. Kemik tutulumu, kemik matriksinin kristal yüzeylerinde düşük oranda iyonik geçiş nedeni ile olur. Hormonlar ve büyüme faktörleri gibi, mineraller ve eser elementlerin direkt ve indirekt mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Stronsiyumun, in vivo kemik formasyonunu, in vivo ve in vitro kemik rezorpsiyonunu etkilediği gösterilmiştir (1).

Stronsiyum ranelat çeşitli özelliklerinin belirlenmesi amacıyla in vivo ve in vitro birçok çalışma ile test edilmiştir.

Stronsiyum Ranelatla Yapılan Hayvan Çalışmaları

Kemik kaybının önlenmesine yönelik etkinliğinin test edilmesi için stronsiyum ranelat önce osteopenik hayvanlar üzerinde test edilmiştir. Farelerde ovariektomi modeli, postmenopozal kadınlarda görülen, kemik rezorpsiyon hızının kemik formasyonundan daha fazla olduğu trabeküler kemik kaybını taklit için kullanılmıştır. Farklı dozlardaki stronsiyum ranelatın koruyucu amaçlı ve tedavi amaçlı verilmesinin trabeküler kemik kaybını inhibe ettiği, parsiyel olarak kemik kütlesini restore ettiği görülmüştür. Biyokimyasal ve histomorfometrik analizler ile stronsiyum ranelatın, kemik rezorpsiyonunu azalttığı, kemik formasyonun ise yüksek düzeyde devam ettiği, yani formasyon ve rezorpsiyona farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda stronsiyum ranelatın ovariektominin yol açtığı kemik kaybında hem koruyucu, hem de tedavi edici etkisinin olduğu gösterilmiştir (1).

Ammann ve ark. (4) yaptıkları bir çalışmada erişkin ovariektomize farelerde, stronsiyum ranelatın değişik dozlarını 1 yıl boyunca denemişlerdir. Stronsiyum ranelatın verilmesi ile kemik gücünün değişmesi önlenmiştir, mikromimarinin kötüleşmesi kısmi olarak engellenmiştir.

Stronsiyum ranelat, farelerin arka ayaklarının açılana- rak iskelet immobilizasyonunun taklit edildiği başka bir modelle de test edilmiştir. Stronsiyum ranelat verilmesi ile artmış kemik rezorpsiyonunun durdurulduğu, immobil olan bacakta trabeküler kemik kaybının kısmen önlenildiği görülmüştür. Stronsiyum ranelatın immobilizasyona rağmen, kemik formasyonunu sürdürürken, kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir, yani, stronsiyum ranelat immobilizasyonun yol açtığı kemik kaybını önlemektedir (5).

İntakt sıçanlarda stronsiyum ranelatın kemik kütlesini arttırabildiği, kemik formasyonunu arttırdığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Erişkin intakt sıçanlarda stronsiyum ranelatın farklı dozlarda verilmesiyle erkek ve dişi hayvanlarda femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunun (KMY) arttığı, tibial metafizde trabeküler kemik volümünde, trabekül sayılarında ve kalınlığında artışın olduğu gösterilmiştir (6).

Stronsiyum ranelatla yapılan diğer hayvan çalışmalarında da stronsiyum ranelatın yararlı etkileri görülmüştür. Stronsiyum ranelatla defektif kemik formasyonu veya kemik kalitesinde değişim görülmemiştir (1).

Geoffroy ve ark. (7) osteoporozlu fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kemik remodelingi yüksek olduğunda, stronsiyum ranelatın yeni vertebral kırık sayısını trabekül ayrılmasını ve kortikal incelmeyi önleyerek azalttığını gözlemişlerdir. Stronsiyum ranelatın mikromimariyi iyileştirerek ve kemik kütlesini artırarak kırıkları önlediği sonucuna varmışlardır.

Stronsiyum Ranelatın İn Vitro Kemik Formasyonu ve Kemik Rezorpsiyonu Üzerine Etkileri

Kemik hücreleri üzerine stronsiyum ranelatın etkilerini daha iyi bilmek için in vitro ortamda çeşitli çalışmalar

yapılmıştır. Sıçan kafatası kültür sisteminde preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırdığı, fonksiyonel hücrelerin aktivitelerini ve kemik matriks sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Stronsiyum ranelatın kemik hücre sentezini ve kollajen sentezini kemik formasyonunu in vitro arttıran bir mekanizma ile desteklediği, in vitro matriks mineralizasyonuna yıkıcı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (1).

