

Prof. Dr. Szekanez Zoltán

A csonttritkulás felismerésének, megelőzésének és kezelésének elvei: a csontépítés és -bontás egyensúlyának fenntartása

Összefoglaló

Az osteoporosis (OP) népbetegség, amely komoly terhet ró mind az egyénre, mind a társadalomra. Ezért a korai felismerés, a hatékony megelőzés és kezelés elengedhetetlen. A diagnosztikában az osteodenzitometria mellett hatékony laboratóriumi markerek is rendelkezésre állnak. A megelőzés része a mozgásterápia, a napfény és a megfelelő diéta, különös tekintettel az elégséges kalcium- és D-vitamin-bevitelre. Utóbbiak egyben a „bázisterápiát” is jelentik, mert a leghatékonyabb reszorpciógátlók sem hatnak megfelelően kalcium és D-vitamin hiányában. Számos hatékony reszorpciógátló (biszfosfonátok, női hormonok, raloxifen) és csontépítő szer (teriparatid) mellett igen jól alkalmazható a kettős hatású, a csontturnover egyensúlyát biztosító, valamint a törési rizikót csökkentő stroncium-ranelát.

Bevezetés

Az osteoporosis (OP, csonttritkulás) a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységre vezet. Legtöbbször involúciós (postmenopausalis és senilis) csonttritkulással találkozunk, továbbá másodlagos osteoporosisokkal, amelyeket más betegségek (pl. rheumatoid arthritis, hyperthyreosis, vese- és májelégtelenség) vagy bizonyos gyógyszerek okoznak. Az OP a metabolikus osteopathiák egyik formája. Utóbbiak közé tartozik többek között, az osteomalacia és a hyperparathyreosis. Fontos, hogy az OP-t ezen egyéb kórállapotoktól elkülönítsük.

Prof. Dr. Szekanez Zoltán
Debreceni Egyetem Orvos- és
Egészségtudományi Centrum
Reumatológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyterdei krt 98.

Az OP komoly terhet ró mind az egyénre, mind a társadalomra. Primer vagy szekunder OP a népesség 8-10%-ában alakul ki. A törések, majd az ennek következtében kialakuló rokkantság és munkaképesség-csökkenés komoly anyagi terhet is jelent. Európában évente közel 3 millió OP talaján kialakult csonttörés következik be, ezek ellátási költsége évente 30-40 milliárd Euro. Hazánkban évi 100 ezer csonttörés történik osteoporosis miatt. Ráadásul idősekben a (combnyak)törés következtében olyan súlyos szövődmények (pl. pneumonia, thrombosis, tüdőembólia) alakulhatnak ki, amely fokozott halálvesztékhez is vezethetnek. Ezért nagyon fontos a korai diagnosztika, az élethosszig tartó másodlagos megelőzés, valamint a korai, aktív kezelés.

Az osteoporosis felismerése

Minden páciensnél már az anamnézis és az életmód feltérképezése kapcsán ki kell derítenünk a legfontosabb rizikófaktorokat. A csonttritkulás kockázatát növeli az életkor, a női nem, a hypogonadizmusok, a kis testtömeg, a pozitív családi anamnézis, a korábbi nem traumás csonttörés, a szteroidhormonok és a pajzsmirigyhormonok fokozott hatása, az immobilizáció, az elesés fokozott kockázatával járó állapotok, a rheumatoid arthritis, a krónikus máj- és vesebetegségek, a dohányzás és az alkoholfogyasztás.

A már kifejtett betegség felismerésére az *osteodenzitometria* (ODM) a legalkalmasabb. Ez általában OP centrumok laboratóriumában történik. Ha az ún. T-score $-2,5$ alatt van, akkor további labor- és röntgenvizsgálatok szükségesek a pontos diagnózishoz és az esetleges egyéb osteopathiák elkülönítéséhez. ODM tekintetében elsősorban a *kétfotonos abszorpciometria* (DEXA) javasolt, de a törési rizikó felmérésére a kvantitatív

