

Klinikai tanulmány

Clinical study

A stroncium-ranelát helye az osteoporosis kezelésében

Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

A szerző célja a stroncium-ranelát hatásosságának és biztonságosságának bemutatása osteoporosisos betegek kezelésében. A SOTI- és TROPOS-vizsgálatok eredményei alapján a stroncium-ranelát hatékonynak bizonyult az új vertebrális és non-vertebrális törések megelőzésében. Ezen adatok alapján a stroncium-ranelátot második vonalbeli szerként törzskönyvezték nagy törési rizikóval jellemezhető, súlyos osteoporosisban szenvedő nők és felnőtt férfiak körében. 2013-ban az Európai Gyógyszerügynökség ismételten felmérte a stroncium-ranelát teljes haszon–kockázat arányát, mivel a myocardialis infarctus emelkedett rizikója volt kimutatható a randomizált, kontrollált vizsgálatok összesített adatainak elemzése alapján, szemben a post-marketing és obszervációs vizsgálatokkal, illetve több ország felirói adatbázisával. A vizsgálat végső következtetése szerint a haszon–kockázat arány kedvezőnek bizonyult, de a stroncium-ranelát kezelés előtt és annak során a cardiovascularis rizikófaktorok monitorozása ajánlott.

KULCSSZAVAK: stroncium-ranelát, osteoporosis, hatékonyság, biztonságosság

Bevezetés

Az osteoporosis (OP) talaján kialakuló fraktúrák közül a csípőtáji törésekhez egy éven belül 20%-os mortalitás társul, de az egyéb, így az alkar- és a csigolyatörések is jelentős életminőségromlással járnak [1]. Az OP következtében létrejött törések nagy anyagi terhet jelentenek a társadalomra is. Míg Európában a teljes egészségügyi kiadások 3%-át teszik ki az OP talaján kialakult fraktúrák kezelésével kapcsolatos költségek, addig Magyarországon ez az arány 3,6% [2]. Fontos hangsúlyozni a preventív szemlélet fontosságát ezen a területen is, mivel a szűrővizsgálatok és az OP kezelésére szolgáló gyógyszeres kezelések jóval olcsóbbak lennének. Az OP időben történő felfedezésével és megfelelő kezelésével nemcsak az egészségügyi költségek csökkentésére nyílna lehetőség, hanem az érintett egyének számára is megelőzhető lenne az életminőség nagyfokú romlása. Az OP kezelésében a bisphosphonatok, a szelektív ösztrogén receptor modulátorok, a parathyreoid hormon 1-34 peptid, a RANKL- („receptor activator nuclear factor kappa-B ligand”) aktivátor és a stroncium-ranelát alkalmazhatók. Ezen belül a stroncium-ranelát azon OP-os nők és férfiak számára írható fel, akik az

STRONTIUM-RANELATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

The aim of this article is to demonstrate the efficacy and safety of strontium-ranelate in the treatment of patients with osteoporosis. According to the results of SOTI and TROPOS trials the strontium-ranelate has been proven to be effective by preventing new vertebral and non-vertebral fractures. On the basis of these data, strontium-ranelate has been approved as second line treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women and in adult men with high risk of fracture. In 2013 the European Medicines Agency reassessed the the overall benefit-risk ratio of strontium-ranelate as increased risk of myocardial infarction could be observed in pooled data analysis of randomized controlled trials, but not in post-marketing, observational studies or in prescription databases in more countries. The final conclusion was positive in terms of benefit-risk ratio, but monitoring for cardiovascular risk factors is recommended before and during strontium-ranelate treatment.

KEY WORDS: Strontium-ranelate, Osteoporosis, Efficacy, Safety

első vonalbeli OP-ellenes kezelésre nem megfelelően reagáltak, vagy intoleranciát mutattak e készítményekkel szemben, illetve több éves szedést követően rosszabbodást mutatnak. A szer szekunder és primer prevencióban egyaránt alkalmazható. Bár a stroncium-ranelát kedvező hatása egyértelmű, a szer alkalmazása kapcsán észlelt nemkívánatos események miatt az Európai Gyógyszerügynökség 2014-ben úgy foglalt állást, hogy a gyógyszer olyan betegek esetén kontraindikált, akik kezeletlen magas vérnyomásban, jelenleg vagy a múltban igazolt ischaemiás szívbetegségben, perifériás érbetegségben és/vagy cerebrovascularis betegségben szenvednek [3]. Az OP sikeres és biztonságos kezelése céljából ebben a közleményben áttekintésre kerülnek a stroncium-raneláttal kapcsolatos klinikai vizsgálati eredmények, valamint azok a biztonságossági kérdések, amelyek a fent említett állásfoglalás kialakításához vezettek.

