

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A korral járó osteoporosisok gyógyszeres kezelésére

*Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és a
Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság*

I. Alapvető megfontolások

1. A főbb ajánlások összefoglalása

1.1. Diagnosztika

A rendelkezésre álló adatok szerint osteoporosis szűréseket 65 éves kor alatt nem célszerű végezni az alacsony hatékonyság miatt. **(A)**

1.2. Terápia monitorozása

A D vitamin kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dóziszváltáskor) ellenőrizendő a szérum kalcium és a vizelet kalcium ürítés. **(D)**

A HPK megkezdésékor denzitometria, majd évente rendszeresen nőgyógyászati, laboratóriumi vizsgálat, 2 évente mammográfia szükséges. **(A)**

1.3. Terápia

Célzott, speciálisan megtervezett testedzési programokkal csökkenthető a csontvesztés mértéke és a csonttörés kockázata. **(B)**

A megfelelő kalcium bevitel, D vitamin ellátottság és fizikai aktivitás biztosítása az osteoporosis bázisterápiája. **(A)**

A javasolt napi kalcium bevitel:

gyermekkorban (különösen serdülőkorban) 1500 mg	(B)
nőkben premenopausában 1000 mg	(A)
terhesség esetén 1500 mg	(A)
nőkben postmenopausában 1500 mg	(A)
férfiakban 1200 mg	(C)

A javasolt napi D3 vitamin bevitel:

nőkben premenopausában 400 IU (10 µg)/ nap	(D)
terhesség esetén 400 IU (10 µg)/ nap	(D)
nőkben postmenopausában 800 IU (20 µg)/ nap	(A)
férfiakban 50 év felett 800 IU (20 µg)/ nap	(A)

Az aktív D vitaminok kivételével mindegyik osteoporosis gyógyszeres kezelés kombinálandó kalciummal elégtelen diétás kalcium bevitel esetén. **(A)**

Aktív D vitamin származékok adása (0.25-1.0 µg naponta) javasolt idősebb, 65 év feletti involúciós osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérum kreatinin: nők>150 µmol/l; férfiak>200 µmol/l) vagy akiknél a hagyományos D vitamin kezelés (600-1000 IU/nap) hatástalannak tűnik. **(C)**

Hormonpótló kezelés

Jelenleg, újabb adatok megismeréséig a hormonpótló kezelést osteoporosis prevenció vagy kezelés céljából második vonalbeli kezelésként, csak a kockázat/haszon arány gondos

mérlegelése után, a beteg teljeskörű tájékoztatását követően, kifejezett postmenopausalis tünetek fennállása esetén, a lehető legkisebb dózisban s maximum 5 évig javasolhatjuk. (A)

Biszfoszfonátok

A biszfoszfonátok (alendronát - heti 70 mg, rizedronát - heti 35 mg, ibandronát) elsővonalbeli készítményeknek számítanak a postmenopausalis osteoporosis

megelőzésére

(A)

és terápiájára.

(A)

Egyre több adat szól amellett, hogy a biszfoszfonátok hatékonyak a glükokortikoidok okozta osteoporosis megelőzésére és kezelésére is. (A)

Jelen pillanatban ez a gyógyszercsoport (alendronát és risedronát) az egyetlen, amely ebben az indikációban hivatalosan is regisztrált a világon, így hazánkban is.

A biszfoszfonátok hatását a D vitaminok erősítik a biszfoszfonátok által esetlegesen indukált szekunder hyperparathyreosis csökkentésén keresztül, ezért javasolt a kezelés kiegészítése D vitaminnal (A)

SERM

A raloxifen szintén elsővonalbeli osteoporosis gyógyszer postmenopausas osteoporosis megelőzésére és kezelésére. (A)

PTH

A humán rekombináns PTH (hPTH) a súlyos postmenopausas osteoporosis első vonalbeli terápiája lesz. (A)

A hPTH ugyancsak elsővonalbeli szerként jöhet szóba tartós szteroid kezelésben részesülő betegeknél (D)

A **kalcitonin** elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, ill. SERM-ek kontraindikáció vagy mellékhatás miatt nem adhatók. (B)

Alkalmazása hasznos lehet krónikus fájdalommal járó osteoporosisban illetve kompressziós csigolyatörések akut fázisában. (A)

III. Kezelés

1. Kit kezeljünk?

A MOOT ajánlásának a középpontjában 2005-ben is a költséghatékonyság áll. Ennek lényege, hogy a nagy rizikójú betegeket célozzuk meg a kezeléssel. Valamelyest javult a már osteoporotikus törést (elsősorban combnyaktörést) szenvedett betegek kezelése, azaz egyre nagyobb számban kerülnek osteoporosis centrumokba, azonban a döntő többség még mindig osteoporosis kezelés nélkül marad a törések ellátása után is. Kevés figyelmet kapnak az idős betegek és a férfi osteoporotikusok is.