Choudhary ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada stronsiyum ranelatın osteoblastlar üzerine etkisinde prostaglandinlerin (PGE2) rolünü araştırmışlardır. Kemik iliğinden osteoblastik prekürsörler ya da sıçan kafatasından elde edilen primer osteoblastlar 7-14 gün kültür edilmiş ve çeşitli zamanlarda stronsiyum ranelat verilmiştir. Stronsiyum ranelatın primer osteoblast proliferasyonunu, primer osteoblast ve osteoblastik prekürsör ALP aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin selektif siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörü olan NS-398 ile tamamen bloke olduğu gösterilmiştir. 7 günlük kültür sonunda kümülatif PGE2 seviyesinin arttığı, 14 gün kültür sonunda mineralizasyonun da arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar stronsiyum ranelatın anabolik etkisinde prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda stronsiyum ranelatın in vitro kemik rezorpsiyonuna inhibitör etkisi de bulunmuştur. Fare osteoklastlarının sayısını azalttığı ve kemik-rezorbe edici aktivitelerini inhibe ettiği saptanmıştır (1).

Stronsiyum ranelat ekstraselüler kalsiyum-duyarlı reseptörün (CaSR) agonistidir. Son bilgiler stronsiyum ranelatın kısmen CaSR'la ilgili etki olan osteoblast proliferasyonunu anlamlı derecede ve doz bağımlı olarak 2-3 kat arttırdığını ve osteoblast farklılaşmasında rol alan c-fos ve erg-1 gen ağırlaşmasını arttırdığını göstermektedir. CaSR bulunmayan fareden alınan sonuçlar da CaSR'dan ayrı bir reseptörün katkısı olduğunu öne sürmektedir. Kemik rezorpsiyonunu göz önüne alırsak, matür tavşan osteoklastları CaSR eksprese ederler ve Sr^{2+} osteoklast apoptozisini kalsiyumun aksine protein kinaz C'nin rol aldığı etkiyle kaspad-kaspad aktivasyonu ile in vitro olarak uyarır. Başka bir osteoklast inhibisyonu modu stronsiyumun indüklediği OPG (osteoprotegerin) sentezi aracılığıyla olabilir. Son zamanlarda, insan primer osteoblastları ve MG-63 hücreleri üzerinde yapılan in vitro bir çalışma stronsiyum ranelatın OPG mRNA'sının ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Osteoblast OPG uyarımıyla olan osteoklast jenerasyonunun negatif regülasyonu stronsiyum ranelatın hücre seviyede olan ikili etkisine muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Stronsiyum ranelatın bu hücre etkileri mi ya da diğer mekanizmalarla mı etkili olduğunu göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (9).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada elde edilen genetik ve biyokimyasal kanıtlarla, ERK1/2 ve Akt sinyalizasyonunun ve PGE2 üretiminin, CaSR ekspresyonundan bağımsız olarak osteoblast çoğalması ve sağ kalımı üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. CaSR-bağımlı ve bağımsız yolların stronsiyum ranelatın osteoblastlar üzerine yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür (10).

Yapılan çalışmalar sonunda, stronsiyum ranelatin kolajen ve non-kolajen protein sentezini ve preosteoblastik hücre çoğalmasını arttırarak kemik formasyonunu arttırdığı, osteoklast farklılaşmasını inhibe edip osteoklastların kemik rezorbe edici aktivitelerini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hem trabeküler hem de kortikal düzeyde mikromimaride düzelleme, kortikal kemik alanı, kalınlığı ve kütlesinde artma, fizyolojik mineralizasyonda, kristal yapısında korunma, biyomekanik özelliklerde iyileşme gözlenmiştir (1).

