

ánya továbbra is a világ országainak, így Magyarországnak is az egyik legfontosabb egészségügyi problémája. Hazánkban a 60 év felettiek 1/3-a D vitaminhiányos. A D vitaminhiány mérsékelt esetben csonttriturációt okozhat, kifejezett esetben osteomaláciához vezet. Amennyiben a szérumban 25-OH-D vitamin szint 12–15 ng/ml alatt van, abban az esetben kifejezett D vitaminhiányról beszélünk. Idősek esetén azonban már a 25 ng/ml alatti érték is csontvesztéshez vezethet.

Osteoporosis kezelésére napi 800–1000 IU javasolt per os. Másik lehetőség, hogy egy adagban kb. 50–100 ezer egységben (per os csepp) alkalmi kezelést végzünk, pl. egyszer minden 2–3 hónapban. A D vitaminok sokkal hatékonyabban tudják szupprimálni a szekunder hyperparathyreosist, mint a kalcium bevitel növelése önmagában. A D vitamin kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dóziszváltáskor) ellenőrizendő a szérumban kalcium és a vizelet kalciumürítés.

Bár a hagyományos D vitamin alkalmas az osteoporosis prevenciójára, illetőleg kezelésére, az aktivált D vitaminok bizonyos esetekben előnyösebbek lehetnek. Elsősorban idősebb, 65 év feletti involúciós osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérumban kreatinin: nők >150 µmol/l; férfiak >200 µmol/l) vagy akiknél a hagyományos D vitamin kezelés (600–1000 IU/nap) hatástalannak tűnik. Érdemes megjegyezni, hogy az újabb közlések szerint prospektív, randomizált kettős-vak vizsgálatokban az alfacalcidol szignifikáns mértékben, 50–70%-kal csökkentette mind az elesőket, mind az elesések számát, feltehetőleg az izomrendszerre kifejtett hatásán keresztül.

Menopauzás hormonpótló kezelés

Ösztrogének, progesztogének

A menopauzás hormonpótló kezelés (HPK) megítélésében jelentős változás történt az elmúlt 2 év során. Korábban, a myocardialis infarctuson már átesetteket vizsgálva azt találták (HERS study), hogy átlagosan 4,1 év követési idő alatt nem volt különbség a kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban a HPK-val kezelték és nem ke-

zeltek között. Sőt, az első év után a kardiovaszkuláris események száma 52%-kal nagyobb volt a HPK csoportban, mint a placeboval kezelték körében. A Women's Health Initiative (WHI) keretében végzett multicentrikus vizsgálat azt találta, hogy a konjugált ösztrogén – gesztogén kombinációt szedő átlag 65 éves, magasabb testtömegű populációban emelkedett az invazív emlőkarcinóma, a koronáriabetegség, az agyvérzés, a tüdőembólia, valamint az epekövesség gyakorisága a placeboval kezelt csoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor, jelentős előny mutatkozott az ösztrogén – MPA kezelt csoport javára a csípőtáji törések és vastagbél rákok vonatkozásban. Az előnyök és hátrányok összevetésekor a morbiditás jelentősebb volt a kezelt csoportban, miközben a mortalitás nem mutatott szignifikáns különbséget. A WHI vizsgálat azonban is leállították 2004-ben, ahol a betegek csak ösztrogént szedtek. A leállítás oka a stroke-ok számának növekedése volt. A további értékelés szerint a konjugált ösztrogén monoterápia 5 éves alkalmazása a vizsgált 60 év feletti, átlagpopulációjánál nagyobb testtömegű populációban sem mutatott a kontrolltól szignifikánsan eltérő emlő és kardiovaszkuláris kockázat növekedést, miközben egyértelmű pozitív csont effektus volt bizonyítható. A colorectális cc. vonatkozásában csak az idős csoportban észleltek protektív hatást.

A vizsgálatok számos kérdést vetnek fel. Az alkalmazott konjugált ösztrogén 0.625 mg/nap dózisban került alkalmazásra, mivel a vizsgálatok indításakor ez volt az általánosan elfogadott kezelési mód. Napjainkra azonban ennek a dózisnak a fele a megszokott. Hasonló a helyzet az ösztradiol esetében is, ahol a csonttrituráció megelőzésére használt napi adag a korábbi 2 mg-ról 1 mg-ra mérséklődött. Kérdés tehát, hogy kisebb adagokkal a WHI vizsgálatához hasonló eredményt kapnánk-e. Hangsúlyozzuk, hogy a vizsgálatban résztvevők átlagéletkora viszonylag magas volt. Nem tudhatjuk, hogy a hormonpótlás hatása hasonló lenne fiatalabb nőkön. Felmerül továbbá a gesztogén esetleges negatív kardiovaszkuláris szerepe is.