A rendelkezésre álló adatok szerint osteoporosis szűréseket 65 éves kor alatt nem célszerű végezni az alacsony hatékonyság miatt. A törési rizikó szempontjából kiemelten fontosnak tartjuk a *csökkent BMD* (bármely mérési helyen -2.5 t-score alatt van) mellett az *alacsony testsúlyt*, a *korábbi osteoporotikus törést*, az *életkort*, a *magas szérum (vizelet) kollagén keresztkötés koncentrációt*, a *kortikoszteroid terápiát*, illetve a tartós *immobilizációt*. Ezen kockázati tényezők közül egy vagy több jelenlétekor várható a legnagyobb eredmény a kezeléstől. Nagyon fontos figyelembe venni az eséshez vezető rizikó tényezőket (rossz visus, nyugtatók szedése, szédülés, csúszós felületek, stb.), ezek ugyanis módosíthatják a

kezelés hatékonyságát. Felhívjuk a figyelmet arra a megerősített adatra, amely szerint a combnyaktörötték felének *nem* csökkent a BMD-je, és a fokozott esési rizikó áll a törések hátterében. Végezetül, a terápiás döntés meghozatalakor szem előtt kell tartani az egyéb betegségeket, illetve az egyéb szedett gyógyszerekből származó interakciókat is.

A magas rizikójú betegcsoportok keresése mellett az osteoporosis népegészségügyi szintű kezelése szintén költséghatékony lehet. A megfelelő kalcium bevitel, D vitamin ellátottság és fizikai aktivitás biztosítása az osteoporosis bázisterápiája. A Magyarországon igen széleskörű D vitaminhiány megszüntetése népegészségügyi feladat, megoldása jelentős előrelépés lenne az életminőség javítása útján. Ezért a MOOT továbbra is támogatja a – főleg téli – kiegészítő D vitamin kezelés terjedését, illetve az élelmiszerek D vitaminnal és kalciummal történő fortifikációját.

2. Az osteoporosisok gyógyszeres kezelése

2.1. Kalcium

A megfelelő kalcium bevitel elengedhetetlenül fontos a normális növekedéshez, azaz a maximális csúcs csonttömeg kialakulásához, valamint a felnőttkori csontanyagcsere egyensúlyának fenntartásához. Magyarországon 400-600 mg közötti egy felnőtt személy átlagos napi kalcium fogyasztása.

A javasolt napi kalcium bevitel:

- gyermekkorban (különösen serdülőkorban) 1500 mg
- nőkben premenopausában 1000 mg
- terhesség esetén 1500 mg
- nőkben postmenopausában 1500 mg
- férfiakban 1200 mg

A kalcium bevitel további fokozása káros következményekkel járhat: napi 2000 mg felett *fokozódik* a törések gyakorisága, férfiak esetében 1300-1500 mg felett fokozódik a prostata carcinoma incidenciája.

Célszerű az ajánlott mennyiségeket étel formájában elfogyasztani. Ezért a MOOT kívánatosnak tartja és támogatja a tej és tejtermékek, illetve a kalciumban dúsított ételek, illetve ásványvizek fogyasztásának növekedését a jelenlegihez képest.

Amennyiben természetes formában nem elégséges a kalcium bevitel, azt gyógyszeresen kell kiegészíteni az ajánlott mennyiségre. Ennek során előnyben kell részesíteni a kalcium citrátot, amely már hazánkban is elérhető. A citrát só előnye a pH-független felszívódás, a nagyobb biohasznosulás, a gastrointestinalis mellékhatások hiánya, illetve a citrát vizelettel történő ürülése során a kalcium vesekővesség elleni védelem. A kalciumnak fontos szerepe van az osteoporosis megelőzésében, a csonttömegre gyakorolt hatása pozitív, azonban a kezelésére önmagában nem elégséges. Az aktív D vitaminok kivételével mindegyik osteoporosis gyógyszeres kezelés kombinálandó kalciummal elégtelen diétás kalcium bevitel esetén.

2.2. D vitaminok

A 60-65 év felettek D vitaminhiánya továbbra is a világ országainak, így Magyarországnak is az egyik legfontosabb egészségügyi problémája. Hazánkban a 60 év felettek 1/3-a D vitaminhiányos. A D vitaminhiány általában kétszer annyi idősök otthonában élőkben, illetőleg tartósan lakásban tartózkodók körében, mint a korban azonos, de egyébként mobilis populációban. A D vitaminhiány felszámolásában a hazai osteológiai hálózatnak is központi szerepet kell vállalnia.

A D vitaminhiány mérsékelt esetben csonttritkulást okozhat, kifejezett esetben osteomalaciához vezet. Amennyiben a szérum 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.