Farmakokinetik

2 gr dozda şase olarak ağızdan verilmesinden sonra, stronsiyumun biyoyarlanımı %27 olarak ölçülmüştür. Stronsiyumun da kalsiyuma benzer şekilde gastrointestinal yoldan 2 mekanizma ile emildiği varsayılmaktadır; düşük bir dozda olan aktif emilim ve doyunluğa ulaşmayan daha yüksek bir dozda olan pasif emilim. Stronsiyum ranelatin kahvaltıdan 1 saat önce ve akşam yemeğinden 3 saat sonra günde 2 kez alımı akşam yemeğinden 3 saat sonra 1 kez alımına benzer bir etkiye neden olmaktadır. Kalsiyum ve stronsiyum ranelatin eş zamanlı alımı stronsiyumun biyoyarlanımını azaltmaktadır. Bu da muhtemelen aktif absorpsiyon yerindeki yarıştan dolayı olmaktadır. Eş zamanlı besin alımının stronsiyumun biyoyarlanımına negatif etkisi mevcuttur. Stronsiyum ranelatin tek doz 2 gr oral alımından sonra ranelik asidin mutlak biyoyarlanımı %2.5'dir. Ranelik asidin düşük lipofilik özellikte olması ve stronsiyum ranelatin düşük çözünürlüğe sahip olması bu düşük emilimin nedeni olabilir. Çalışılan doz aralıklarında (25 gün 0.5-4 gr/gün stronsiyum ranelate alımı) kararlı duruma hem stronsiyum hem de ranelik asid için 15 gün sonra ulaşılmıştır. En yüksek dozda 25 günlük tedaviden sonra (2x2.0 gr stronsiyum ranelate/gün) maksimal 20 ± 2.3 mg/l stronsiyum plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Minimal plazma konsantrasyonu olarak sabah ölçülen 16.2 ± 3.0 mg/l bulunmuştur. Sonuç olarak plazma konsantrasyonlarında biraz dalgalanma gözlenmiştir. Aynı dozlarda ranelik asid için plazma konsantrasyonu 0.79 ± 0.36 mg/l ve minimal plazma konsantrasyonu 0.65 ± 0.42 mg/l olarak ölçülmüştür. Ranelik asidin plazma konsantrasyonunda dalgalanma minimaldir. Stronsiyumun renal klirensi (7.6 ml/dk) total klirensin (12 ml/dk) %57'sini oluşturmaktadır. Ranelik asidin renal klirensi (62 ml/dk) total klirensin (78 ml/dk) %80'ini oluşturmaktadır. Bu da ranelik asid'in özellikle böbrekler yoluyla atıldığını göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda stronsiyumun yarı ömrü 6.3 ± 2.7 gün olarak, ranelik asidin yarı ömrü de 3.3 ± 2.3 gün olarak bulunmuştur. Stronsiyum ranelatin postmenopozal kadınlar tarafından kronik alımı, stronsiyumun kemiklere katılımına ve 3-24 ay gibi bir sürede plazma konsantrasyonu stabilitesine neden olur ve bu alınan doza da bağlıdır (2). Stronsiyum ranelat tedavi sona erdikten sonra kemikten hızla atılır, vücuttan atılımı gastrointestinal sistem ve böbrekler yolu ile olur. Kemikteki stronsiyum içeriği tedavinin bitmesinden sonra 6 haftada %50 azalır, tam arınma periyodu ise 3 yıldır (1).

Doz ve Verilim

Önerilen stronsiyum ranelat dozu 2 gr/gündür. İlacın günde 1 kere, akşam yemeğinden 3 saat sonra kullanımı hasta tercihi ve biyoyarlanım açısından en uygun olanıdır. Kalsiyum ve stronsiyum ranelatin birlikte alınımı stronsiyumun biyoyarlanımını belirgin şekilde azaltmaktadır. Benzer şekilde aynı anda gıda alınımı da stronsiyum ranelatin biyoyarlanımını azaltmaktadır. Bu konular göz önünde tutularak ilacın günde bir kere, besinler ve kalsiyum alınımından en az iki saat sonra alınması uygun olur.

Yan Etkileri ve Güvenilirliği

Klinik çalışmalar sırasında en sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, baş ağrısı ve cilt irritasyonudur. Ancak, bu etkiler hafif, kısa sürelidir ve hastanın tedavisini kesmesini gerektirmez. Daha az görülen yan etkiler, baygınlık, hafıza sorunları ve çok nadir olarak nöbetlerdir. Plasebo kontrollü çalışmalarda venöz tromboemboli yıllık görülme sıklığında artış görülmüştür ve bunun nedeni izah edilememiştir (11, 12). Bu yüzden venöz tromboemboli öyküsü olan ve de riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Stronsiyum ranelat 24 ay boyunca 160 postmenopozal kadına çift kör, plasebo kontrollü, prospektif, randomize bir çalışmayla günlük 125 mg, 500 mg ve 1 gr oral dozlarda verilmiştir. Yan etkiler nedeniyle çalışmadan çekilmelerin yüzdesi plasebo grupta %15 ve stronsiyum ranelatla tedavi grubunda %11 olmuştur. Spesifik vücut sistemleri düzeyinde yan etkilerin yüzdesi tablo Tablo 1'de gösterilmiştir.

Stronsiyum ranelatin omurga ve femur KMY'sini erken postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak arttırırken, 24 aylık bir period süresince 1 gr/gün oral stronsiyum alımının plasebo grup ile karşılaştırıldığında hiç bir anlamlı yan etkiye neden olmadığı ve menopozdan sonra erken kemik kaybının önlenmesinde çok uygun olduğu gösterilmiştir (2).

Stronsiyum ranelat yapılan çalışmalarda iyi tolere edilmiş, tolerabilite profili plasebo ile eşdeğer bulunmuştur. 2gr/gün doz etkinlik ve güvenilirlik açısından en iyi doz olarak gösterilmiştir.