A fenti kérdések eldöntéséig azonban javasolt a hormonpótlást kontrollált ideig (max. 5 évig) és a le-

hető legkisebb dózisban alkalmazni, elsősorban a menopauza szindróma tüneteinek csökkentésére, esetleg rövidtávú osteoporosis prevencióra, kezelésre. Ugyanakkor, sem primer, sem szekunder kardiovaszkuláris prevenció céljából, illetve dementia progressziójának csökkentésére alkalmazása nem ajánlott. HPK kezelés mellett megjelenő, vagy anamnestikusan ösztrogénfüggő alvadási zavar esetén a HPK elhagyandó.

Tibolon

A tibolon egy speciális szintetikus vegyület, amely a szervezetben 3 aktív metabolitá alakul, amelyeknek ösztrogénszerű, progesztogénszerű, valamint androgénszerű hatásai vannak. A tibolon szövetspecifikus, az endometriumban nem okoz proliferációt, illetőleg emlőben sem írtak le stimuláló hatást. A Million Women Study-ban a tibolonnal kezelték esetében is megfigyeltek emlőrák rizikó fokozódást, bár ezen betegek egy részének anamnézisében emlőrák szerepelt (ezért nem kaptak női hormonpótlást). A tibolon emlőrák incidenciára kifejtett hatását véglegesen majd a folyamatban lévő vizsgálatok fogják tisztázni. A menopauza szindróma egyes tüneteit a tibolon csökkenti, pozitívan hat a libidóra.

Osteoporosis vonatkozásában a tibolon számos vizsgálatban hatékonyan csökkentette mind a kortikális, mind a trabekuláris csontvesztést és ez megfigyelhető volt mind korai, mind késői menopauza esetén. Még nem állnak rendelkezésre prospektív adatok a csonttörési ráta változásáról tibolon kezelés alatt, bár a törési végpontú prospektív LIFT vizsgálat folyamatban van. A tibolon kezelés a kombinált folyamatos HPK alternatívájaként javasolható.

Bisfoszfonátok

A legújabb, 11 vizsgálat (12,855 beteg) meta-analízise szerint, az alendronát 48%-kal csökkentette a csigolyakompressziók relatív rizikóját. Hat randomizált vizsgálatban (3,723 beteg) szintén kb. 49%-kal redukálta az alkartörések, illetve a non-vertebrális törések előfordulását. A combnyaktörések tekintetében, 11 vizsgálat egyesített adatai alapján (11,808 beteg), az alendronát kezelés 37%-os törési rizikó csökkenést eredményezett. Mind-

ezek alapján a töréscsökkenési adatok konzisztensek. Ezek a vizsgálatok 1–4 éves követési időt tartalmaztak. A kezelés hatékonyságát a csontsűrűség szempontjából 10 éves követés után is igazolták. Megjegyzendő azonban, hogy a hatás a -2.5 t-score-nál kisebb csontsűrűségű betegeken volt igazán szignifikáns.

Egyre több adat szól amellest, hogy a biszfoszfonátok hatékonyak a glükokortikoidok okozta osteoporosisban is. Jelen pillanatban ez a gyógyszercsoport (alendronát és risedronát) az egyetlen, amely ebben az indikációban hivatalosan is regisztrált a világon, így hazánkban is. Férfiak idiopathiás osteoporosisában is elsőként választandó készítmény az alendronát, mivel jelenleg ez az egyetlen igazolt hatású gyógyszer ebben a körképben.

A klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint a risedronát 36%-kal csökkentette a csigolyakompressziók relatív rizikóját (5 randomizált placebokontrollos vizsgálat 2064 betege) és 27%-kal redukálta a non-vertebrális törések előfordulását (7 randomizált vizsgálat 12958 betege). A HIP vizsgálatban (9331

beteg) illetve 30%-kal csökkentette a combnyaktáji törések kockázatát. A klinikai tünetekkel járó vertebrális és a non-vertebrális törések számát már fél év után szignifikánsan csökkentette. Öt éves kezelés után is fennmaradt a töréscsökkentő hatás mind a csigolyákon (50%), mind a non-vertebrális töréseknél (37%). A risedronát kezelés normál, lamelláris csontszerkezetet képzett. A risedronát hatása is elsősorban -2.5 t-score alatt érvényesül.

Mind az alendronát, mind a risedronat olyan módon befolyásolja a csontanyagcserét, hogy a mineralizációt nem károsítják. Az alendronat mineralizáció-gátló hatása kb. 90%-os, a risedronaté kb. 70%-os, azonban ennek klinikai jelentősége nem ismert. A „frozen bone” jelenség mindkettővel elkerülhető – legalábbis az eddigi 5–10 éves követési idők alatt, és ezt hisztológiai vizsgálatok is alátámasztják.

Az alendronát esetében, ma már szinte kizárólag a heti egyszeri 70 mg-os, a risedronat esetében pedig a heti 35 mg-os adagolást alkalmazzuk, amelynek segítségével a gastrointestinalis mellékhatások számát

radikálisan csökkenthetjük. A nemrégiben ismertté vált FACT vizsgálatban az alendronátot a risedronáttal összehasonlítva, az alendronát nagyobb csontsűrűség növekedést és csontreszorpciós marker csökkenést idézett elő, mint a risedronat 1 éves követés alatt. A vizsgálat nem szolgáltatott összehasonlítható adatot a kezelés alatti törési kockázatváltozás tekintetében. Ígéreteseek az ibandronáttal szerzett eddigi tapasztalatok, amelyek azt mutatják, hogy napi, illetve intermittáló adagolásban adagolásban növeli a BMD-t és csökkenti a vertebrális csonttörési kockázatot (50–62% – BONE study). A folyamatban lévő MOBILE vizsgálat eredményei, ahol havi egyszeri adagolásban alkalmazzák az ibandronátot, szintén megerősíteni látszanak ezeket az eredményeket.

A biszfoszfonátok hatását a D vitaminok erősítik a biszfoszfonátok által esetlegesen indukált szekunder hyperparathyreosis csökkentésén keresztül, ezért javasolt a kezelés kiegészítése D vitaminnal. Mindezek alapján a biszfoszfonátok elsővonalbeli készítményeknek számítanak, elsősorban a 60 év felettieknek,

vagy a súlyos rizikófaktorokkal (pl. glükokortikoid kezelés) rendelkezők esetében.

Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM)

A SERM csoport osteoporosis szempontjából legtöbbet vizsgált tagja, a raloxifen. A raloxifen a csontsűrűség 2–3%-os emelése mellett a csigolyatörések számát 50%-kal csökkentette posztmenopauzás nőkben 4 éves kezelés alatt. A fokozott törési kockázatnak kitett súlyos korábbi csigolyafraktúrával bíró betegekben nem csak az újabb csigolyafraktúrák számát, de a non-vertebrális törések számát is szignifikáns módon, 47%-kal csökkentette.

A MORE vizsgálat adatai szerint a raloxifen szedés 4 éve alatt 59%-kal csökkent az invazív emlődaganatok előfordulása. A legújabb, most már 8 éves megfigyelést tartalmazó CORE vizsgálat alapján, a raloxifen 66%-kal csökkentette az invazív, és 76%-kal az ösztrogén-receptor pozitív invazív emlőrák incidenciáját, elsősorban a nagy kockázatú csoportban. Nem növelte viszont a hüvelyi vérzés és

az endometrium carcinoma előfordulását.

A raloxifen nem csökkenti a menopauza szindróma tüneteit, így annak kezelésére nem alkalmas. Mérsékelt emelheti a vénás thromboemboliás kórképek előfordulását (MORE vizsgálat), bár ezt a 8 éves CORE vizsgálat nem erősítette meg. Ugyanakkor, nem tapasztalták a HPK-ban észlelt egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok fokozódását, sőt a nagyrizikójú ischémiás szívbeteg csoportban védőhatás is mutatkozott (kardiovaszkuláris események száma 40%-kal csökkent 4 év alatt, stroke 62%-kal). Ezt támasztja alá a raloxifen kezelés során tapasztalt csökkenő össz- és LDL-koleszterin, valamint fibrinogén is. Az önálló kardiovaszkuláris rizikótényező C-reaktív protein raloxifen kezelés alatt nem változik, míg a jelenleg szokásos hormonpótló dózisok mellett növekszik. A raloxifen hosszútávú kardiovaszkuláris hatásainak vizsgálata jelenleg is folyik.

A raloxifen szintén elsővonalbeli osteoporosis gyógyszer, amely olyan késői postmenopausas osteoporosisban szenvedő nőknek ajánlható, akik

már túl vannak a korai menopauza szindróma tüneteinek és nincsen fokozott thromboemboliás betegségre való hajlamuk, ugyanakkor előnyük származhat a raloxifen kezelés extraszkeletális hatásaiból.

Kalcitonin

Az osteoporosis kezelésére naponta vagy másnaponta alkalmazott 200 IU orrpermet ajánlott. A PROOF tanulmány 5 éve alatt 36%-os csigolyatörési rizikócsökkenés igazolódott napi 200 IU orrpermet mellett. A QUEST vizsgálat eredményei szerint ennek háttérében – a szerény denzitásnövekedés mellett – a csont mikroszerkezetének javulása áll, amelyet nagyfelbontású MR módszerrel több végtagsonton, így a csípőn is igazoltak. A kalcitonin terápia a férfiak idiopathiás osteoporosisában is hatásosnak bizonyult, bár ezek a vizsgálatok nem prospektív, randomizált, kettős-vak tanulmányok voltak.

A kalcitonin elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, illetve SERM-ek kont-

raindikáció vagy mellékhatás miatt nem adhatók. Alkalmazása hasznos lehet krónikus fájdalommal járó osteoporosisban, illetve kompressziós csigolyatörések akut fázisában. A készítmény előnye, hogy alkalmazása egyszerű és a mellékhatások gyakorisága alacsony.

Egyéb kezelési megfontolások

A tiazidok továbbra sem tekinthetők önálló osteoporosis gyógyszernek, azonban hosszútávú szedésük esetén a csonttörési rizikót csökkentő hatásuk jelenleg is megalapozottnak látszik. Olyan esetekben, amikor az osteoporotikus beteg egyben hypertoniás és/vagy renalis hypercalciuriás is, célszerű az anti-hypertenzív kezelést tiaziddal kiegészíteni.

A statinok gátolják a HMG CoA reduktázt, amely a koleszterin szintézis és a fehérje preniláció korai lépése. Ennek következtében sérülhet az osteoclast citoskeletonjának felépítése, a sejtorganellumok transportja, a reszorbeáló hullámos sejtmembrán kialakulása, végső soron az egész sejt működése. Emellett kimutatták, hogy a statinok serkentik a bone morfogenetikus protein 2 (BMP-2) képződését, ezen keresztül az osteoblastok működését és a csontképzést. Az eddigi retrospektív vizsgálatokban a statinokat szedők körében csökkent csonttörési rizikót találtak. Prospektív vizsgálatok folyamatban vannak, azok elkészültéig végleges véleményt a statinok csonthatásáról mondani nem lehet.

A közeljövő új gyógyszerei

A Fracture Prevention Trial eredményei alapján az Európai Unió regisztrálta az 1–34-parathormon analógot (teriparatid) osteoporosis kezelésére. A 18 hónapos vizsgálat eredménye alapján jelentősen (12–15%/év) képes növelni a csontsűrűséget. A csigolya kompresszió kockázata 65–90%-kal, a nem vertebrális törések kockázata pedig 53%-kal csökkent. A készítmény nőkben és férfiakban is hatékony. A PTH kezelés olyan súlyos osteoporotikus betegnek lesz ajánlott, legfeljebb 18 hónapra, akik korábbi antireszorptív kezelés mellett is többszörös csonttörést szenvedtek el.

A stroncium ranelát szintén elősegíti a csontképződést; csökkenti a csontreszorpciót, mely folyamatok eredményeként a csontképződés irányába tolódik el a csontanyagcsere egyensúlya. A stroncium ranelát hatását klinikai vizsgálatokkal (SOTI, TROPOS) időskori posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegeken ellenőrizték. A készítmény 3 év alatt 41%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát, 36%-kal a csípőtáji törések számát.

Összefoglalás

A csonttritkulás és szövődményeinek kezelése komplex feladat. A gyógyszeres kezelés mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a fizioterápiára és a rehabilitációra, valamint a beteg környezetének megfelelő kialakítására, elsősorban az újabb esések és a következményes törések megelőzése érdekében. Ezekben a feladatokban a családorvosi gondozásnak alapvető szerepe van.

Ajánlott irodalom:

1. Lakatos P, Horváth C, Marton I, Poór G, Holló I és a MOOT vezetősége: *Ajánlás az életkorral járó osteoporosis gyógyszeres kezelésére*. Ca és Csont 2003. 6:88–93.
2. Favus MJ (ed.): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999.
3. Horváth C, Lakatos P, Marton I, Bors K, Poór Gy, Holló I, és a MOOT vezetősége: *Ajánlás az osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek diagnosztikájára 2004-ben*. Ca és Csont 2003. 6:78–87.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. *Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study*. Lancet. 1999. 353(9156):878.
5. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. *Dairy products, calcium and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study*. Am J Clin-Nutr. 2001. 74(4):549–554.
6. Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ, Khosla S. *Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men*. J Bone Miner Res 2001. 16(11):2118–2125.
7. Khosla S, Melton III LJ, Riggs BL. *Estrogen and the male skeleton*. J Clin Endocrinol Metab 2002. 87(4):1443–1450.
8. Poór Gy, Kiss C, Szilagy M, Mitzszova M, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ. *A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: az Európai Vertebralis Osteoporosis study*. Orv Hetil. 1997. 138(42):2647–2652.
9. Somogyi P, Bossányi A, Kricsfalusy M, Schreithofer L, Rápolthy I, Udvardy CS, Horváth CS. *Az osteoporotikus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon*. Ca és Csont. 2000. 3(3):111–117.
10. Tóth E, Mészáros Sz., Csupor E., Ferenc V., Vargha P., Horváth Cs. *Az idiopathiás férfi osteoporosis kalcitoninkezelése*. Ca és Csont. 2002. 5(51):18.