Gyakran előfordul, hogy csökkent csontsűrűséget és magas csonttörési arányt találtunk D vitaminhiányos állapotokban, azonban ezekben az esetekben nem mindig emelkedett a szérum PTH. Erre a jelenségre magyarázatul szolgálhat az, hogy az immobilizált, illetőleg keveset mozgó betegek esetében az immobilizáció következtében kalcium áramlik ki a csontból, amely szupprimálja a PTH szekréciót és ezen keresztül az 1,25-dihidroxi D vitamin képzést.

Az idős osteoporotikus és combnyaktörést szenvedett betegek kb. 50%-ában mutatható ki D vitaminhiány okozta szekunder hyperparathyreosis. Szintén szekunder hyperparathyreosis mutatható ki különböző malabszorpciós szindrómákban, illetőleg antiepileptikus gyógyszerek szedése következtében, valamint poszttranszplantációs betegekben. Az ilyen esetekben prevenció céljára 600-800 IU D vitamint kell alkalmazni naponta. Osteoporosis kezelésére napi 800-1000 IU javasolt. Másik lehetőség, hogy egy adagban kb. 50-100 ezer egységben 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 vitaminnal történő kezelés során a BMD jelentősen nem emelkedik. Elképzelhető, hogy a csonttörésekben mutatkozó csökkenés részben csontthatás, részben pedig a D vitamin izomrendszerre kifejtett pozitív hatásának az eredménye. Úgy tűnik, a D vitamin terápiás hatékonyságában a D vitamin receptoroknak, ill. azok polimorfizmusának is jelentősége lehet.

A D vitamin kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dózisváltáskor) ellenőrizendő a szérum kalcium és a vizelet kalcium ürítés.

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 (szérum kreatinin: nők >150 $\mu\text{mol/l}$; férfiak >200 $\mu\text{mol/l}$) 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.

Az aktív D vitaminok javasolt adagja 0.25-1.0 μg naponta. A kezelés monitorozása a hagyományos D vitamin kezeléssel megegyező módon történik. Kalcium veseköves betegeknél D vitamin csak alapos megfontolás után adható.

2.3. Menopauzás hormonpótló kezelés

2.3.1. Ösztrogének, progesztagének

A menopauzás hormonpótló kezelés (HPK) megítélésében jelentős változás történt az elmúlt év során, ezért ezt a témát részletesebben tárgyaljuk.

Korábban, a myocardialis infarctuson már átesetteket vizsgálva a Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) azt találta, hogy átlagosan 4.1 év követési idő alatt nem volt különbség a kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban a HPK-val kezelték és nem kezelték között. Sőt, az első év után a kardiovaszkuláris események száma 52%-kal nagyobb volt a HPK csoportban, mint a placeboval kezelték körében. Az újabb, Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) tanulmány, amely az első randomizált, angiográfiával ellenőrzött szekunder prevenciós vizsgálat volt, hasonló eredményre jutott.

A Women's Health Initiative (WHI) keretében végzett multicentrikus vizsgálat azt találta, hogy a konjugált ösztrogén - MPA 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 vizsgálatot eredetileg 2005-ben fejezték volna be, de ezen statisztikai adatok birtokában, átlag 5,2 kezelési év után a kombinált ösztrogén - MPA csoportnál a vizsgálatot felfüggesztették. Az így kezelt páciensek értelemszerűen azok, akik intakt uterus-szal rendelkeztek. Az MPA alkalmazásának célja a méhnyálkahártya - endometrium - protekció volt.

A WHI vizsgálat azoknál, akiknél korábban hysterectómia történt vagy nem kívántak gestagént szedni, folytatódott, majd 2004. márciusában azt is leállították a stroke-ok számának növekedése miatt, és a részletes eredményeket 2004 májusában publikálták. E szerint a konjugált ösztrogén monoterápia 5 éves alkalmazása a vizsgált 60 év feletti, átlagpopulációnál nagyobb testtömegű populációban sem mutatott a kontrolltól szignifikánsan eltérő emlő és kardiovaszkuláris kockázat növekedést, miközben egyértelmű pozitív csont effektus bizonyítható. A colorectális cc. vonatkozásában csak az idős csoportban észleltek protektív hatást.

A WHI vizsgálat, amely egyértelműen bizonyította, hogy a konjugált ösztrogén - MPA kezelés az emlő karcinóma incidenciájának növekedésével jár, számos kérdést vetett fel a HPK klinikai gyakorlatában. Az a tény, hogy a konjugált ösztrogén monoterápiában részesülő csoport hasonló expozíciós idő után különbözött a szisztémás hatású MPA-val is kezelt populációtól, megengedi azt a feltételezést, hogy az alkalmazott gesztagén szerepet játszik az emlő tumorok gyakoriságának emelkedésében. Az Európában használatos 17-béta-ösztradiol - noretiszteron acetát (NETA) kombinációval kapcsolatban hasonló méretű megtervezett vizsgálatot nem ismerünk, csupán kisebb csoportokra vonatkozó klinikai megfigyelések kerültek közlésre. Megengedhető az a feltételezés, hogy hormon és nem készítmény specifikus hatásokról van szó, így a klinikai következtetések általánosíthatóak. Megjegyzendő még, hogy az ESPIRIT vizsgálat 2 mg 17-béta-ösztradiol 2 éves alkalmazása mellett sem hátrányt, sem előnyt nem talált kardiovaszkuláris szempontból.

Nem elhanyagolható az sem, hogy a korábban már ismert HERS vizsgálat utánkövetése is a fentiekhez hasonló negatív eredményt adott. Ez is azonban konjugált ösztrogénnel és MPA-val történt. Szintén fontos szempont, hogy 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 csonttritkulás 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-e fiatalabb nőkön.

A jövőben tisztázandó tehát, hogy az ösztrogén, illetve a gesztagén milyensége, az alkalmazott dózis, a bevitel technikája, az életkor mennyiben befolyásolná az említett vizsgálatokban kapott eredményeket. A 2003 augusztusában megjelent „Million Women Study” (több, mint 1 millió nő részvételével!) eredményei alapján úgy tűnik, hogy az ösztrogének típusa és adagolási módja, valamint a gesztagének típusa nem befolyásolja jelentősen az emlőrákra gyakorolt előnytelen hatást. A rizikófokozódás a kombinált ösztrogén/gesztagén kezelés esetén nagyobb volt, mint a csak ösztrogén monoterápiában

részesülőknel. A HPK-t korábban kapók, de aztán elhagyók emlőrák rizikója nem volt fokozott.

Nem egyértelmű az emlő, az ovarium és az uterus carcinoma túlélőinek osteoporosis kezelés céljából adott HPK megítélése sem. Adatok szólnak amellett, hogy a HPK fokozhatja a receptor pozitív tumor recidívák számát, más tanulmányok cáfolják ezt, ill. a receptor negatív esetekben előnyös hatásokat írnak le. A WHI vizsgálatból származó legújabb adatok szerint az ösztrogén/gesztagén kombinált kezelés fokozhatja az ovarium carcinoma morbiditási arányt, az endometrium rák esetén ez nem áll fenn.

A fenti kérdések eldöntéséig azonban javasolt a hormonpótlást kontrollált ideig (max. 5 évig) és a lehető 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 anamnesztikusan ösztrogénfüggő alvadási zavar esetén a HPK elhagyandó. Elképzelhető, hogy a újabb eredmények tükrében az álláspontok változni fognak.

Az eddigi adatok alapján a MOOT nyomatékosan hangsúlyozza az orvosok felelősségét az adott beteg felvilágosítására, kivizsgálására, utánkövetésére és egyedi igényének megfelelő hormonpótlás lehetőségének megválasztására. A vizsgálatok üzenete nem a hormonpótló kezelés elvetését, hanem tudatos, célirányos alkalmazását kell, hogy eredményezze. A MOOT továbbra is figyelemmel kíséri a HPK-val kapcsolatosan megjelenő új adatokat, és ajánlásait ennek megfelelően fogja módosítani.

Gyakorlati megfontolások

Az újabb információk és az utóbbi időben terjedő kisdózisú HPK feltehetőleg pozitívan befolyásolja majd az alkalmazását. Lényegesnek tűnik, hogy a HPK során alkalmazott ösztrogén mennyisége és az expozíciós idő a lehető legkisebb – de még hatásos - legyen, különösen 65 év feletti páciensek esetében. Kíváncsún lenne az egyénre szabott HPK elterjedése. Amennyiben igaz, hogy a mellékhatások dóziszfüggőek, a kisebb ösztrogén mennyiségek használatával várható ezek előfordulásának csökkenése.

Önmagában ösztradiolt általában hysterectomizált nők kapnak, bár egyes államokban a rendszeres vaginális UH-gal kontrollált méh nyálkahártya mellett elfogadják azt intakt nem miómás uterus mellett is. Ciklikus, majd később folyamatos kombinált HPK javasolt korai menopauza, illetőleg perimenopauza majd menopauza esetén 3-5 évig, nem hysterectomizált nőkben. Tekintettel a WHI vizsgálat eredményeire, a szisztémás – esetleg pulzatil – ösztrogén kezelés mellé ajánlott a csak az endometriumot érintő – helyi vagy szelektív – gesztagén hatású eljárás alkalmazása.

A per os és a parenteralis adagolási formák egyenrangúak, bizonyos esetekben a transzdermális, nasalis esetleg hüvelyi adagolás előnyösebb lehet („first pass” effektus hiánya). A HPK szempontjából a konjugált ösztrogén egyenrangú terápiás lehetőség az ösztradiollal. Ösztradiolból az ajánlott napi dózis 1 mg, transzdermális tapasz esetén 25-50 ug, konjugált ösztrogén esetén 0.312-0.625 mg. Folyamatos additív kezeléskor pl. a medroxiprogesteron napi 2.5 mg-os adagban is hatékony, ciklikus HPK esetén 5-10 mg napi adása szükséges 12-14 napig. Noretiszteron acetatból napi 0.5-1.0 mg, didrogesteronból 5-10 mg az ajánlott dózis. Méhbe helyezett gesztagén forrás esetén, ennek töredéke is hatékony, a szisztémás hatások kockázata nélkül.

Az osteoporosis kezelésében a HPK kombinálása kalciummal és D vitaminnal fokozza annak hatását. A HPK megkezdésékor denzitometria, majd évente rendszeresen nőgyógyászati, laboratóriumi vizsgálat, 2 évente mammográfia szükséges.

2.3.2. Tibolon

A tibolon egy speciális szintetikus vegyület, amely a szervezetben 3 aktív metabolitná 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 THEBES és a LIBERATE 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.

2.4. Biszfoszfonátok

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. Mindezek alapján a töréscsökkentési 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 amellett, hogy a biszfoszfonátok hatékonyak a glükokortikoidok okozta osteoporosisban is. Jelen pillanatban ez a gyógyszer csoport (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 kórképben.

A klinikai vizsgálatok meta-analízise 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) ill. 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 risedronát olyan módon befolyásolja a csontanyagcserét, hogy a mineralizációt nem károsítják. Az alendronát 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 risedronát esetében pedig a heti 35 mg-os adagolást alkalmazzuk, amelynek segítségével a gastrontestinalis 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 összehasonlító adatot a kezelés alatti törési kockázatváltozás tekintetében. Ígéretesek az ibandronáttal szerzett eddigi tapasztalatok, amelyek azt mutatják, hogy napi, illetve intermittáló adagolásban adagolásban növeli a BMD-t és csökkenti a vertebrealis 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.

2.5. 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 combnyaktörések esetében nem rendelkezünk megbízható adattal, mivel a raloxifent vizsgáló MORE studyban nem volt beválasztási kritérium a csökkent csontsűrűség a combnyakon, valamint a betegek átlagéletkora is alacsonyabb volt. Ennek eredményeképpen a kontroll csoportban sem volt nagyszámú combnyaktörött, azaz a gyógyszer hatékonysága ebben a tekintetben a MORE vizsgálat alapján nem ítéltető meg. Habár a törési szempontból fokozott kockázatnak kitett súlyos korábbi csigolyafraktúrával bíró betegeken nem csak az újabb csigolya fraktúrák 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. Bár a vizsgálat elsődleges végpontja nem a csonttörések kockázatának elemzése volt, mégis gyűjtöttek ilyen adatokat is. A "time-to-first event" szerint elvégzett statisztikai analízis nem mutatott különbséget a non-vertebrális törési incidenciában a placebo és a raloxifen csoport között, sem az egész vizsgálati populációban, sem az alcsoportokban. A non-vertebrális fraktúrát elszenvedő betegek 20%-ának egynél több törése volt, ezért indokoltnak tartották a statisztikai elemzést elvégezni a "number of fractures/time in the study" elve alapján is. Ezek szerint a már a vizsgálat elején súlyos csigolyatöréssel rendelkező csoportban a raloxifen kezelés 34%-kal csökkentette a további törések előfordulását.

A raloxifen nem csökkenti a menopauza szindróma tüneteit, így annak kezelésére nem alkalmas. Mérsékelten 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 rizikófaktorozódást, 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.

2.6. Parathormon

A naponta alkalmazott humán rekombináns parathormon-(1-34 oligopeptid) (PTH) injekció növeli a csontképzést és a csontdenzitást, anélkül, hogy hypercalcaemiát, egyúttal jelentős töréskockázat csökkentő hatása van.

A Fracture Prevention Trial-ban (FPT) 1637 előzetes csigolyatörést szenvedett postmenopausas nő átlagosan 18 havi – napi 20 µg-os - kezelése során az új csigolyatörések relatív kockázata 65%-kal csökkent. A többszörös csigolyatörések kockázata 77%-kal, illetve a középsúlyos/súlyos csigolyatörések kockázata 90%-kal csökkent. A non-vertebrális törések incidenciája 53%-kal volt kevesebb a placebo csoporthoz képest. A PTH non-vertebrális töréscsökkentő hatása már 9-12 hónapos kezelés után nyilvánvalóvá vált. A PTH kezelés az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó hátfájdalom kockázatát is csökkentette. A vizsgálat során csigolyatörést elszenvedett nők körében a testmagasság csökkenés is szignifikánsan kisebb volt a PTH-val kezelt csoportokban. A napi 20 µg PTH kezelés a csigolya BMD-t 9%-kal, a combnyak BMD-t pedig 3%-kal növelte. A kezelés csak enyhe mellékhatásokat okozott (esetenként émelygés, fejfájás, szédülés, lábikragörcs).

Postmenopausalis osteoporosisban a teriparatide hatékonysága független az életkortól, a kiinduláskor mért BMD-től és a prevalens csigolyatörések számától. Életkortól, az osteoporosis súlyosságától és a prevalens csigolyatörések számától függetlenül a PTH növeli a csigolya BMD-t és szignifikánsan csökkenti az új csigolyatörések előfordulásának kockázatát. A töréscsökkentő hatékonyság a súlyos osteoporosisban szenvedő (alacsony BMD, több prevalens csigolyatörés), idős betegekben is változatlanul megtartott, ahol egyébként kezelés nélkül az új törés kockázata a legnagyobb. A rekombináns humán parathormon (1-34) mind a corticalis, mind a trabecularis csontállomány szerkezetét javítja. A hisztomorfometriás vizsgálatok szerint a kezelés szignifikánsan növelte a trabecularis csonttérfogatot, csökkentette a csontvelőűr térfogatot, és nem okozott osteomaláciát vagy fonatos csontképződést.

A PTH kezelés abbahagyása után is tartósan alacsony marad az új csigolyatörések kialakulásának kockázata postmenopausalis osteoporosisban. Az FPT vizsgálat 1262 nőbetege részt vett egy 18 hónapos utánkövetéses vizsgálatban. Annak ellenére, hogy az eredeti placebo csoport az utánkövetés időszakában nagyobb arányban részesült egyéb osteoporosis elleni kezelésben, a 18 hónapos utánkövetés során az újonnan bekövetkező csigolyatörések relatív kockázata 41%-kal az előzően 20 µg PTH-val kezelt csoportban. A közepes vagy súlyos csigolyatörések relatív kockázata 57%-kal csökkent az utánkövetés időszakában. A PTH kezelés csigolyatöréseket csökkentő hatása, tehát, tartósan fennmarad a kezelés felfüggesztését követő 18 hónap során is az egyébként nagy törési kockázatnak kitett súlyos osteoporosisban szenvedő nők esetében.

A PTH non-vertebrális töréscsökkentő és csigolya BMD növelő hatása a kezelést követő 31 hónap után is fennáll. A PTH kezelés befejezése utáni 31 hónapban, illetve az eredeti vizsgálat kezdetétől számított 50. hónap után 35%-kal kevesebb non-vertebrális törés fordult elő az eredetileg PTH-val kezelt csoportban.

A PTH és az alendronát kezelés hatékonyságát összehasonlítva a PTH a legtöbb anatómiai ponton jelentősebben növelte a csontdenzitást és szignifikánsan csökkentette a non-vertebrális törések előfordulását 14 hónap kezelés során. Úgy tűnik, hogy az alendronát előkezelés lassíthatja a PTH kezelés hatásának kialakulását, de némi időeltolódással az

ebben az esetben is megjelenik. Az együttes kezelés azonban kifejezetten rontja a PTH hatását, így az nem javasolt. Ugyanakkor, az eddigi eredmények arra utalnak, hogy 18 hónapos PTH kezelés után a megnövekedett csontsűrűséget a PTH után alkalmazott antireszorptív kezelés stabilizálhatja. Az elvégzett vizsgálatok alapján a PTH férfiakban is hatékonynak tűnik.

A PTH kezelés olyan súlyos osteoporotikus betegnek ajánlott legfeljebb 18 hónapra, akik korábbi antireszorptív kezelés mellett is többszörös csonttörést szenvedtek el.

2.7. Stroncium ranelát

A stroncium ranelát alkalmas a posztmenopauzás osteoporosis kezelése a csigolyatörések és a csípőtáji törések kockázatának csökkentése érdekében. Elősegíti a csontképződést; csökkenti a csontreszorpciót, mely folyamatok eredményeként a csontképződés irányába tolódik el a csontanyagcsere egyensúlya. A stroncium ranelát hatását klinikai vizsgálatokkal időskori posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegeken ellenőrizték, akik új törést szenvedtek (SOTI), vagy akiknél még nem következett be csigolyatörés (TROPOS). A SOTI vizsgálatban 1649, (az alacsony lumbális csigolya-BMD és korábban elszenvedett csigolyatörés alapján) bizonyított osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nő vett részt; átlagéletkoruk 70 év volt. A TROPOS vizsgálat 5091 résztvevője posztmenopauzás, átlagosan 77 éves, osteoporotikus nőbeteg volt (alacsony femurnyak BMD, ill. a betegek több mint fele elszenvedett már csigolyatörést).

A SOTI vizsgálat során a készítmény 3 év alatt 41%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát. A terápiás hatás már a kezelés első évétől kezdve szignifikáns mértékű volt. A TROPOS vizsgálat osteoporosisban szenvedő, törést még el nem szenvedett résztvevőin is bebizonyosodott, hogy a stroncium ranelát 39%-kal csökkenti az újabb csigolyatörések kockázatát.

A SOTI és a TROPOS vizsgálatokba bevonásukkor 80 évesnél idősebb betegek adatainak összevont elemzése során kiderült, hogy a stroncium ranelát kezelés 3 év alatt 32%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát. A SOTI és a TROPOS vizsgálatokban részt vett a kezelés elkezdésekor mért lumbális csigolya és/vagy femurnyak BMD érték alapján osteopeniás, azonban törést még el nem szenvedett, de legalább még egy, csonttörésre hajlamosító rizikófaktorral rendelkező betegek adatainak utólagos elemzése szerint a stroncium ranelát kezelés 3 év alatt 72%-kal mérsékelte az első csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát. Idős, súlyos osteoporotikus betegeken a stroncium ranelát 36%-kal csökkentette a csípőtáji törések számát.

Javasolt adag: naponta 1 tasak granulátum 1 pohár vízben feloldva. Célszerű este bevenni, bevételt követően a beteg akár le is pihenhet. A stroncium ranelát igen jól tolerálható különös tekintettel a gastrointestinalis traktus felső szakaszára. A stroncium raneláttal, illetve placebo-készítménnyel kezelteknél nem különbözött a mellékhatások összegezett gyakorisága; a reakciók többsége enyhe és múló jellegű volt.

A stroncium ranelát olyan időskori osteoporosisban szenvedő betegeknél javasolt, akiknek a csontsűrűsége jelentősen csökkent és a csonttörési rizikója fokozott.

2.8. Kalcitonin

A kalcitonin alkalmazása az utóbbi években némiképp visszaszorult. 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 injekciós alkalmazása a csonttöréshez - főként a csigolyák kompressziójához – társuló heveny fájdalom csillapításakor jön szóba, valamint adjuvánsként a hypercalcaemiás krízis kezelésében. Az orrnyálkahártya akut vagy krónikus betegségei is kényszeríthetnek az injekciós forma átmeneti használatára. Injekciós adagoláskor másnaponta 200-100 IU sc. javasolt 1 hónapig, majd 1 hónap szünet, azután kezdődik a ciklus ismét. Akut törések esetében naponta 200 IU sc. adása ajánlott néhány hétig.

A kalcitonin elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, ill. SERM-ek kontraindikáció 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.

2.9. Fluorid

Az osteoporosis fluorid kezelése nem tekinthető a mai rutin terápia részének. A nátriumfluorid ma teljes mértékben kontraindikált. Az újabb fluorid készítmények (lassan felszívódó fluoridok, valamint nátrium monofluorofoszfát) hatása továbbra sem meggyőző. Az eddigi tanulmányok metaanalízise is ezt támasztja alá. Alkalmazásuk minden más készítmény hatástalansága, illetve kontraindikációja esetén jön szóba.

2.10. Anabolikus androgének

Az anabolikus androgének közül elsősorban a norandrostenolon dekanoátot használtuk a múltban és használjuk egyes esetekben napjainkban is havi egyszeri 50 mg im. formában, bár ennek a készítménynek a használata háttérébe szorult az újabb gyógyszerek megjelenésével. Férfiak esetében, mint anabolikus androgén, mai napig is alkalmazható, különösen hypogonadismus következtében kialakult osteoporosisban. További előnye lehet atrophias izomzatú betegeken az anabolikus hatás, amely az izomtömeg növekedését eredményezi, és az elesés veszélyét, illetve eleséskor a csonttörési rizikót csökkentheti. Ugyanakkor, több vizsgálatban is felmerült az anabolikus androgének potenciális negatív hatása a kardiovaszkuláris rendszerre.

2.11. Egyéb kezelési megfontolások

A tiazidok továbbra sem tekintendők 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 antihypertenzív 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 felépülése, a sejtorganellumok transzportja, 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.

IV. Rehabilitáció

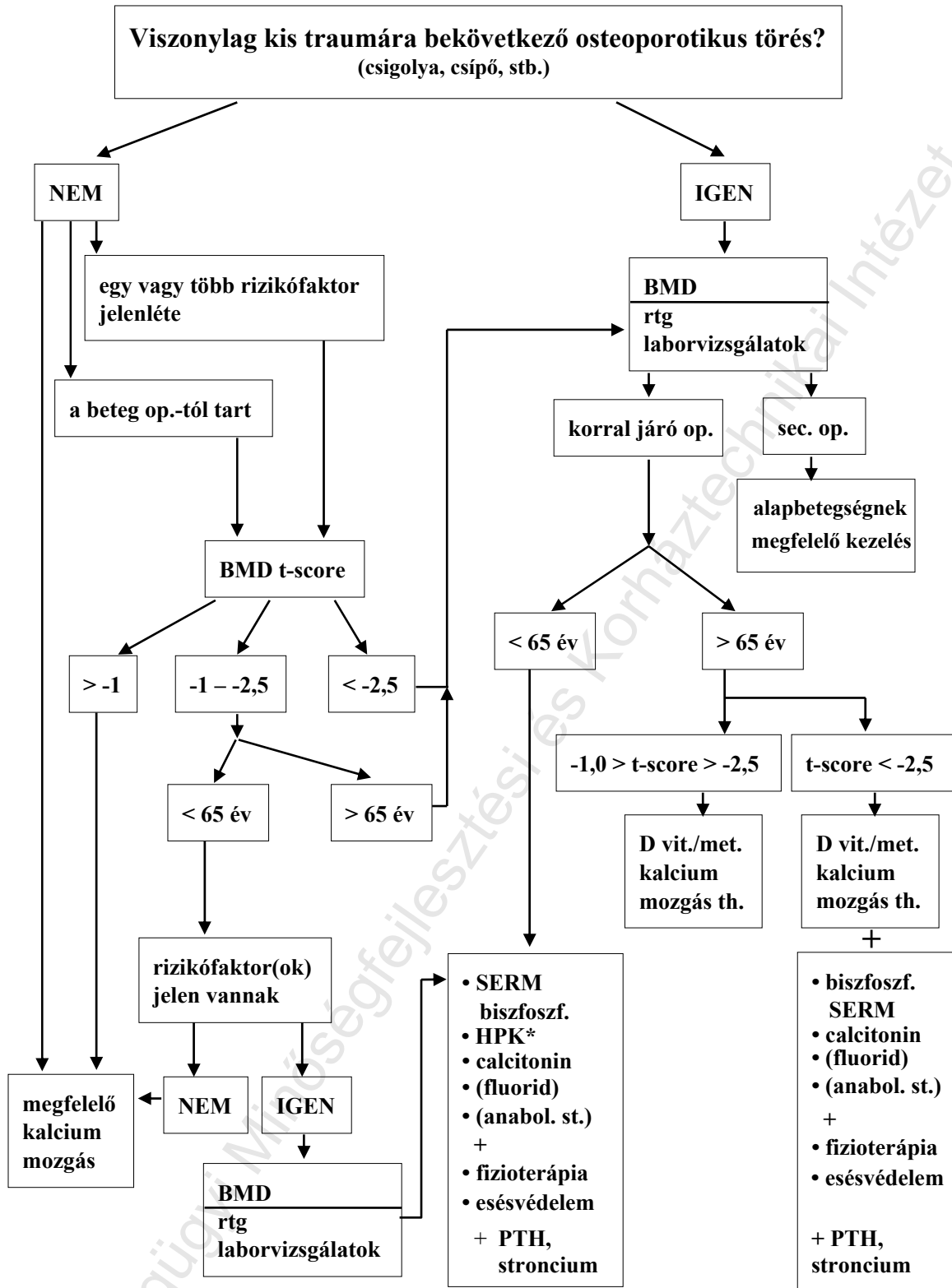
V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Delmas PD Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet. 2002; 359:2018-26.
2. Delmas PD, Calvo G, Boers M, Abadie E, Avouac B, Kahan A, Kaufman JM, Laslop A, Lekkerkerker JF, Nilsson P, Van Zwieten-Boot B, Kreutz G, Reginster JY; Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES) The use of placebo-controlled and non-inferiority trials for the evaluation of new drugs in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2002; 13:1-5.
3. Marcus R, Wong M, Heath H III, Stock JL Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis comparison of Study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocr Rev. 2002. 23:16-37.
4. Cranney A, Tugwell P, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. I. Systematic reviews of randomized trials in osteoporosis: introduction and methodology. Endocr Rev. 2002; 23:496-507.
5. Lakatos P, Horváth C, Marton I, Poór G, Holló I és a MOOT vezetősége: Ajánlás az életkorral járó osteoporosis gyógyszeres kezelésére 2005-ben. Ca és Csont 2004; 7:85-91.
6. Epstein S The roles of bone mineral density, bone turnover, and other properties in reducing fracture risk during antiresorptive therapy. Mayo Clin Proc. 2005; 80:379-88.

VII. Melléklet

Az osteoporosis vizsgálatának és kezelésének algoritmus



A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.