Stronsiyum ranelat kullanımı ile DRESS (drug rash with eosinophilia systemic symptoms" olarak bilinen ciddi

Tablo 1. Stronsiyum ranelat ve plasebo gruplarında görülen yan etki oranları

	Stronsiyum Ranelat	Plasebo
Gastrointestinal	%13.3	%10
SSS	%1.6	%0
Metabolik	%0.8	%2.5
Ekstrakardiyak vasküler	%0.8	%2.5
Kardiyovasküler	%0.8	%0
Pulmoner	%0	%2.5
Hepatobiliyer	%0	%2.5
Psikiyatrik	%0.5	%0

alerjik reaksiyon olguları bildirilmiştir. (EMEA'ya Avrupa'da 2004 yılında kullanılmaya başlamasından itibaren 16 Kasım 2007 tarihine kadar olan sürede) 3 yıllık kullanım süresince 570000 hasta kullanım yılını takiben 2'sinde ölümcül olmak üzere toplam 16 hastada bu sendromun görüldüğü rapor edilmiştir. Bunun üzerine ilaç prospektüsüne DRESS ve Stevens Johnson sendromu gibi ciddi hipersensitivite sendromları ile ilgili uyarı konulmuştur. Rapor edilen ciddi reaksiyonlar tedavinin başlangıcından sonra 3-6 hafta içinde görülmüşlerdir. Bu yıl içerisinde yine Avrupa'da stronsiyum ranelatla ilişkili üç olgu daha bildirilmiştir (13, 14). DRESS ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinir, bazı ilaçlara karşı gelişen nadir fakat ciddi ve hayatı tehdit edici olabilen bir alerjik reaksiyon tipidir. Allopurinol, sulfasalazin, sulfonamidler ve anti-konvülzanlar DRESS ile ilişkili olabilen diğer ilaçlardan bazılarıdır.

DRESS ateş, lenfadenopati, ellerde şişlik, beyaz küre sayısında artışla (eozinofili) beraber deri döküntüsü ile başlar, karaciğer, böbrek ve akciğerleri etkiler. Kortikosteroid tedavisi ile birlikte ilacın kesilmesi genellikle semptomların iyileşmesine neden olur, fakat iyileşme yavaş olabilir ve iyileşme periyodu sırasında semptomların geri dönme riski mevcuttur.

DRESS sendromu stronsiyum ranelat tedavisi başladıktan sonra haftalar içinde döküntü, sistemik semptomlar ve anlamlı eozinofili triadı olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalarda tedavi hemen sonlandırılmalıdır. Aslında tedavi sırasında görülen döküntülerin büyük çoğunluğu sistemik semptomlar ya da eozinofili ile ilişkili değildir. TROPOS çalışmasında stronsiyum alan hastaların %5.5'inde, plasebo alan hastaların ise %4.1'inde döküntü görülmüştür. Ancak, EMEA tarafından tüm dünyada bildirilen sadece 16 DRESS sendromu vakası olmuştur. İngiltere'de bir klinikte yapılan incelemede 2 yıllık sürede 120 hastadan 5'inde (%4.2) döküntü görülmüştür. Hiçbirinde sistemik semptom görülmemiştir ancak sadece birinde hafif eozinofili görülmüştür. Bu vakada stronsiyum ranelat EMEA'nın uyarısı üzerine kesilmiştir ve daha sonra tekrar başlanmıştır ancak semptomlar tekrarlamamıştır. Sistemik semptomlar ya da eozinofili ile ilişkili olmayan döküntü durumunda klinik muhakeme gerekmektedir. Böyle durumlarda hastanın osteoporozu için etkili olabilecek bir tedaviyi reddetmeden önce ilacın yeniden dikkatli bir şekilde denenmesi düşünülebilir (15).

Klinik Çalışmalar

Faz 2 çalışması

Strontium RAnelate Treatment of Osteoporosis STRATOS çalışması, postmenopozal vertebral osteoporoz tedavisinde stronsiyum ranelatın minimal etkili dozunu belirlemek amacı ile yapılmıştır ve çalışmanın süresi 2 yıldır. Bu çalışma stronsiyum ranelatın anti-osteoporotik etkinliğinin gösterildiği kontrollü ilk klinik çalışmadır. 45-78 yaşları arasında, en az 12 aydır postmenopozal, tanı konulmuş vertebral osteoporozu olan kadınların alındığı

bu çalışma, 9 Avrupa ülkesinin 31 merkezinde yapılmıştır. Hastalara randomize şekilde 0.5gr, 1 gr ve 2 gr/gün stronsiyum ranelat verilmiştir. Bütün hastalara 500 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün vitamin D3 de verilmiştir. 2gr/gün stronsiyum ranelatla lomber omurgadaki artışın plasebo-dan belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Stronsiyum ranelat ile femur boynu KMY'sinde de doza bağlı artış görülmüştür. 2gr/gün stronsiyum ranelatın serum kemik alkalen fosfatını arttırdığı ve NTX piridinolin ekskresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Stronsiyum ranelat 2 yıllık çalışma süresince iyi tolere edilmiştir. Bu çalışma ile 2gr/gün stronsiyum ranelat dozunun etkinlik ve güvenlilik açısından en iyi doz olduğu gösterilmiştir (16).