A stroncium-ranelát kedvező hatása a vertebrális és non-vertebrális törésrizikóra

A stroncium-ranelát kedvező hosszú távú hatékonyságát nagy betegszámú, randomizált, kontrollált vizsgálatokkal (SOTI és TROPOS) igazolták. A SOTI

* A közlemény megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.

PROTELOS 2 g

granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jeleljék bármilyen feltételezett mellékhatást.

Hatóanyag: 2 g stroncium-ranelát granulátum tasakoként, belsőleges szuszpenzióhoz. Segédanyagként aszpartámot tartalmaz.

Terápiás javallatok: Súlyos osteoporosis kezelése: - posztmenopauzában lévő nőknél, felnőtt férfiaknál, akiknél fennáll a csonttörés fokozott kockázata, és akik kezelése egyéb, az osteoporosis kezelésére való gyógyszerrel nem lehetséges, például ellenjavallat vagy intolerancia miatt. Posztmenopauzában lévő nőknél a stroncium-ranelát csökkenti a csigolyatörés és a csípőtáji csonttörés kockázatát. A stroncium-ranelát felírásáról szóló döntésnek az egyes betegek teljes körű kockázatelemzésén kell alapulnia.

Adagolás és alkalmazás: A kezelést csak osteoporosis kezelésében jártas orvos kezdheti el. A javasolt adag naponta egy alkalommal egy darab 2 grammos tasak tartalma, szájon át bevéve lehetőség szerint az esti lefekvéskor, legalább két órával étkezés után. A kezelt betegség természetéből adódóan a stroncium-ranelátot hosszú távú kezelésként kell alkalmazni.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; fennálló vagy korábbi vénás thromboembóliás események (VTE), beleértve a mélyvénás thrombosisot és a tüdőembóliát; átmeneti vagy tartós immobilizáció, például műtét utáni lábadozás vagy hosszú ágyhoz-kötöttség; közeli köznyelben szereplő, vagy jelenleg fennálló, igazolt ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés; nem beállított hypertonia.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: **Cardialis ischaemiás történések:** A kezelés megkezdése előtt fel kell mérni a betegek cardiovascularis kockázatát. Azokat a betegeket, akiknél jelentős cardiovascularis kockázati tényezők állnak fenn (például magas vérnyomás, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás), csak gondos mérlegelés után szabad stroncium-raneláttal kezelni.

A kezelés során a cardiovascularis kockázati tényezőket rendszeresen, általában 6-12 havonta ellenőrizni kell.

A kezelést abba kell hagyni, ha a betegnél ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség, cerebrovascularis betegség alakul ki, vagy magas vérnyomás betegsége nincs beállítva.

Vénás thromboembólia: a stroncium-ranelát ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében vénás thromboembóliás események szerepelnek és óvatosan adható olyan betegeknél, akiknél fennáll a VTE kockázata. 80 évnél idősebb, VTE kockázatnak kitett betegek kezelésékor a stroncium-ranelát-kezelés szükségességét újra kell értékelni. A stroncium-ranelát alkalmazását a lehető leghamarabb abba kell hagyni immobilizációhoz vezető betegség vagy állapot esetén és szakszerű megelőző intézkedéseket kell foganatosítani. A terápiát nem szabad újrakezdeni, amíg a leállítást kiváltó állapot meg nem szűnik, és a beteg ismét teljesen mobilizálható nem lesz. VTE