ultrahangos módszerek is megfelelőek. (A gyógyszerfelírás szempontjából csak az axialis vagy perifériás DEXA eredménye irányadó.) DEXA során javasolt mérési hely az ágyéki gerinc és a csípőcsont (axialis DEXA), esetleg – axialis készülék hiányában – az alkar is (perifériás DEXA). Ultrahanggal a sarokcsont vagy a kézujjak mérendőek. Értékelés a T-score alapján: -1 felett normális, $-2,5$ alatt kóros, a kettő közötti átmeneti zóna (osteopenia), amely további vizsgálatokat igényel. Általában fiatal- vagy középkorú, panaszmentes egyéneken nem végzünk ODM vizsgálatot. A vizsgálat fontosabb javallatai a 65 év feletti életkor, az OP-os törés rizikófaktorai (lásd fent), a röntgenvizsgálattal felismert csigolyadeformitás. Csonttritkulás-ellenes (anti-OP) gyógyszeres kezelés indítása előtt minden esetben indokolt a vizsgálat végzése.

Fontos, hogy a mérés centrumban, megfelelően standardizált készüléken történjen. Kezelés mellett - a jelenlegi szabályozásnak megfelelően - a DEXA egy-két évente ismétlendő. Újabb, még nem elterjedt vizsgálat az ágyéki csigolyák kvantitatív komputertomográfiája (QCT), amely volumetriás csonttömeg mérést tesz lehetővé, a gyorsabban átépülő trabecularis állomány pedig a corticalistól elkülönítve vizsgálható.

Fontos, hogy a DEXA önmagában nem elegendő, így a thoracolumbalis (Th-L) gerinc, valamint a medencecsont *röntgenvizsgálata* is fontos. Ennek célja a különféle osteopathiák elkülönítése, valamint az OP kapcsán kialakult törések (csigolyakompreszió) felismerése, lehetőleg morfológiával együtt. Anti-OP gyógyszeres kezelés elkezdése előtt a gerincfelvétel mindenképpen indokolt, kezelés közben pedig háromévente ismétlendő. Differenciáldiagnosztikai probléma esetén, pl. csonttumороk, gyulladás, infektív góccok elkülönítésére a CT, MRI vagy csontscintigraphia is szükségessé válhat.

Ami a *laborvizsgálatokat* illeti, az első kivizsgálás során minden esetben elvégzendő a vérből a kalcium (összes és ionizált is!), foszfát, alkalis foszfatáz (ALP), parathormon (PTH), 25(OH)D vitamin, TSH mérése, valamint a vizeletkalcium-ürítés meghatározása. Lehetőleg a csontturnover markerei is mérendők (reszorpció – kollagén keresztkötés, formáció – oszteokalcin, csontspecifikus alkalis foszfatáz vagy P1NP). Nem rutinszerűen, de differenciáldiagnosztikai probléma esetén (szekunder OP endokrin kórkép, RA esetén) ugyancsak szóba jön a szérum FSH, LH, tesztoszteron, dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) illetve reumatoid faktor (RF) mérése is.

A fenti vizsgálatokkal eléggé pontos *törési rizikóbecslés* végezhető. Egnél több validált rizikófaktor jelenléte vagy -2,5 SD alatti DEXA, vagy -3,0 alatti kvantitatív ultrahangos T-score fokozott törési kockázatot jelent. A tízéves abszolút törési valószínűség az egyes beteg esetében is meghatározható (FRAX protokoll; kiszámítása a www.shef.ac.uk/frax honlapon), a klinikai rizikófaktorok elemzése és a denzitometria eredménye alapján. A WHO ajánlása szerint a kezelés javallatát ennek alapján célszerű felállítani.

Alapvető kérdés, hogy érdemes-e OP gyanúja esetén *szűrővizsgálatot* végezni? Viszonylag olcsó, érzékeny és biztonságos módszer erre az ODM, akár DEXA akár ultrahangos módszerrel. A korábban említett szempontokat és a publikált költség-haszon elemzéseket figyelembe véve az *OP lakossági szintű szűrése nem javasolható*. Nemzetközi ajánlásokat követve 65 éves kor felett minden nőnél, 70 éves kor felett pedig minden férfinél indokolt az ODM elvégzése. Az 50–65 éves korúak szűrése akkor ígér jelentős találati valószínűséget, ha legalább egy jelen van a bizonyított, fent felsorolt rizikótegyezők közül.

Az életkorral járó osteoporosisok kezelése

Gyógyszeres kezelés és megelőzés

Az OP kezelésében alkalmazott gyógyszercsoportokat az 1. táblázat szemlélteti.

