

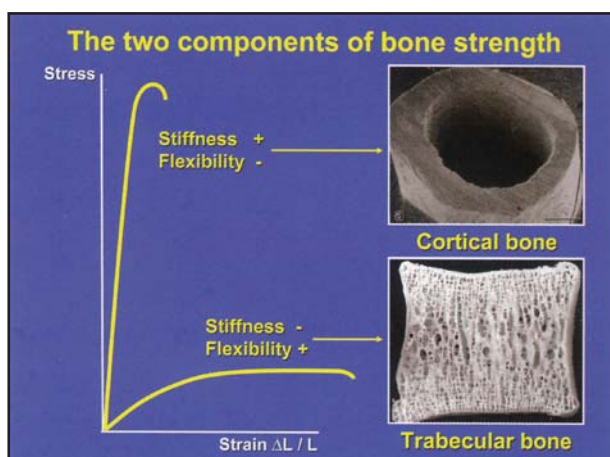
OTT VOLTUNK

Posztmenopauzás osteoporosis: az élő csontszövet kezelése

Servier szimpóziium. ECCEO 7. Porto, 2007. április

A CSONT MINDHALÁLGIG ÉLŐ SZÖVET
EGO SEEMAN. MELBOURNE, AUSZTRÁLIA

A csont az intelligens tervezés és a biomechanikai mérnöki tudomány remeke: egyidejűleg biztosítja könnyedséget és a teherbírást. A csont merev, terheléskor nem görbül meg, ám ugyanakkor hajlékony is, hiszen energiát képes elnyelni – mindezt anélkül, hogy közben megrepedne. A csont ezen egymásnak ellentmondó jellemzői összetételéből és szerkezeti felépítéséből adódnak. Szakítószilárdságát sodronyszerűen, hármassával összefonódott és kereszt-kötésekkel egymáshoz rögzített I-es típusú collagen rostok, míg a merevségét az ezekre ráakodó és kéregszerű bevonatot képező kalcium-hidroxiapatit kristályok adják. A nagymértékben mineralizálódott kollagénból álló halló-csontocskák hangvillához hasonlóan, híven közvetítik a hangrezgéseket. A kevésbé mineralizálódott csontok hajlékonyabbak, például szarvasagancsot ez teszi alkalmassá az öklelésre. A terheléshez képest elégtelen mineralizáció esetén a csont „túlzottan”, míg a szükségesnél nagyobb



A corticális csöves csont nagy terhelést képes elviselni anélkül, hogy eltörne, ám a hajlító erőnek kevésbé áll ellen – vagyis ebben az értelemben gyengébb. A szivacsos csontállomány kevésbé terhelhető, azonban nagyobb alakváltozást visel el – azaz hajlékonyabb a kéregállományuk miatt merev csöves csontoknál.

Thursday, March 29, 2007 (12.15 PM - 1.45 PM)

Postmenopausal osteoporosis: treating bone as a living tissue

EUROPARQUE
Centro de Congressos
Hall 2

Chairpersons:
J.C. Branco (Portugal)
R.G. Josse (Canada)

Scientific programme and abstracts

ECCEO 7
April 2007

A satellite Symposium held during the 7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO7)

Porto, Portugal - March 28-31, 2007

Organized by **SERVIER**

mértékű mineralizáció esetén „túlágosan kevésbé” hajlik, ám mind a két esetben eltörik. Ez az összetett anyag gazdaságos – üreges – felépítésű. A hosszú csöves csontok javarészt emelőként működnek, merevségüket és könnyűségüket a kéregállományt a semleges tengelytől elegendően távolra szorító velőürnek köszönhetik. A csigolyatestek zömmel rugóként funkcionálnak, energiát nyelnek el; szivacsos, „lépesszerű” szerkezetük a merevség rovására biztosít hajlékonyságot számukra.

Bár a terhelhetőség a szerkezet függvénye, ennek az ellenkezője is igaz – a csont kifinomult érzékenységgel reagál a környezetére, ezért a terhelés alakítja a szerkezetét. A csont összetételének és szerkezetének megváltoztatásával alkalmazkodik az uralkodó terheléshez – a csontsejtek működése révén megvalósuló csontátépülés és újonképződés által módosítja nagyságát, alakját és tömegének eloszlását. A csontkeresztmetszet körfogatának minden egyes pontján, illetve a csont teljes hosszában – keresztmetszetről keresztmetszetre haladva – a helyi körülményektől függően zajlik a periosteális és az endosteális csontképződés/újonképződés. Ezáltal lehetséges a csont bármely keresztmetszetét tekintve a kompressziós, hajlító és nyíró igénybevételnek megfelelően módosítani a csont alakját és nagyságát, valamint a szivacsos és a kéregállomány megoszlását. A lacunákban található osteocyták egymással és az üreget bélelő, ellapult osteoblastokkal kommunikálva érzékelik a terhelhetőséget biztosító csontképződéshez/újonképződéshez

szükséges alakváltozást. Olykor apoptotikus pusztulásuk a jelzés, hogy osteoclastok működése szükséges a károsodott csontállomány eltakarításához és ezáltal a csont szilárdságának fenntartásához.

Ennek a csont szerkezetét a működéséhez igazító sejtes mechanizmusnak a kapacitása a növekedés időszakában szinte korlátlan, később azonban már véges. Az életkor előrehaladtával csökken a periosteális csontképződés és az egyes alapvető multicelluláris egységekben (BMU) keletkező csont mennyisége, fokozódik a BMU-kban zajló csontreszorpció, felgyorsul a csont átépülésének üteme, zavarok állnak be az osteocyták számában és kommunikációjában. Ezeket az életkorfüggő változásokat megismerve megelőzhető, sőt talán visszafordítható a csontok összetételének és szerkezetének hanyatlása: nevezetesen a kéregállomány elvékonyodása és likacsossá válása, a trabeculák elvékonyodása és feltöredezése, a mechanikai szilárdság csökkenése és a mikroszkopikus károsodások felhalmozódása.

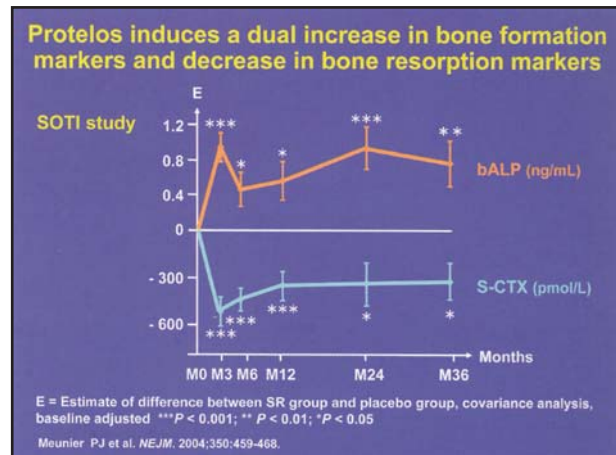
STRONCIUM RANELÁT:

ÉLŐ SZÖVET SZÁMÁRA LOGIKUS MEGOLDÁS N. A. T. HAMDY. LEIDEN, HOLLANDIA

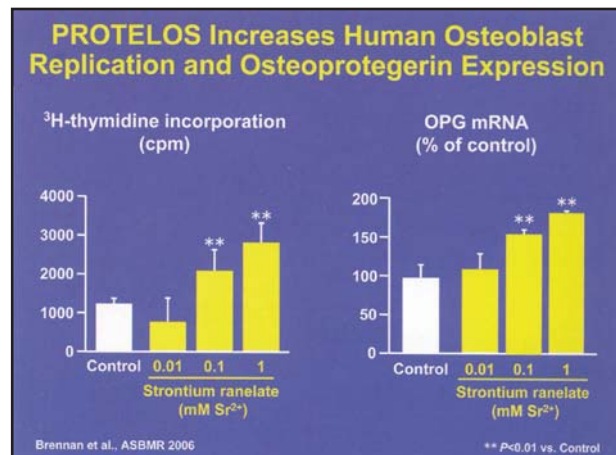
Az osteoporosis kialakulása lényegében a csontátépülés pontosan szabályozott folyamatának egyensúlyzavarára vezethető vissza, ez ugyanis csontvesztéshez és a csontszövet mikroszerkezetének felbomlásához vezet – mindezek következtében törékennyé válik a csont. Az osteoporosis kezelésének célja a csonttörés előbbiek miatt fokozott kockázatának csökkentése. A csontreszorpciót gátló bisphosphonátok és az anabolikus hatású teriparatid bizonyítottan mérséklék a csonttörés kockázatát. Ezt a hatást homlokegyenest ellentétes mechanizmussal, nevezetesen a csontátépítő egységek aktivációs frekvenciájának számottevő csökkentésével vagy növelésével fejtik ki.

Felmerül a kérdés, hogy vajon a csontszövet élettani működéseit kevésbé megzavaró gyógyszerrel is biztosítható-e csonttörések hasonló hatékonyságú megelőzése. Úgy tűnik, hogy erre a kérdésre az újonnan kifejlesztett osteoporosis elleni szer, a stroncium ranelát adja meg a választ. Ez a kettős hatásmechanizmusú gyógyszer egyidejűleg serkenti a csontképződést és gátolja a csontreszorpciót. A stroncium ranelát kettős hatásmechanizmusát – az osteoblastokon érvényesülő serkentő és az osteoclastokra kifejtett gátló hatást kimutató – in vitro és in vivo vizsgálatok megállapításai támasztják alá.

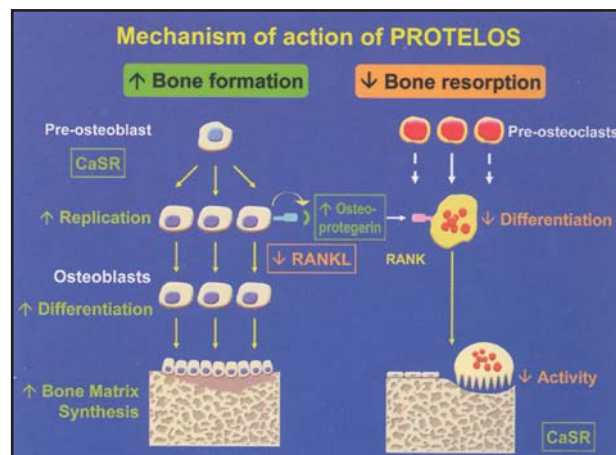
A stroncium ranelát csonttörés-megelőző hatékonyságát értékelő III. fázisú klinikai vizsgálatok során további bizonyítékokat szolgáltatott erre a csontanyagcsere-markerek és a csontbiopsziás paraméterek változásai. Ez az újszerű gyógyszer legalább kétféle azonosítható mechanizmussal serkenti a csontszövet átépülését. Egyrészt fokozza az osteoblastok szaporodását – ezt a hatását rész-



A csontreszorpció-gátlók egyidejűleg csökkentik a csontreszorpciót és a csontképződést. A csontképződést serkentő szerek hasonlóképpen, mind a két folyamatot elősegítik. Az osteoporosis elleni gyógyszerek között a PROTELOS(r) az egyetlen, mely a csontképződést serkenti, a csontreszorpciót pedig gátolja.



A PROTELOS® serkenti az osteoblastok szaporodását és ugyanakkor gátolja őket abban, hogy elősegítsék az osteoclast-képződést.



A csontképződés és -reszorpció folyamatainak szétválását a PROTELOS® osteoprotegerinre kifejített hatása teszi érthetővé.

ben a kalcium-érzékelő receptorra kifejtett agonista aktivitása közvetíti, bár feltételezhető, hogy ebben további kation-érzékelő receptorok is közreműködnek. Ezen kívül, a nukleáris faktor kappa B (RANK)/RANK-ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) jeltovábbító rendszer receptor-aktivátorára hatva fokozza az osteoblastokban az OPG és csökkenti a RANKL expresszióját. A stroncium ranelát csontátépítési folyamatokat szétkapcsoló hatása ennél fogva az osteoblastok szaporodásának elősegítésére és ezen kívül az osteoclastok differenciálódásának, aktivitásának és túlélésének csökkentésére vezethető vissza – mindez nem befolyásolja számottevően az alapvető multicelluláris egységek (BMU-k) aktivációs frekvenciáját.

Ily módon, a stroncium ranelát kézenfekvő megoldást kínál a csont, mint élő szövet számára azért, hogy csonttörés-megelőző hatását a csont élettani folyamatainak megóvásával fejtse ki. A csontképződés fokozásával megszünteti a csontátépítés pontosan szabályozott folyamatának egyensúlyzavarát.

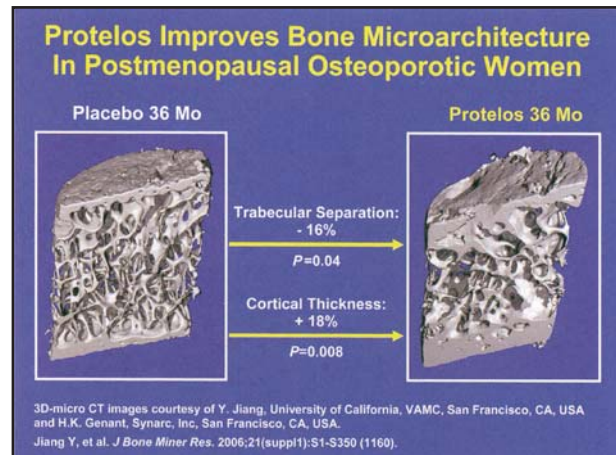
A LEGMEGFELELŐBB SZER POSZTMENOPAUZÁS OSTEOPOROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK SZÁMÁRA

JEAN-YVES REGINSTER, LIEGE, BELGIUM

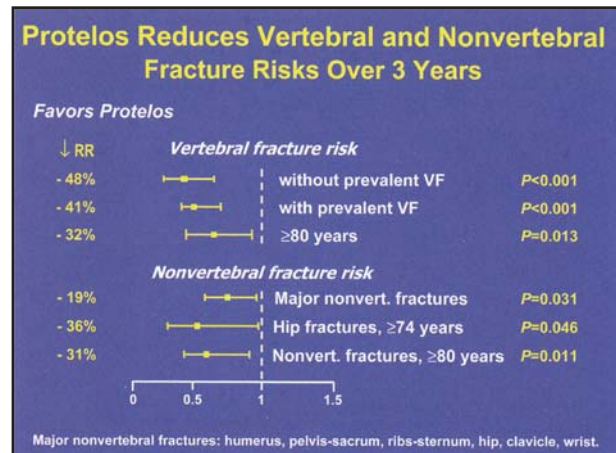
Az osteoporosis a csontváz rendszerbetegsége. Jellemzői az alacsony csonttömeg és a csontszövet mikroszerkezetének hanyatlása, melyek miatt fokozódik a csontok törékenysége és megnő a csekély traumára bekövetkező csonttörés kockázata. A stroncium ranelát csontszilárdságra kifejtett hatását először állatokon tesztelték. Patkányban szignifikánsan javítja a szivacsos és a kéregállomány mikroszerkezetét (növeli a csonttömeget, a trabeculák számát és vastagságát, csökkenti a trabeculáris hálózat töredezettségét, növeli a kéregvastagságot) és ezáltal a csontok szilárdságát.

Posztmenopauzás nőkben is bizonyítottan javítja a trabeculáris és a corticális csontállomány mikroszerkezetét – ez széles tartományban megnyilvánuló csonttörés-megelőző hatást eredményez. Stroncium ranelát hatására már a kezelés első évében szignifikánsan, 49%-kal csökken a csigolyatörés kockázata, sőt ez a hatás közép- és hosszú távon (3, illetve 5 éven keresztül) fennmarad. Ezen kívül, csigolyatörést megelőző hatását különféle betegpopulációkban bizonyították, nevezetesen csigolyatörést még el nem szenvedett betegeken, korábban legalább egy csigolyatörést már elszenvedett betegeken, továbbá a korábbi csigolyatörések bekövetkezésétől/hiányától függetlenül is. A stroncium ranelát csonttörés-megelőző hatását más rizikófaktorokkal (például előrehaladott életkor, alacsony testtömeg-index vagy csontsűrűség, osteoporoticus csonttörés családi kórelőzménye, valamint dohányzás) terhelt betegcsoportokban is bizonyították.

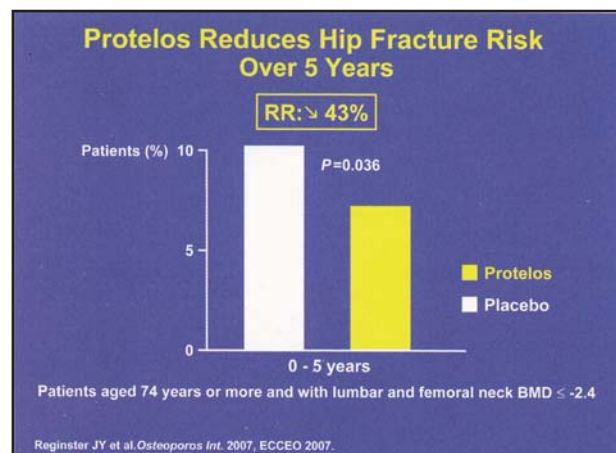
A 3 éves stroncium ranelát kezelés a non-vertebrális csonttörések ellen is védelmet nyújt; 74 éves vagy idő-



A crista ileiből vett csontbiopsziás minták háromdimenziós computertomográfias vizsgálatával kimutatták, hogy a PROTELOS® hatására szignifikánsan csökken a trabeculáris állomány töredezettsége, illetve nő a kéregállomány vastagsága. A PROTELOS® valóban kedvezően hat a szivacsos és a kompakt csontállomány mikroszerkezetére.



A PROTELOS® csonttörés-megelőző hatása széles tartományban érvényesül: egyidejűleg csökkenti a csigolyatörések és a non-vertebrális (például csípőtáji) törések kockázatát – még az időskoriúakon is.



A veszélyeztetett betegeket 5 éven keresztül PROTELOS®-szal kezelve szignifikánsan, 43%-kal csökken a csípőtáji törés kockázata.

sebb, osteoporoticus betegekben szignifikánsan, 36%-kal csökkenti a csípőtáji törések kockázatát. Bizonyított továbbá, hogy ez a hatása 5 éves kezelés után is érvényesül: a kezelt betegpopuláció egészét tekintve 15%-kal, az időskorúak esetében 27%-kal, illetve a 74 éves vagy idősebb és a NHANES III referenciaértékek szerint legfeljebb $-2,4$ BMD T-pontszámú betegekben 43%-kal csökken a non-vertebrális csonttörések kockázata.

A stroncium ranelát új, osteoporosisban szenvedő postmenopauzás nők kezelésére adható gyógyszer, melynek alkalmazásával hosszú távon megelőzhető a csigolya-, a non-vertebrális és a csípőtáji törések.

A STRONCIUM RANELÁT AZ OSTEOPOROTICUS BETEGEK KORSZERŰ KEZELÉSÉBEN

CHRISTIAN ROUX., PÁRIZS, FRANCIAORSZÁG

Az optimális osteoporosis elleni gyógyszernek egyidejűleg kell mérsékelnie a csigolya- és a csípőtáji törések kockázatát, illetve ezen kívül csökkentenie az osteoporoticus morbiditást (például hátfájalmat, testmagasság-csökkenést, és az életminőség hanyatlását).

Osteoporosisban szenvedő postmenopauzás nőbetegekben elvégzett kettősosvak, placebo-kontrollos vizsgálatok megállapítása szerint a stroncium ranelát hatékonyan csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális törések, sőt a csípőtáji törések kedvezőtlen rizikóstatuszú betegeket fenyegető kockázatát. Egy nagy létszámú betegpopuláció 5 éves kezeléséről a közelmúltban közzétett adatok is meg-

erősítik, hogy a stroncium ranelát csonttörés-megelőző hatékonysága – mind a csigolya-, mind a non-vertebrális csonttörések esetében – hosszú távon érvényesül. A csigolyatörések relatív kockázata már a kezelés első évében szignifikánsan csökken. A stroncium ranelát a betegek különféle, különböző súlyosságú osteoporosisban szenvedő és a csonttörés kockázatát fokozó rizikófaktorokkal terhelt/nem terhelt alcsoportjaiban egyaránt mérsékli a csigolyatörés kockázatát. Ezt a hatását különböző életkor-csoportokban (például a nyolcvanévesekben is), sőt csigolyatörést még el nem szenvedett osteoporoticus betegekben is bizonyították. A kezelés hatása a töréskockázat egyéb jelentős meghatározóitól (korábban elszennvedett csonttörések száma, csontsűrűség, osteoporosis családi kórelőzménye, dohányzás) függetlenül érvényesül. A vizsgálatok során a kezelés klinikai előnyökkel járt, nevezetesen a kontroll csoporthoz képest 20%-kal kisebb volt a testmagasság-csökkenés gyakorisága és nagyobb a hátfájalmat nem panaszoló betegek részaránya.

A placebo-kezeléssel összevetve, a stroncium ranelát az életminőségre is kedvezően hatott, amint azt egy erre a célra kidolgozott (az életminőség szomatikus és emocionális domainjeit egyaránt felmérő, sőt átfogó értékelést is adó) kérdőívvel kimutatták. A III. fázisú vizsgálatok tapasztalatai szerint a stroncium ranelát tolerálhatósága és biztonságossága is megfelelő.

Az egységesen kedvező csonttörési statisztikák és klinikai eredmények amellett szólnak, hogy a stroncium ranelát alkalmazása a postmenopauzás osteoporosis kórlefolásának bármelyik szakaszában szóba jöhet terápia lehetőségként.