előfordulása esetén a stroncium-ranelátot le kell állítani. **Vesekárosodásban szenvedő betegek:** súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket 30 ml/percnél alacsonyabb kreatinin clearance esetén nem javasolt stroncium-raneláttal kezelni. **Bőrrreakciók:** A betegeket fel kell világosítani a jelekről és tünetekről, és a bőrrreakciókat szorosan monitorozni kell: Stevens-Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (pl. gyakran

izomfájdalom, csontfájdalom, arthralgia, végtagfájdalom). **Gyakori:** hypercholesterinaemia, insomnia, fejfájás, tudatzavar, emlékezetkiesés, szédülés, paraesthesia, forgó jellegű szédülés, myocardialis infarktus, vénás thromboembolia (VTE), bronchialis hiperreaktivitás, éremlygés, hasmenés és híg széklet, hányás, hasi fájdalom, gyomor-bélrendszeri fájdalom, gastrooesophagealis reflux, dyspepsia, székrekedés, flatulencia, hepatitis, ekcéma, perifériás oedema, emelkedett keratin-foszfofináz (CPK)-szint a vérben. **Nem gyakori:** zarartság, görcsrohamok,

szájnyálkahártya-irritáció (stomatitis és/vagy szájüregi fekély), szájszárazság, dermatitis, alopecia, rossz közérzet, túlérzékenységi bőrrreakciókkal társulva: lymphadenopathia, emelkedett szérum transzamináz-szint, láz.

Ritka: csontvelő elégtelenség, eosinophilia (túlérzékenységi bőrrreakciókkal összefüggésben), eozinofiliával és

szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkütiés (DRESS). **Nagyon ritka:** súlyos bőrt érintő mellékhatások (SCARs): Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (ázsiai országokban ritka mellékhatásként jelentették).

Túladagolás: a teljes alkalmazási előírásban leírtak szerint.

Farmakodinámiai tulajdonságok: In vitro a stroncium-ranelát csontszövetkultúrában elősegíti a csontképződést, illetve csontsejtkultúrában az osteoblast előalakok replikációját és a kollagénszintézist; csökkenti a csontreszorpciót az osteoclastok differenciálódásának és reszorpciós aktivitásának csökkentésével. E folyamatok eredményeként a csontképződés irányába tolódik el a csonttápellés („turnover”) egyensúlya. **Kiszerelés:** ProteLOS 2g granulátum belsőleges szuszpenzióhoz 84x. Alkalmazási előírás EMA-eng.szám: H-C-560-PSUV-042 (2014.06.19.). **Kiadhatóság:** II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (J). ProteLOS 2g 28x közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 9956Ft, térítési díj: 2987Ft. Normatív 0% támogatási jogcímen rendelés esetén a támogatás összege: 6969Ft, térítési díj: 2987Ft. Normatív 0% támogatási jogcímen rendelés esetén a támogatás összege: 19452Ft, térítési díj: 8337Ft. Normatív 0% támogatási jogcímen rendelés esetén a térítési díj: 27789Ft. (Hatályos 2012.08.01-től).

Rövid alkalmazási előírás. A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást! Ez az információs anyag kizárólag gyógyszer, gyógyszerati segédesszköz rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakemberek részére készült. Servier Hungaria Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: +36(1)238-7799, Fax: +36(1)238-7966, www.servier.hu

Lezárás dátuma: 2014.09.04.
Kód: 15PROTE1AH1



Reginster JY Kauffman JM, Goemaere S, et al.: Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Int. 2011. nov. 29. DOI: 10.1007/s00198-011-1847-2