Faz 3 çalışması

Stronsiyum ranelatın postmenopozal kırıklara etkinliği, Avrupa ve Avustralya'da 12 ülkede, 75 merkezde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki büyük faz III programı ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara başlanılmadan önce tüm hastalar Fracture International Run-In for Strontium Ranelate Trials (FIRST) çalışmasına alınmıştır. Bu çalışmanın amacı hastaların kalsiyum ve D vitamini durumlarının normalleştirilmesidir. FIRST çalışmasına alınan 9196 hastanın 1649'u Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI), 5091'i Treatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) çalışmasına alınmıştır. SOTI çalışmasının primer sonlanım noktası vertebral kırık hızındaki azalma, TROPOS'taki ise non-vertebral kırık hızındaki azalmadır. SOTI'nin sekonder son noktası non-vertebral kırık hızında azalma ve TROPOS'unki ise vertebral kırık hızındaki azalmadır. Her iki çalışma için de ana istatistik analizler son hastanın son 3. yıl vizitinden sonra planlanmıştır. Toplam çalışma süresi ikisi için de 5 yıl olarak planlanmıştır (17).

SOTI çalışmasına 50 yaş ve üstünde olan, en az 5 yıldır menopozda olan, spinal radyografi ile gösterilen en az bir kırığı olan ve lomber KMY'si 0.840 gr/cm² veya daha az olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması 69.7'dir. Hastalar randomize edilerek 2 gr/gün stronsiyum ranelatla tedavi veya plasebo gruplarına alınmışlardır. Hastalar tercihlerine göre ilacı günde 1 veya 2 kere almışlardır. Çoğunluğu (%87) günde bir kez almayı tercih etmiştir. Hastaların ihtiyaçlarına göre kalsiyum ve vitamin D desteği de verilmiştir (0.0.5, 1 gr/gün kalsiyum ve 400 veya 800 IU/gün vitamin D). Başlangıçta ve yıllık olmak üzere omurga radyografileri standart yöntemlerle çekilmiştir. Vertebral kırıklar semikantitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Non-vertebral kırıklar radyolojik değerlendirme ya da hospitalizasyon raporu ile doğrulanmıştır. Başlangıçta ve her 6 ayda bir Harpender stadiyometre ile boy ölçümü yapılmıştır. Lomber omurga ve proksimal femur KMY'si başlangıçta ve her 6 ayda bir dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile ölçülerek merkezi değerlendirilme yapılmıştır. Stronsiyum ranelat tedavisi vertebral kırıklarda belirgin azalma yapmıştır ve bu etki tedaviden sadece 1 yıl sonra görülmüştür. 1 yıllık tedavinin sonunda yeni vertebral kırık oluşumunda %49 risk

azalması (RR 0.51, [%95 güven aralığı 0.36; 0.74]), sempomatik kırık oluşumunda %52 risk azalması (RR 0.48, [%95 güven aralığı 0.29; 0.80]) görülmüştür. 3 yıllık tedavi sonunda yeni vertebral kırık oluşumunda %41 risk azalması (RR 0.59, [%95 güven aralığı 0.48; 0.73]) olmuştur. 3 yıllık tedavi sonunda stronsiyum ranelat grubunda plasebo grubuna göre daha az boy kısalması görülmüştür (sırasıyla %30.1, %37.5). Sirt ağrısı yüzdesi, stronsiyum ranelatla tedavi grubunda %17.7, plasebo grubunda %21.3 olarak bulunmuştur. 3 yıllık tedavi süresince KMY değerleri stronsiyum ranelatla tedavi grubunda platoya ulaşmadan omurgada, femur boynunda ve total kalçada anlamlı şekilde sürekli olarak artmıştır. Tedavinin 3. ayında, kemik alkalen fosfataz değeri stronsiyum ranelat grubunda anlamlı şekilde daha yüksek ve serum C-telopeptid çapraz bağları daha düşük seviyede bulunmuştur ve bu fark 3 yıl boyunca devam etmiştir. 3 yıllık çalışma sırasında tedaviye uyum oranı stronsiyum ranelat grubunda %83, plasebo grubunda ise %85 olmuştur. Yan etki, ciddi yan etki oranları ve yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakma oranları iki grupta da benzer bulunmuştur (18).