A megfelelő *kalciumbevitel*, a *D-vitamin-ellátottság* és a fizikai aktivitás biztosítása az OP „bázisterápiája”. (Az aktivitást lásd később.) A kalcium- és D vitamin pótlás részben

diéta révén, részben gyógyszeresen végezhető. Ennek aránya az egyén életmódi sajátosságaitól (tejtér-mék-fogyasztás, aktivitás, napozás) függ. A javasolt napi kalciumbevitel gyermekkorban (különösen serdülőkorban) 1500 mg; nőknél premenopauzában 1000 mg; várandósság esetén és posztmenopauzában 1500 mg; férfiaknál 1200 mg. A javasolt napi D3-vitamin-bevitel nőknél premenopauzában 400 NE (10 µg)/nap; várandósság alatt 400 NE (10 µg)/nap; posztmenopauzában 800 NE (20 mg)/nap; férfiaknál (50 év felett) 800 NE (20 µg)/nap. Az aktív D-vitaminok kivételével mindegyik OP gyógyszer kombinálandó kalciummal, elégtelen diétás kalciumbevitel esetén. Aktív D-vitamin-származékok (alfacalcidol, calcitriol) adása (0,25–1,0 µg naponta) javasolt idősebb, 65 év feletti, involúciós OP-ban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült, vagy akiknél a hagyományos D-vitamin-kezelés (600–1000 NE/nap) hatástalannak tűnik.

A reszorpció potens gátlói a *biszfoszfónátok*. Az orális biszfoszfónátok (alendronat: heti 70 mg, risedronat: heti 35 mg, ibandronat: havi 150 mg) elsővonalbeli készítményeknek számítanak a postmenopausalis OP megelőzésére és terápiájára. Emellett a biszfoszfónátok, nemtől függetlenül, hatékonyak a glükokortikoidok okozta OP megelőzésére és kezelésére is. A biszfoszfónátok csökkentik a vertebralis és non-vertebralis törések kockázatát is. A biszfoszfónátok hatását a D-vitaminok

1. táblázat

- az OP „bázisterápiája”
 - kalcium
 - D vitamin (D3 és aktív)
- antireszorptív (az osteoclast-funkciót gátló) szerek
 - biszfoszfónátok
 - SERM-ek (raloxifen)
 - Menopauzális hormonterápia (MHT; ösztrogének, gesztagének)
 - tibolon
 - Kalcitonin
- csontépítést (az osteoblastfunkciót) serkentő szerek
 - parathormon-származékok (teriparatid)
- kettős hatású szerek
 - stroncium-ranelát

Az osteoporosis kezelésében jelenleg alkalmazott gyógyszercsoportok

erősítik a biszfoszfónátok által esetlegesen indukált másodlagos hyperparathyreosis csökkentésén keresztül, ezért javasolt a kezelés kiegészítése D-vitaminnal. Ezt a kívánalmat különösen jól elégítik ki a kombinációs készítmények, amelyek egyúttal a beteg jobb együttműködését is segítik biztosítani. Újabban az intravénás biszfoszfónátkezelés jelent meg, amely háromhavonta (ibandronat) vagy évente (zoledronat) egy alkalommal adandó, szintén megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlás mellett.

Ugyancsak a csontreszorpciót gátolják a *szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok* (SERM). Közülük a raloxifen törzskönyvezett a postmenopausalis OP megelőzésére és kezelésére, biszfoszfónát kipróbálása után. Ez a szer hatékonyan csökkenti a csigolyatörés kockázatát. Extraoszeális hatásai miatt különösen előnyösen alkalmazható az emlőrák vonatkozásában veszélyeztetett népességben. *A tibolon* szintetikus szteroidmolekula; a szervezetben három aktív metabolit alakul, amelyeknek ösztrogén-, gesztagén-, valamint androgén-szerű hatásai vannak. Az emlőrák és stroke kockázatának fokozódását e szer esetében is leírták.

Amenopausalis hormonterápia (MHT) alkalmazását jelenleg, újabb adatok megismeréséig (emlőrák, cardiovascularis betegségek rizikóját fokozza!) OP-prevenció vagy -kezelés céljából, második vonalbeli kezelésként, csak a kockázat/haszon arány gondos mérlegelése után, a beteg teljes körű tájékoztatását követően, kifejezett posztmenopauzális tünetek fennállása esetén, a lehető legkisebb hatékony dózisban, legfeljebb öt évig javasoljuk.

A *kalcitonin* alkalmazása az utóbbi időben jelentősen háttérbe szorult. Elsősorban időskori OP-ban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek ellenjavallat vagy mellékhatás miatt nem adhatóak biszfoszfónátok, SERM-ek, stroncium vagy teriparatid. Fájdalomcsillapító hatása miatt alkalmazása hasznos lehet fájdalommal járó OP-ban, illetve kompressziós csigolyatörések akut fázisában.

Az utóbbi években a reszorpciógátlók mellett megjelent a csontépítést fokozó *teriparatid* is. Ez humán rekombináns PTH, amely súlyos (T-score kortól függően < -3,5 vagy -4), más szerekre refrakter, többszörös töréssel járó postmenopausalis OP kezelésére ajánlott.

A korábbiakban olyan szereket

ismertettünk röviden, amelyek vagy csak a csontreszorpciót gátolták, vagy csak a csontépítést fokozták. Fiziológiában azonban a csontátépülés (turnover) az építés és bontás folyamatos dinamikus egyensúlyán alapuló folyamat. A *stroncium-ranelát* olyan gyógyszer, amely egyrészt az osteoclastok proliferációjának, növekedésének és túlélésének gátlásán keresztül csökkenti a csontbontást; másrészt a pre-osteoblastok szaporodásán, az osteoblastok érésén keresztül fokozza a csontképzést. Ez a szer a RANKL/osteoprotegerin egyensúlyt, amely a turnover szempontjából alapvető, a csontképződés irányába tolja. A hatás különösen erősen jelentkezik a corticalis csont területén, amely mind a combcsontban, mind a csigolyákban komoly szerepet játszik a törékenység szempontjából. Mindez klinikailag is megnyilvánul, hiszen a stroncium-ranelát törést megelőző hatása a csigolyákon és a nem vertebralis régiókban a betegek széles körében igazolt. A szer három év alatt 41%-kal csökkentette az újabb csigolyatörést, és 31%-kal a nem vertebralis törések kockázatát. A törést megelőző hatás független a nemektől, életkortól, a korábbi törések számától és a csontturnover kezdeti szintjétől is. A hatás tartósan fennáll, e tekintetben 8 éves követés adatai is rendelkezésre állnak. A number needed-to-treat (NNT) értékek, vagyis az egy törés elkerüléséhez szükséges kezelt betegek száma alapján a stroncium-ranelát költség-hatékonyabb (NNT=9), mint a biszfoszfonátok (NNT=20). Hosszú távon a kezelés az életminőség értékelhető javulással jár. A stroncium-ranelát igen jól tolerálható, különös tekintettel a gastrointestinalis rendszer felső szakaszára, amely biszfoszfonáttal való kezelés során veszélyeztetett. Kisfokú kockázatfokozódás miatt, fokozott thromboemboliás rizikóval rendelkező betegek esetében a stroncium-ranelát adása mérlegelendő. A szert 60-65 éves kortól, biszfoszfonáttal való kezelés után javasolt alkalmazni, amikor a csontturnover már lelassult.

Életmódi és egyéb, nem gyógyszeres eljárások

Ebben a vonatkozásokban a megelőzés és kezelés nagy mértékben összemosódik.

Az életmód szempontjából különösen fontos az *eléséshez vezető tényezők* figyelembevétele (rossz látás, nyugtatók szedése, szédülés, csúszós

felületek, orthostaticus hypertonia stb.). A gyógyszeres kezelés során is szem előtt kell tartani az egyéb betegségeket (*komorbiditás*), illetve más gyógyszerekkel való interakciókat is.

A *napsütés* (UV-fény) kedvező hatása a D-vitamin-anyagcserére, a folyamatos kalcium- és D-vitamin-pótlás, a táplálkozás bizonyos elemei ugyanis egyrészt a terápia részei (például biszfoszfonátkezelés megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság nélkül eredménytelen), másrészt pedig szerepet játszanak a további csontvesztés megelőzésében is. A szabad levegőn tartózkodást illetően azonban tanácsos különbséget tenni fiatalok és idősök között. A szervezet D-vitamin-státuszát a napfény – UV-sugárzás – javítja, ehhez azonban az idősöknek az optimális hatás elérése érdekében hosszabb ideig kell a napon tartózkodni. Ismert azonban az is, hogy túlzott napfény-expozíció fokozza a rosszindulatú bőrdaganatok rizikóját. Mindent egybevetve, tavasztól őszi nap 5–15 perc természetes fényen tartózkodás minden korcsoportban elegendőnek látszik a megfelelő mennyiségű D-vitamin-előanyag képzéséhez.