h ó l y a g o s vagy nyálkahártya elváltozásokkal járó progresszív bőrkütiés) vagy eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkütiés (DRESS) (pl. bőrkütiés, láz, eozinofilia és szisztémás tünetek (pl. adenopathia, hepatitis, intersticiális nephropathia, intersticiális tüdőbetegség)). A Stevens-Johnson-szindróma, illetve a toxicus epidermalis necrolysis előfordulásának kockázata a kezelés első heteiben a legnagyobb, a DRESS esetében általában a 3-6. héten. Ha a betegnél SJS, TEN vagy DRESS alakul ki, a kezelést azonnal abba kell hagyni és többet nem kezdhető újra. **Kölcsönhatás laboratóriumi vizsgálatokkal:** a teljes alkalmazási előírásban leírtak szerint. **Segédanyagok:** aszpartámot, azaz fenilalanin forrást tartalmaz. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** **Együttes alkalmazása nem javasolt:** szájon át adott tetraciklinekkel (pl. doxiciklinnel) és kinolon antibiotikumokkal (pl. ciprofloxacinnal). **Óvatos együttes alkalmazása lehetséges:** savkötő. Stroncium-ranelát bevétele és étel, tej és tejtermékek, valamint kalciumtartalmú készítmények fogyasztása között legalább két óra teljen el. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** Alkalmazása ellenjavallt. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** Nincs, vagy csak elhanyagolható. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** **Nagyon gyakori:** túlérzékenységi bőrrreakciók (bőrkütiés, viszketés, csalánkiütés, angiooedema), musculoskeletális fájdalom (izomgörcs,

3 havi kiserelésben is!



Lezárás dátuma: 2014.09.04.
Kód: 15PROTE1AH1

(„Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention”) vizsgálatban közel 1500 OP-os beteg adatait elemezték. Beválasztási kritériumként 50 év feletti életkor, legalább egy korábbi vertebrális törés, femurnyak $-2,8$ értéknél, lumbalis gerinc $-3,5$ értéknél rosszabb T-score értékei szerepeltek. A placebóval (csak kalciummal és D-vitaminnal kezelt csoport) összehasonlítva a stroncium-ranelát már egyéves kezelést követően is 49%-kal csökkentette az újonnan kialakult csigolyatörések rizikóját és 52%-kal a tüneteket okozó fraktúrákét. A hároméves kezelési periódus végére a stroncium-raneláttal kezelt betegek 17,7%-ánál alakult ki egy új csigolyatörés, míg ez a placebocsoportban 28,4%-nak adódott, többszörös új csigolyafraktúrákat pedig a két csoportban 6,4%-ban és 9,8%-ban figyeltek meg. Tüneteket okozó gerinctörések ekkorra a stroncium-raneláttal kezeltettek között 11,3%-ban, míg a placebo csoportban 17,4%-ban fordultak elő [4]. A stroncium-ranelát kedvező hatása további kezelés esetén is fennmaradt. Négyéves kezelést követően a csigolyatörések rizikójának csökkenése 33% volt, ezzel együtt a stroncium-raneláttal kezeltettek körében mind az életminőség, mind pedig a gerincfájdalom szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a csak kalciummal és D-vitaminnal kezeltettek esetén [5].

A készítmény perifériás törésekre kifejtett kedvező hatása a TROPOS („TReatment Of Peripheral Osteoporosis”) vizsgálattal volt igazolható. A hároméves kezelési periódus végén a *non-vertebrális* fraktúrák relatív rizikója 16%-kal csökkent a kezelt csoportban, míg a jelentős *non-vertebrális* törések – a csípő-, csukló-, medence- és sacrum-, a borda-, clavícula- és humerus-töréseket sorolták ide – esetén 19%-os rizikócsökkenés volt igazolható. A törési rizikóra kifejtett kedvező hatás különösen a $-3,0$ -nál rosszabb femurnyak BMD-vel és 74 évnél idősebb életkorral jellemezhető magas törési rizikójú csoportban volt a legjelentősebb, itt a csípőtáji törés rizikócsökkenése 36%-os volt [6]. A betegek 5 éves követése a *non-vertebrális*, csípő- és vertebrális törések rizikójának sorrendben 15%-os, 43%-os és 24%-os csökkenését igazolta. A vizsgálatok alcsoport-analízise a 80 év feletti OP-os betegek körében a *non-vertebrális* és a vertebrális törésrizikó-csökkenést 27 és 32%-osnak találta, vagyis a készítmény időskorban, csökkent csont-„turnover” esetén is kedvező hatásúnak bizonyult [7].