SOTI çalışmasında stronsiyum ranelatın tolerabilitesi de değerlendirilmiştir. Tolerabilite oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Stronsiyum ranelat grubunda en az bir yan etki olayı %88.4 iken, plasebo grubunda %87.3 olarak bulunmuştur. Bu olayların sıklığı hastaların yaşı, komorbiditeleri ve osteoporozlarının şiddeti ile ilişkilidir. En sık bildirilen yan etki, plasebo grubu ile belirgin farkın olduğu diyare olmuştur (stronsiyum ranelat grubunda %6.1, plasebo grubunda %3.6 oranında). Ancak bu etki ilk 3 ay sonra kaybolmuştur. Gastrit, tedavi grubunda plasebo grubundan daha az görülmüştür (SOTI'de %2.9'a karşı %3.6). Gastrik ülser (tedavi ve plasebo gruplarında %1.1) ve özofajit (tedavi grubunda %1.3, plasebo grubunda %1.5) nadirdir ve iki çalışma grubunda da benzer oranlarda bulunmuştur. Bazı hastalarda serum kreatin kinaz konsantrasyonlarında geçici bir yükselme görülmüştür, ancak bu kaslar semptomlarında artma ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca SOTI'de tedavi kesildiğinde hastaların %88'inde kreatin kinaz düzeyleri normale dönmüştür. Stronsiyum ranelat grubunda tedaviden 3 ay sonra plasebo grubu ile kıyaslandığında, az sayıda hastada serum kalsiyumunda geçici bir azalma görülmüştür ve ilişkili olabilecek klinik bir semptom yoktur. 3 ay tedavi sonunda serum fosfat konsantrasyonunda plasebo ile kıyaslandığında hafif bir artma görülmüştür, daha sonra plato oluşmuştur. Başlangıca göre 6 ay sonunda serum paratiroid hormon düzeyi iki grupta da hafifçe azalmıştır, bu azalma stronsiyum ranelat grubunda daha belirgindir. Serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerindeki değişimlerin klinik olarak anlamı yoktur (19).

3 yıllık tedavi sonunda venöz tromboemboli (pulmoner emboli dahil) riskinin plasebo ile karşılaştırıldığında stronsiyum ranelat alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüzden venöz tromboemboli öyküsü veya riski yüksek olan hastalarda kullanılmaması önerilmiştir (11). Ancak 5 yıl tedavi sonunda bu risk, stron-

siyum ranelatla tedavi grubunda %2.7 iken plasebo grubunda %2.1 olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (12).

Stronsiyum ranelatla tedavinin 24, 36, ya da 48. aylarda transilyak kemik biyopsileri alınmış ve 14 örnekte kemik histomorfometrisine bakılmıştır. Hiçbir biyopside mineralizasyon defekti görülmemiştir (18). Boivin ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada postmenopozal osteoporotik kadınlardan alınan iliyak kemik biyopsilerinde stronsiyum kemik minerali ile etkileşimi araştırılmıştır. Kemik örnekleri stronsiyumun alımı ve dağılımı için x-ışını mikroyanalizi ile ve kemik mineralizasyon derecesini ölçmek için mikroradyografi ile değerlendirilmiştir. Stronsiyum doza bağlı olarak anlamlı olarak yeni oluşan kemik yapı birimlerinde (KYB) eskilerinden daha fazla olarak kemikte depolanmıştır. Eski kemik yapı birimleri 3 yıl tedavi sonunda bile stronsiyumdan yoksun bulunmuştur. Sr içeren yeni KYB'lerinde, maksimum Sr miktarı 2 yada 3 yıllık tedavi sonrasında benzer bulunmuştur. Bu da Sr'un Ca iyonu ile yer değiştirmekten ziyade mineral yüzeyine tutunduğunu öne sürmektedir. Böyle bir durum stronsiyumun kemikten hızlı klirensi lehinedir. Elde edilen veriler tedavi sırasında gözlenen KMY artışının kemik Sr miktarı 2. ve 3. yıl tedavi arasında platoya ulaştığı ve kemik mineralizasyon derecesi değişmediği için artmış kemik kütlesi nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

TROPOS çalışmasında, femur boynu KMY'si 0.600g/cm² veya daha düşük olan, T skoru <-2.5 olan, 74 yaş ve üzerinde olan kadınlar ve ek bir kırık risk faktörü olup 70-74 yaşları arasında olan kadınlar çalışmaya alınmıştır. Stronsiyum ranelat, 3 yılda tüm non-vertebral kırıklarda %16 azalmaya neden olmuştur (RR 0.84, [%95 güven aralığı 0.702; 0.995]). Majör non-vertebral osteoporotik kırık riskinde %19 azalmaya neden olmuştur (RR 0.81, [%95 güven aralığı 0.66; 0.98]). Kalça kırık riskinde %15 rölatif risk azalması saptanmıştır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek kırık riski olan alt grupta (≥74 yaş, femur boynu T skoru ≤-3) kalça kırık riskinde %36 azalma görülmüştür (RR 0.64, [%95 güven aralığı 0.412; 0.997]). Yeni vertebral kırık riskinde 1 yıl sonunda %45 (RR 0.55, [%95 güven aralığı 0.39; 0.77]), 3 yıl sonunda %39 (RR 0.61, [%95 güven aralığı 0.51; 0.73]) azalma görülmüştür. İlk vertebral kırık oluşma riski %45 azalmıştır (RR 0.55, [%95 güven aralığı 0.42; 0.72]). En az bir kırığı olan alt grupta yeni vertebral kırık oluşma riski %32 (RR 0.68, [%95 güven aralığı 0.53; 0.85]) azalmıştır. Stronsiyum ranelat grubunda, femur boynu KMY'si ve total kalça KMY'si anlamlı olarak artmıştır. Tedavi iyi tolere edilebilmiştir. İki grup arasındaki yan etki insidansı dengede bulunmuştur (stronsiyum ranelat grubunda %87.9, plasebo grubunda %88.9). Yan etkiler açısından SOTI çalışması ile benzer bulunmuştur. Bulantı, diyare, baş ağrısı, dermatit ve egzema stronsiyum alan grupta sadece tedavinin ilk 3 ayında daha yaygın görülmüştür, 3 ay sonra gruplar arasında bulantı ve diyare açısından fark bulunmamıştır. Stronsiyum ranelat grubunda serum kalsiyum, parathormon seviyesinde azalma, fosfor seviyesinde

artma olmuştur ancak bu değişikliklerin klinik bir sonucu olmamıştır. Serum 25-OH D ve 1,25(OH)₂ vitamin D seviyelerinde değişiklik görülmemiştir. Bu çalışma ile stronsiyum ranelatın hem non-vertebral hem de vertebral kırık riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (21).

Stronsiyum ranelat kullanımının yaşam kalitesini de tüm parametrelerde iyileştirdiği gösterilmiştir (22).

SOTI ve TROPOS çalışmaları halen uzatma verilerek devam etmektedir. SOTI çalışmasının 4 yıllık, TROPOS çalışmasının 5 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. SOTI çalışmasında 4 yıl tedavi sonunda yeni vertebral kırık riskinde stronsiyum ranelat grubunda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında %33 (RR 0.67 [%95 güven aralığı 0.55; 0.81]) azalma olduğu gösterilmiştir (23). TROPOS çalışmasının 5 yıllık sonuçlarında vertebral kırıkta %24 azalma (RR 0.76 [%95 güven aralığı 0.65; 0.88]), non-vertebral kırıkta %15 azalma (RR 0.85 [%95 güven aralığı 0.73; 0.99]) olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar stronsiyum ranelat ile 5 yıllık tedavinin hem vertebral hem de non-vertebral kırıklara karşı uzun süreli bir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (12).

Yapılan bir çalışmada 3 yıllık stronsiyum ranelat tedavisi sırasında klinik vertebral kırık ve kalça kırığı ile KMY değişiklikleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu çalışmaya SOTI ve TROPOS çalışmalarındaki stronsiyum ranelat alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma sonunda femur boynu KMY'indeki daha fazla artışın klinik vertebral ve kalça kırık insidansında daha fazla azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu da stronsiyum ranelat ile femoral KMY artışının anti-fraktür etkinin göstergesi olduğunu göstermektedir (24).

Blake ve ark. (25) yaptıkları bir çalışmada stronsiyum ranelat tedavisinin KMY ölçümleri üzerine uzun dönem etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 3 yıllık tedavi sonunda bir diğer 10 yıl için anlamlı bir KMY artefaktının kalabileceği gösterilmiştir. 7 aydan kısa süreli tedavi periodlanın-da ihmal edilebilir bir etkinin olabileceği bildirilmiştir.

80 yaşın üzerinde olan kadınlar çok geç olduğu düşünülerek sıklıkla tedavi edilmemektedir. Ancak, osteoporozun yüksek prevalansı ve düşmelerin yüksek insidansından dolayı bütün fragilite kırıklarının %30'u ve bütün kalça kırıklarının %60'ı 80 yaş ve üstü kadınlarda görülmektedir. Buna rağmen çok az antifraktür çalışması bu yaş grubunun üzerine odaklanmıştır. SOTI ve TROPOS çalışmalarının verileri bu yaş grubunda stronsiyum ranelatın etkinliğini araştırmak için analiz edilmiştir. Tedavinin ilk yılında vertebral kırık riskini %59 (p=0.002), klinik kırık riskini %37 (p=0.012) ve non-vertebral kırık riskini %41(p=0.027) azalttığı gösterilmiştir. Bu oranlar 3 yıllık tedavi sonunda sırasıyla %32 (p=0.013), %22 (p=0.040) ve %31(p=0.011) olarak bulunmuştur. Daha genç hastalarda olduğu gibi iyi bir güvenlik profili bulunmuştur. Yani stronsiyum ranelat 80 yaş ve üzerinde vertebral ve non-vertebral kırıklarda erken ve uzun süreli azalma yaptığı gösterilen ilk antiosteoporotik tedavidir (26).

SOTI ve TROPOS çalışmalarının verileriyle yapılan bir çalışmada, stronsiyum ranelatın 3 yıl kullanımıyla spinal

osteoartrit radyografik olarak ilerlemesini azaltabileceği gösterilmiştir (27). Ancak bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, stronsiyum ranelat 2 gr/gün dozda postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebral ve non-vertebral osteoporoz tedavisinde kemik yıkımını baskımlarken yapımı bozmayan (arttırıcı) ikili etki mekanizmasıyla etkili ve güvenilir bir birinci basamak tedavidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kutsal YG, Sarıdoğan ME. Osteoporoz Tanı ve Tedavi Klavuzu. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2005.
2. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 89-101.
3. Küçükdeveci A. Yeni tedavi stratejilerinin ve deneysel tedavilerin kemik kalitesine olası etkileri. In: Kutsal YG (ed). *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 369-83.
4. Ammann P, Badoud I, Shen V, Bain S, Dupin-Roger I, Rizzoli R. Strontium ranelate Prevents Alteration of Bone Strength in Ovx Rats by Improving Intrinsic Bone Tissue Quality. *Osteoporos Int* 2006; 17: 93.
5. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003; 33: 115-23.
6. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-20.
7. Geoffroy V, Lalande A, Marty C, de Vernejoull MC. Strontium Ranelate Reduces New Vertebral Fractures in a Severe Osteoporotic Mice Model with Spontaneous Fractures by Improving Bone Microarchitecture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 93.
8. Choudhary S, Halbout P, Alander C, Raisz L, Pilbeam C. Role of Prostaglandins in the Anabolic Effects of Strontium Ranelate. *Osteoporos Int* 2006; 17: 98.
9. Russel R. G. (2006). Strontium Ranelate's Dual Action: A Closer Look. *Osteoporos Int* 2006; 17: 236.
10. Fromigué O, Haÿ E, Barbara A, Petrel C, Traiffort E, Ruat M, Marie PJ. Calcium Sensing Receptor –Dependent and Independent Activation of Osteoblast Replication and Survival by Strontium Ranelate. *J Cell Mol Med*. 2009 Jan 28.
11. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverly C. The Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Strontium Ranelate for the Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-34.
12. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of Long-Term Strontium Ranelate Treatment on the Risk of Nonvertebral and Vertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. Results of a Five-Year, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1687-95.
13. Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy*. 2009; 64: 658-9.
14. Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahé E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: 349-50.

15. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporos Int* 2008; 19: 1811-2.
16. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-6.
17. Meunier PJ, Reginster JY. Design and Methodology of the Phase 3 Trials for the Clinical Development of Strontium Ranelate in the Treatment of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 66-76.
18. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
19. Delmas PD. Clinical Effects of Strontium Ranelate in Women with postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 16-9.
20. Boivin G, Farlay D, Simi C, Meunier PJ. Bone Strontium Distribution and Degree of Mineralization of Bone in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Strontium Ranelate for 2 and 3 Years. *Osteoporos Int* 2006; 17: 86.
21. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
22. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia J, et al. Strontium Ranelate Prevents Quality of Life Impairment in Post-menopausal Women with Established Vertebral Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 503-10.
23. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of Long Term Strontium Ranelate Treatment on Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1663-73.
24. Spector T, Bruyere O, Slosman O, Reginster JY, Thomas S. Relationship between Increase in Femoral Neck Bone Mineral Density and Decrease in Vertebral and Hip Fracture Incidence During Treatment with Strontium Ranelate. *Osteoporos Int* 2006; 17: 373.
25. Blake GM, Fogelman I. The Long Term Effect of Strontium Ranelate Treatment on BMD Measurements. *Osteoporos Int* 2006; 17: 373-4.
26. Seeman E, Vellas B, Benhamou CL, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Fracture in Elderly Women with Osteoporosis in the First Year of Treatment. *Osteoporos Int* 2006; 17: 85-6.
27. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer J-P, et al. Effects of Strontium Ranelate on Spinal Osteoarthritis Progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 335-9.