A *diéta* tekintetében a tej, tejtermékek, káposzta, tofu jelent kiemelt kalciumforrást. Egy másik fontos szempont a foszfát pótlása. Egyes klinikai vizsgálatokban a foszfát bevétele előnyösnek bizonyult, de a normális, kiegyensúlyozott diéta általában nem okoz foszfáthiányt, így megfelelő táplálkozás mellett a külön foszfát-pótlásnak nincs értelme. Egy további szempont a táplálék pH-jának kérdése. A legtöbb diéta a szervezet vegyhatását a neutrális felől kissé a savas irányba tolja. Ennek megfelelően a bázikus sók lassan távoznak a szervezetből, aminek következtében a csúcs-csonttömeg csökkenhet, és a csontvesztés fokozódhat. Mindez a savas táplálékok arányának kismértékű csökkentése, illetve a fokozott tejfogyasztás révén korrigálható.

A *mozgásterápia*, gyógytorna folyamatos végzését követően már néhány hét elteltével javul az egészségi állapot szubjektív megítélése, valamint a beteg életminősége. A torna végzésekor az alkalmazott fájdalomcsillapítók adagja csökkenthető, mivel a fájdalom enyhül, sőt a csonttörés kialakulásának kockázata is mérséklődik. Mind a csoportos, mind az egyéni tornagyakorlatok javítják a fizikai teljesítőképességet. A gyógytorna természetesen a csontrendszer

erősítése, valamint a neuromuscularis működés javítása révén fejti ki közvetlen hatását. A csontképzés szempontjából a csontrendszerre fizikai terhet jelentő mozgásformák (kocogás, futás, tenisz stb.) előnyösek. Időskorban legalább napi félóra séta feltétlenül ajánlott.

Ajánlott terápiás algoritmus

A megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság az OP-kezelés alapja. Hatvanöt év feletti, csökkent vesefunkciójú betegek számára az aktív D-vitamin származékok előnyt jelenthetnek. Az antireszorptív kezelés első vonalában a biszfoszfonátok állnak. A korai menopauza idején, főként, ha a menopauza-szindróma tünetei jelen vannak, MHT vagy tibolon ajánlott, de legfeljebb öt évig. A menopauzával összefüggő tünetek elmúltával – különösen, ha a vertebralis OP dominál –, második vonalban raloxifen adható. Súlyos, többszörös töréssel járó OP esetén a teriparatid alkalmazása megfontolható. Összességében alacsony turnoverú OP-ban (pl. senilis OP), ahol a csontbontás és -építés „finomhangolására” van szükség, különösen idősebb korban (60-65 év) a stroncium-ranelát kiváló alternatíva lehet, amely a vertebralis és non-vertebralis törések kockázatát is megfelelően csökkenti.

Az anti-osteoporoticus kezelés monitorozása

Rövid távon, antireszorptív szerek esetén a kollagén keresztlinkcsökkenése, formációfokozó szereknél pedig a P1NP növekedése utal a várható hatékonyságra. Középtávon nem csökkenő vagy növekvő csontdenzitás igazolja a várt hatásosságot. Hosszú távon a törékenység követe-se a csigolyákon speciálisan morfo-metriával történhet.

Irodalomjegyzék:

1. Horváth Cs és a MOOT vezetősége: Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése. Szakmai ajánlás. *Calcium és Csont* 2008; 11, 4-56.
2. Lakatos P, Takács I (szerk.): *Metabolikus csontbetegségek*. Medintel, Budapest, 2006.
3. Poór Gy. *Osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek a klinikai gyakorlatban*. Medicina, Budapest, 2010.
4. Szekanez Z (szerk) *Reumatológiai gyógyszeres terápia*. Medicina, Budapest, 2009.
5. Deeks ED, Dhillon S. *Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis*. *Drugs* 2010; 70: 733-759. Összefoglalás