A stroncium-raneláttal kapcsolatosan felmerülő biztonságossági kérdések

2013. áprilisban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) farmakovigilanciával foglalkozó tanácsa a stroncium-ranelát haszon-kockázat arányának felülvizsgálatát javasolta a készítménnyel kapcsolatosan felmerülő cardiovascularis mellékhatások miatt. A folyamatot a gyártó által szolgáltatott adatok indították el, melyek szerint valamennyi randomizált, kontrollált

vizsgálat adatainak együttes elemzése a stroncium-raneláttal kezelt csoportban a myocardialis infarctus nagyobb arányát mutatta a placebocsoporttal összevetve (1,75 vs. 1,1%), ami 1000 betegévben kifejezve az aktív karokon 5,7, míg a placebo karokon 3,6 esetet jelentett. A klasszikus infarctus-rizikótényezők közül az életkor, az emelkedett BMI („body mass index” >25 kg/m²), a diabetes, dyslipidaemia és a dohányzás sem mutatott összefüggést az említett vizsgálatokban a myocardialis infarctus fokozott rizikójával, kizárólag az emelkedett diastolés vérnyomású (≥ 90 Hgmm) betegek körében volt igazolható a megnövekedett infarctusrizikó [8, 9]. Vagyis a normál diastolés vérnyomású betegek körében nem volt fokozott kockázat kimutatható. Amennyiben a fent említett randomizált kontrollált vizsgálatok alcsoport-analízise során a cardiovascularis kontraindikációval bíró betegeket kizárták, ugyancsak egyforma arányban észleltek myocardialis infarctust az aktív és a placebocarokon (3,9% és 4,7%). Továbbá nem volt különbség észlelhető ebben az esetben a két csoport között a cardiovascularis halálozás és a hirtelen szívhalál esetén sem [8].

Nem találtak emelkedett cardiovascularis rizikót egy 32 hónapos obszervációs vizsgálatban sem, melyben 12000-nél több beteget kezelték stroncium-raneláttal, annak ellenére, hogy a betegek átlagéletkora 69 év volt, közel harmaduk magas vérnyomásban, 16%-uk pedig hyperlipidaemiában szenvedett [10].

Az OP-kezelés mellett észlelt cardialis események gyakoriságát az Egyesült Királyságban retrospektív, megfigyeléses vizsgálattal elemezték. 112000 OP-sal kezelt nőbeteg egészségügyi dokumentációját áttekintve a közel 6500 stroncium-raneláttal kezelt beteg körében nem tapasztaltak emelkedett gyakoriságot myocardialis infarctus vonatkozásában az egyéb antiprotikus kezelésben részesülő beteg adataival összevetve, akár korábban, akár a vizsgálat idején szedték az adott gyógyszert [11]. Ugyancsak nem tapasztaltak különbséget a stroncium-raneláttal vagy egyéb antiprotikus szerrel kezeltettek esetén a myocardialis infarctus miatti hospitalizációk számában és a cardiovascularis halálozások számában sem [12].

A dán felírói adatbázis elemzése során annak ellenére nem találtak szignifikáns különbséget a myocardialis infarctusok gyakoriságában (13,3/1000 betegév stroncium-raneláttal és 11,1/1000 betegév egyéb antiprotikus szerrel), hogy a kontrollcsoporthoz képest a stroncium-ranelátos csoportban nagyobb volt az átlagéletkor (74,0 vs. 71,8 év), gyakoribb volt a korábbi myocardialis infarctus (6,8 vs. 6,4%), a perifériás érbetegség (6,2% vs. 5,3%) és a cerebrovascularis betegség (11,3% vs. 10,0%) [13].

Kedvező haszon-kockázat arány stroncium-ranelát-kezelés mellett

Az Európai Gyógyszerügynökség a fenti adatok fgyelembevételével 2014. áprilisban állásfoglalást

adott ki, mely szerint a stroncium-ranelát-kezelés kedvező haszon–kockázat aránnyal bír, ugyanakkor a gyógyszer indikációjában korlátozást javasolt. Eszerint a készítmény használata olyan betegek számára javasolt, akik súlyos OP-ban szenvednek, és számukra egyéb kezelés nem alkalmazható. További ajánlásként rögzítette, hogy a kezelt betegeknek 6–12 havonta javasolt felmérni a cardiovascularis rizikót.

A fentiek alapján a stroncium-ranelát alkalmazása kedvezőnek és biztonságosnak tekinthető, ráadásul az ellenjavallatot jelentő társbetegségek felmérése egyszerű; a kezelés megkezdése előtt anamnéziszfelvétellel kell tisztázni a korábbi vagy jelenlegi érbetegségek fennállását, és vérnyomásmérést szükséges végezni. Hangsúlyozandó ezzel kapcsolatban, hogy a megfelelően kezelt és céltérken tartott magas vérnyomás betegség nem tekinthető ilyen vonatkozásban cardiovascularis rizikófaktornak.

A stroncium-ranelát az antiporotikus kezelés fegyvertárában egyedi hatásmechanizmusának köszönhetően ésszerű alternatívát jelent számos beteg számára. Az orálisan alkalmazott bisphosphonate-kezelés mellett az esetek jelentős hányadában észlelhető mellékhatás, a legtöbb esetben gastrointestinalis intolerancia [14]. Bár ezek az esetek nagy részében enyhék, mégis hozzájárulnak az orális bisphosphonate-kezelés mellett észlelhető igen rossz betegcompliance-hez, aminek egyik mutatója az egyévi gyógyszerfelírás után észlelt 45%-os adherence [15]. A vénásan alkalmazott bisphosphonátok esetenként influenzaszerű tünetekkel járhatnak, s ez – a beszűkült veseműködéssel együtt – korlátozza alkalmazhatóságukat. Ugyancsak nem szabad elfelejteni, hogy a bisphosphonátok közös potenciális, ugyanakkor súlyos mellékhatása a kezelés mellett fellépő állkapocsnecrosis, ami különösen a tartós hatású készítmények alkalmazásakor jelent veszélyt és nehezíti meg a fogászati beavatkozások tervezését. A bisphosphonátok és általában az anti-resorptív szerek hosszas alkalmazás után csökkentik a csont-„turnover”-t, ami hatásuk csökkenéséhez vagy elvesztéséhez vezethet. Ezzel szemben a stroncium-ranelát antiresorptív hatása mellett csontépítést is indukál, vagyis kétféle módon is hozzájárul a csontdenzitás növekedésével járó átépüléséhez [9].

Összefoglalás

A stroncium-ranelát a fent említett ajánlások figyelembevételével biztonságosan alkalmazható mind a vertebrális, mind a perifériás csonttörések primer és szekunder prevenciójában súlyos osteoporosis esetén. Egyedi hatásmechanizmusa és kedvező tolerálhatósága a készítményt az antiporotikus terápiák armamentáriumának fontos elemévé teszi.

Irodalom

- [1] Keene, G. S., Parker, M. J., Pryor, G. A.: Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993, 307, 1248–1250.
- [2] Kanis, J. A., Borgström, F., Compston, J., et al.: SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013, 8, 144.
- [3] European Medicines Agency: Strontium ranelate. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf. Accessed 18 July 2014
- [4] Meunier, P. J., 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, 29, 350, 459–468.
- [5] Meunier, P., Roux, C., Ortolani, S., et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009, 20, 1663–1673.
- [6] Reginster, J. Y., Seeman, E., De Vernejoul, M. 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, 2816–2822.
- [7] Seeman, E., Boonen, S., Borgström, F., et al.: Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010, 46, 1038–1042.
- [8] Reginster, J. Y.: Cardiac concerns associated with strontium ranelate. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13, 1209–1213.
- [9] Compston, J.: Strontium ranelate lives to fight another day. *Maturitas* 2014, 78, 75–76.
- [10] Audran, M., Jakob, F. J., Palacios, S., et al.: A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int* 2013, 33, 2231–2239.
- [11] Cooper, C., Fox, K. M., Borer, J. S.: Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case–control study in the CPRD. *Osteoporos Int* 2014, 25, 737–745.
- [12] Abrahamsen, B., Grove, E. L., Vestergaard, P.: Nationwide registry based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2014, 25, 757–762.
- [13] Svanström, H., Pasternak, B., Hviid, A.: Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1037–1043.
- [14] Aspray, T. J., Francis, R. M.: Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas* 2012, 71, 76–78.
- [15] Cramer, J. A., Silverman, S.: Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. *Am J Med* 2006, 119, S12–S17.

Levelezés: Szántó Sándor dr., e-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu