

AZ OSTEOPOROSIS FELISMERÉSE, MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE

• Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság •

I. A METABOLIKUS OSTEOPATHIÁK FOGALMA ÉS FŐBB FORMÁI

Az anyagcsere-csontbetegségek a csontrendszer szisztémás betegségei, amelyek hátterében kóros anyagcsere-folyamatok és/vagy a hormonrendszer betegségei állnak. A leggyakrabban osteoporosis, osteomalacia vagy hyperparathyreosis fordul elő.

Az osteoporosis (OP, csonttritkulás) a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhöz vezet. A porosisos csont már kis erőbehatástól is eltörhet. Legtöbbször involúciós (postmenopausás és senilis) osteoporosisal találkozunk, továbbá szekunder osteoporosisal, amelyeket más szervek betegsége vagy gyógyszer okoz.

Az osteomalacia (OM, csontlágyulás) a D-vitamin ossealis hatásának jelentős mértékű elégtelensége miatt kifejlődő generalizált, reverzibilis csontbetegség, amelyben a csont ásványi tömege csökken, a szerves állomány részaránya nő. A malaciás csont statikus terheléstől deformálódik, de törékenysége is fokozódhat. A kórkép gyermekkori formája a rachitis (angolkór). Alapja elsősorban a D-vitamin elégtelen fogyasztása, amelyet tovább ront a bőrben történő aktiválódás elmaradása (napfényhiányos életmód) és a renalis aktiválódás elmaradása (időskor vagy vesebetegség), míg speciális genetikus formái jóval ritkábbak. A D-vitamin enyhébb hiánya osteomaláciát még nem okoz, viszont nagy fokban hozzájárul az osteoporosisos kórfolyamat romlásához. A D- vitamin-hiánynak jelentős extraossealis következményei is vannak: egyes daganatok, autoimmun betegségek és szív-ér rendszeri betegségek gyakorisága és súlyossága megnő.

A hyperparathyreosis (HPT) a mellékpajzsmirigy túlműködése ezen mirigyek autonóm hiperfunkciója folytán (primer HPT), vagy a szérum kalciumszintet csökkentő más kórképek kompenzációjaként (szekunder HPT). Több, más szervben is jelentkező tünetei mellett a csontállomány diffúz és/vagy gócos, részben reverzibilis elvesztését okozza, ami a csontok fájdalmával, fokozott törékenységgel és hypercalcaemiával jár.

A metabolikus osteopathiák csoportjába számos további, nálunk ritka betegség is tartozik, mint pl. az osteogenesis imperfecta, a Paget-kór vagy az osteosclerosis.

II. A METABOLIKUS OSTEOPATHIÁK EGYÉNI ÉS TÁRSADALMI JELENTŐSÉGE

A FŐBB AJÁNLÁSOK ÖSSZEFOGLALÁSA (BIZONYÍTÉKOK SZINTJE)

A metabolikus osteopathiák és jelentőségük: Az ide sorolt legfontosabb népbetegségek: primer és szekunder osteoporosisok (a lakosság 8–10%-a), a D-vitamin-hiányos csontbetegség (50 éves kor feletti $>30\%$ -a) és a primer hyperparathyreosis (évi 2500 új eset). (A)

A metabolikus osteopathiák kezdetben panaszmentes kórfolyamatok, ami nem kedvez korai felismerésüknek, miközben a csontkárosodás progressziójával nő a mikroszkópos és makroszkópos törések előfordulásának valószínűsége. E kórképek klinikai jelentősége a csonttörésben rejlik. A mikrotörések következménye a fájdalom – a csigolyadeformitások a mozgásképesség romlásához, az önellátó képesség beszűküléséhez, az életminőség mérhető rosszabbodásához és a várható élettartam

rövidüléséhez vezetnek. A makroszkópos csonttörések mindezekén túl szövődeményekkel és fokozott mortalitással is járhatnak. Egyes kórformák más szerveken is okoznak tüneteket, pl. az osteomaláciát izomgyengeség, a primer hyperparathyreosis hypercalcaemia, vesekövesség és depresszió kíséri.

ELŐFORDULÁS

A metabolikus osteopathiák előfordulása népbetegség-gyakoriságú, a következményeik súlyosak, gyakran életveszélyesek. Az osteoporosis világszere 200 millió embert érint. Hazánkban 50 éves kor felett mintegy 600 000 nő és 300 000 férfi szenved osteoporosisban, ennél jóval több a D-vitamin-hiányos emberek száma és évente 2500 új hyperparathyreosisos beteg fordul elő. E kórképek ossealis következményei, a csonttörések, jelentősek. Az Európai Unióban 2000-ben az osteoporosisos törések számát 3,79 millióra becsülték, ebből 0,89 millió csípőtörés volt. Magyarországon évente kb. 30 000 csigolyatörést és legalább 50 000 egyéb típusos osteoporosisos csonttörést jelentenek, amely utóbbiban az 50 éves és idősebb korosztályban 12 000 csípőtáji, 37 000 csuklótáji és 12 000 proximalis felkartörés található.

MORTALITÁS, ÉLETMINŐSÉG

Nemzetközi szakirodalmi adatok szerint a csípőtáji törötték 20%-a a fraktúra utáni első évben meghal. A csigolyatörések jelentős része fokozatosan alakul ki és sokáig rejtve marad, csupán az esetek 10%-a (akut kompresszió) észlelik azonnal. Ugyanakkor a csigolyakompressziót elszenvedettek cardiovascularis halálózása kb. háromszorosa a populációénak. A törések jelentős életminőség-romláshoz vezetnek. A csípőtörötték mintegy fele élete végéig ellátási segítségre szorul, s csupán minden ötödik beteg gyógyul teljesen.

EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLTATÁSOK IGÉNYBEVÉTELE, KÖLTSÉGEK

Az Európai Unióban 1998-ban az osteoporosisos betegek ellátása 500 000 kórháziágy-napot jelentett, és ennek megkétszereződését prognosztizálták 2050-re (a felméréskor figyelembe vett tagországokkal számolva), és 2000-ben az osteoporosisos törések ellátásának direkt költségeit 32 billió euróra becsülték. A csonttritkulás betegségerlethe más kórformákkal történő összehasonlításban is jelentős. Az osteoporosis (illetve a következményes csonttörések) miatt igénybe vett kórházi ápolási napok száma éves szinten megelőzi a myocardialis infarktusz, stroke, emlőrák, krónikus obstruktív légúti betegségek eseteit. 1999-ben az USA-ban a csonttritkulás éves költsége 13,8 milliárd dollár volt, a krónikus szívelégtelenség 20,3 milliárd, az asthma bronchiale 7,5 milliárd.

Magyarországon az anyagcsere-csontbetegségek társadalmi és finansiális következményeit ma még csak részben lehet felmérni. A végtágtörések elsődleges traumatológiai ellátásának költsége – utókezelés nélkül is – 16 milliárd forint felett van évente, miközben a csigolyatörések hasonló adatát nem ismerjük. A munkaképesség-csökkenés leggyakoribb okai hazánkban a mozgásszervi betegségek, s köztük az osteoporosis és a következményes csonttörések részaránya igen jelentős, de pontosan nem meghatározott. Hiányosak az adatok az osteoporosisból eredő fájdalom miatt elvégzett ambuláns ellátási események számáról is a háziorvosi és különböző szakorvosi (reumatológiai) rendeléseken.

A társadalombiztosítás a metabolikus osteopathiák felismerésére évente 3–4 milliárd forintot, míg a kezelésre kb. 10 milliárd forintot költ, ez utóbbihoz a lakosság további kb. 2–4 milliárd forintot költ antiporoticus gyógyszerekre. A betegséggel összefüggő valódi társadalmi költségek számításakor azonban figyelembe kell venni a fájdalom és az osteoporosisos törések ellátása, szövődeményei, utókezelése költségeit is



(diagnosztika, gyógyszerek, kórházi és járóbeteg-ellátás, fizioterápia, gyógyfürdő, egészségügyi ellátásra utazás, a betegség miatt szükségessé vált lakásátalakítás, étrendi és mozgásterápiás kezelés). Számottevőek az ún. közvetett, a munkaképesség-csökkenésből származó költségek (betegállomány, rokkantnyugdíj, részmunkaidő) és az önellátás nehezítettségének terhei (otthoni szakápolás, ápolási otthonban elhelyezés, a páciens ellátó személy munkaidejének költségei) (Gulácsi L, Rutten F 2005).

Összefoglalva: A csonttrikulás egyértelműen jelentős problémát jelent a gazdaságilag fejlett és korszerű egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban is. Az egyre öregedő népesség és a megváltozott életkörülmények következményeként a metabolikus csontbetegségek száma a következő 50 évben megduplázódik. A kis traumára bekövetkező csonttörések, köztük elsősorban a csípőtáji és csigolyatörések számának drámai növekedése a XXI. század egészségügyének egyik legnagyobb kihívása lesz, amellyel minden kormányzatnak reálisan számolnia kell. A csontanyagcsere kórfolyamatainak megismerése, megelőzése és kezelése elsőrendű társadalmi érdek és feladat.

III. AZ OSTEOPOROSIS ÉS A KIS TRAUMÁS CSONTTÖRÉSEK PREVALENCIÁJA

A társadalom fokozatos elöregedése világszerte egyre nagyobb népegészségügyi problémát jelent. Az osteoporosis előfordulása az életkorral nő, ezért a társadalom korösszetétele meghatározó jelentőségű a betegség prevalenciája szempontjából. Európában 1990-ben 68 millió 65 év feletti ember élt, 2050-re 133 millióra becsülhető az idősek száma, Ázsiában 145 millióról 894 millióra fog emelkedni. Hazánkban száz évvel ezelőtt a születéskor várható átlagos élettartam 37 év volt, 2005-ben pedig 68,6 év férfiak és 76,9 év nők esetében. Noha az uniós átlaghoz képest (és ezen belül a Cseh és a Szlovák

Köztársasághoz, Lengyelországhoz képest) még mindig alacsonyabb ez a kor, az idősödő társadalom maga után vonja a népbetegségek számító csonttrikulás tömeges előfordulását. Az osteoporosis előfordulásának emelkedő tendenciája hátterében a medicina robbanásszerű fejlődése is áll, mivel az utóbbi évtizedekben regisztrált és széleskörűen alkalmazott korszerű és hatékony gyógyszerek egy része (kortikoszteroidok, pajzsmirigyhormonok, egyes antiepileptikumok és antikoagulánsok) mellékhatásként csontkárosító hatású is.

Az osteoporosis lehetséges klinikai következménye a csonttörés. Jellegetesek a csípőtáji, csigolyatest-, radius distalis vég- és proximális humerus végtörések, de egyéb lokalizációban is előfordulhatnak osteoporosisal összefüggő törések, és ezek (pl. mellkas- és medencetörések) egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az utóbbi évek közléseiben.

A csonttörések előfordulása földrajzi régióként jelentős eltéréseket mutat, Európán belül is nagyok a különbségek (észak-déli csökkenő tendencia), ennek megfelelően területenként, illetve országonként eltérő az 50 éves korban várható törési rizikó. A csípő, gerinc vagy alkar teljes hátralevő élettartamra vonatkozó törési kockázata az Egyesült Királyságban 50 éves korban 40% nőknél és 13% férfiaknál, Svédországban 46%, ill. 22%, azaz szinte minden második nő csontja meggyengült csontszerkezete következtében törni fog. A férfiak közül ez minden 7–8. 50 éves embert érint.

CSÍPŐTÁJAI TÖRÉSEK

Az osteoporoticus csonttörések közül kiemelkedő jelentőségűek a csípőtáji törések, mert kórházi fekvőbeteg-ellátásra szorulnak, fokozott mortalitással és morbiditással járnak.

A csípőtáji törések előfordulása az életkorral nő, és míg az egyéb törések élettartamra vonatkozó rizikója az idősebb korcsoportokban csökken, a csípőtáji töréseké egyenletesen emelkedik.

Az utóbbi évtizedekben a csípőtáji törések (combnyak- és pertrochantae törések) egyre későbbi életévekben alakulnak ki, így a leggyorsabb orvosi ellátás ellenére sem sikerül a törés utáni mortalitást radikálisan csökkenteni. A férfi/nő arány 30/70 körülire tehető, amelynek további jellegzetessége, hogy a férfiak esetén nagyobb mortalitást eredményez (31 vs. 17% egy éven belül a csípőtáji törést követően). A csípőtáji törések az előfordulás gyakoriságában földrészenként, régióként is nagy különbséget találunk. Észak-Európát Észak-Amerika, majd Közép-Európa követi, majd Nyugat-Európa, Dél-Európa, Ázsia és Afrika következik a sorban.

Hazánkban a csípőtörések előfordulására az egészségbiztosítási adatbázis elemzéséből állnak rendelkezésre adatok. 1995-ben Poór és mtsai a Gyógyinfok adatai alapján 14 345 csípőtáji törést (9692 nő, 4653 férfi) találtak, az incidencia nőknél 322,9, férfiaknál 189,5/100 000 lakos volt.

Somogyi és mtsai Horváth vezetésével 1996–1999 között (4 év) végzett vizsgálatban Poórék felméréséhez hasonló törésszámot észleltek, és az incidencia (nők és férfiak együtt) 140/100 000 lakos volt számításaik szerint. Péntek és mtsai 1999–2003 között (5 év) vizsgálták a csípőtáji törések előfordulását az egészségbiztosítói adatbázisban, és évente átlag 12 265 combnyak- és pertrochantae törést találtak az 50–100 éves populációban.

A csípőtáji törések nő/férfi aránya azonos volt a vizsgálatokban: 2,1/1. A pertrochantae és combnyaktörés aránya 1,4–1,5/1-re tehető. Hazánkban 1988-ban 8000 csípőtáji törést regisztráltak, így elmondható, hogy a törések száma csaknem megduplázódott az eltelt 15 év alatt.

Hazai adatok alapján (az 50–100 éves populációt vizsgálva) a csípőtörések nőknél 51%-a, férfiaknál 35%-a 80 éves vagy idősebb korban következik be, és a törési incidenciát minden korcsoportban magasabb a nőknél, mint a férfiaknál (a 80–85 éves korcsoportban nőknél 1845, férfiaknál 1129 törés/100 000

azonos nemű és korcsoportú lakosra vonatkoztatva). A születéskor várható élettartam fokozatos növekedést mutat, így az elkövetkező évtizedekben hazánkban a férfiak körében a csípőtáji törések várhatóan egyre nagyobb problémát jelentenek.

A betegség hazai mortalitására vonatkozóan az Országos Traumatológiai Intézetből vannak adatok: 713 csípőtáji törőtből csak 254 volt életben 5 év után, ami csak egyharmada a törést elszenvedetteknek. (Az aneszteziológus-munkacsoport vizsgálata szerint a betegek csaknem fele rossz és mindössze 7,6% volt jó általános egészségi állapotú páciens!) Svédországban (malmöi regiszter) 1143 csípőtáji törött beteget nyomon követve az első évben 22%-os mortalitást találtak, míg az ötödik évben csak 41%-uk élt. Az első évi mortalitásnövekedés egyébként a kontrollcsoportokhoz képest végig megmarad, ami jelzi a csípőtáji törés jelentőségét.

A csípőtáji törésen átesett betegeket vizsgálva, 6 hónappal törésük után 10 betegből 5 képtelen volt segítség nélkül öltözni, 9 képtelen volt segítség nélkül 800 métert gyalogolni, 9 képtelen volt segítség nélkül félemeletnyi távolságot lépcsőn megtenni. Mindössze a betegek egyötöde gyógyul meg tökéletesen és éli életét hasonlóan, mint a csonttörés elszenvedése előtt.

A nemzetközi helyzet súlyosságát mutatja, hogy a WHO a „csont és ízület évtizede” jegyében a 2000-tól 2010-ig terjedő időszakban a várható csípőtáji törések növekedésének tendenciáját szeretné 25%-kal mérsékelni. Becslések szerint ugyanis a csípőtáji törések gyakoriságának megháromszorozódása–négyeszeresedése várható az elkövetkező 50 évben, ami 50 év múlva évi 6,3 millió törést jelenthet a jelenlegi 1,7–2 millió csípőtáji töréssel szemben. További problémát jelent az IOF felmérései szerint, hogy az általa vizsgált tizenhat európai ország közül kilencben a diagnosztizált csonttritkulásos betegeknek mindössze a 10%-át kezelik. Magyarországon hasonló arányokkal számolhatunk. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár

adatbázisa elemzése szerint a 2003-ban csípőtörést szenvedett nők 5,8%-a, férfiak 1,8%-a járt legalább egyszer az előző naptári évben osteoporosiscentrumban, a fiatalabb korosztályt is gyakrabban érintő csuklótörőtteknél nők esetén valamivel magasabb arányt (9,2%) találunk, férfiaknál azonban nem (1,6%). Az 1999–2003 között törést szenvedett nők 20,6%-a, a férfiak 4%-a járt legalább egy alkalommal osteoporosiscentrumban az 5 év folyamán (Boncz és mtsai 2006).

CSIGOLYATESTTÖRÉSEK

A csigolyatestek trabecularis szerkezetének károsodása, a gerendák elvékonyodása már csekély erőbehatásra, gyakran köhögésre, tüszentesítésre is törést eredményezhet. Az esetek egy részében a törés tünetek kialakulása nélkül zajlik le, és csak évekkel később egy újabb csonttörés elszenvedése hívja fel a figyelmet a háttérben meglévő osteoporosisra. A betegek közel 10%-át veszik föl kórházba, és csak minden harmadik beteg esetén – aki csigolyatesttörést szenvedett el – ismerik fel röntgenfelvételen is az elváltozást. Egy csigolyatesttörése után a következő törés kb. 4–5x gyakrabban következik be, több csigolyát érintő elváltozás esetén ez akár 12–20-szoros kockázatot, törésfokozódást is jelenthet. Az Európai Vertebralis Osteoporosis Vizsgálat (EVOS) adatai alapján Poór és mtsai a férfiak csigolyadeformitásának prevalenciáját 18,7%-osnak találták, ezt kivéve a lakosságra 246 ezer férfira becslik a csigolyatest-deformitással élő férfiak számát hazánkban. A prevalenciaadatokban közvetlenül a skandináv országokat követve számos európai országot megelőzünk. A vizsgálat prospektív kiterjesztése (European Prospective Osteoporosis Study) alapján megállapítható, hogy 100 000 lakosra vetítve évente 570 csigolyatesttörés következik be. Az érték a 730/100 000 skandináv értékhez képest alacsonyabb, 6,4/100 000 nyugat-európai értékhez közelít, a 4,3/100 000 átlagos kelet-európai értéket megelőzi.

A hazai egészségbiztosítói adatbázis elemzése szerint a magyarországi, kórházi felvétellel járó csigolyatörések incidenciája 50–100 éves korban 48/100 000 lakos, ez valamivel alacsonyabb, mint az Európai Unió (15 tagország) átlaga. Az 50–65 éves korcsoportban magasabb volt a kórházi felvétellel járó csigolyatörések incidenciája a férfiaknál, mint a nőknél, Svédországban hasonló arányokat találtak. Szakirodalmi adatok szerint a csigolyatesttörése után a következő csigolyatesttörés kialakulásának kockázata 8–12-szeres, a csípőtáji törés kialakulásának kockázata 2–2,5-szeres.

A csigolyatesttörések okozta fájdalom, testmagasság-csökkenés, a mellkas alaki deformitásai, a test statikai egyensúlyának megváltozása (előregörbülő hát miatti súlyponteltolódások) jelentős életminőségromlást eredményez, a szövődmények lehetősége miatt a várható optimális élettartamot rövidítheti.

A fájdalmas csigolyatörések utáni 5 éves mortalitási kockázat 23%-kal, ill. 66%-kal volt nagyobb, mint az átlagnépességben, egy harmadik tanulmány szerint – egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva 4 éves követés alapján – kb. 9-szeres volt a mortalitási kockázat a csigolyatörés és 7-szeres a csípőtáji törés után. A csigolyatörés azonban nem okoz közvetlen mortalitást; minden bizonnyal a romló egészségi állapot, a társbetegségek és a gyorsuló öregedés egyik markere, melynek háttérben más kórfolyamatok húzódnak meg.

RADIUS DISTALIS VÉGTÖRÉSEK

Többnyire kis energiájú erőbehatásra, kis elesést követően jönnek létre. A radius meggyengült csontszerkezetű trabecularis állományában következnek be ilyenkor a csonttörés. A radius distalis végtöréseinél nincs olyan meredeken emelkedő incidencia, mint a csigolyatest- és csípőtáji töréseknél. Somogyi és mtsai vizsgálatában a 60 év feletti korosztályban 4715 alkartörést regisztráltak évente a fekvőbeteg-ellátásban Magyarországon 1996–1999 között.

Szakértői becslés alapján az alkartöréses páciensek 20%-át vették föl ekkoriban kórházba, így a teljes törésszámot 23–25 000-re tették, és 230–250/100 000 incidenciát számoltak. Péntek és mtsai a fekvő- és járóbeteg-adatbázis együttes elemzése alapján és 10 évvel nagyobb korcsoportban (≥50 évesek) magasabb értékeket kaptak: törésszám nőknél 28 390, férfiaknál 8540, összesen 36 930 törés évente; az incidencia nőknél 1425, férfiaknál 597, összesen 1079/100 000 lakos. Ezek alapján hazánkban több mint 35 ezer töréssel számolhatunk évente. Rochesterhez hasonlóan a hazai törésszámban sem látunk jelentős változást az elmúlt 10–15 évben. A csuklótáji törések jelentős része azonban a munkaképes korosztályt érinti, ezért kiemelő enné a töréstípusnál a táppénzen eltöltött napok száma és a töréssel járó (akárcsak átmeneti) egészségkárosodás.

Radius distalis végtörése a sérüléssel közvetlenül összefüggő károsodásoknál távolabbi mutató jelentséggel is bír. A csuklótáji törés után a következő csípőtáji törés kialakulásának kockázata nemzetközi adatok szerint 1,5–2-szeres, vizsgálatok szerint bármely várható csonttörés bekövetkezése a vizsgáltak 55%-ánál 10 év múlva, 80%-ánál 20 év múlva várható. Magyarországon a 2003-ban csípőtörést szenvedett nők 19%-ának volt típusos osteoporosisos törése a megelőző 4 év folyamán, és ez az arány 29%-ra emelkedik, ha az egyéb töréseket is figyelembe vesszük. A férfiaknál az arányok 13%, illetve 23% (Péntek M és mtsai 2007). Ezért különösen fontos lenne a magas csonttörési kockázatú radiustörést elszenvedett páciensek célzott felkutatása és gondozásba vétele (komplex törésmegelőzés), még a csípőtáji törések bekövetkezése előtt.

PROXIMALIS HUMERUSVÉGTÖRÉSEK

A humerustörések többnyire idősebb életkorban jönnek létre elesést követően a csökkent védekezőreflexek következtében, amikor az alkar védőhatása kimarad, így az ütés közvetlenül éri a válltjat és a csípőt. Ausztráliában Sandersék 110/100 000-nek

találták a humerus töréseinek incidenciáját, amely a férfiak körében 30/100 000 volt.

A proximalis humerustörések epidemiológiájára vonatkozó nemzetközi adatok elsősorban kórházi adatbázisokból származnak. A felkartöréses betegeknek azonban csak egy részét hospitalizálják, a teljes incidencia felmérésére a járóbeteg-ellátásban megjelenő páciensek beszámítása is szükséges. További problémát jelent, hogy az új műtési technikák megjelenésének következtében a járó és fekvő betegek (konzervatív kezelés versus műtési ellátás) arányaiban változásokkal kell számolnunk.

Az Egyesült Királyságban a háziiorvosi adatbázis elemzése alapján, Svédországban egy kórház radiológiai részlegének adataiból állnak rendelkezésre eredmények.

Magyarországi egészségbiztosítói adatbázis elemzése alapján az 50–100 éves korosztályban nőknél évente 8350, férfiaknál 3340, összesen 11 690 proximalis humerustörés fordul elő, az incidencia a csípőtörésekével megegyező: nők: 419, férfiak: 233, összesen 342/100 000 lakos. (A váll egyéb töréseit is beszámítva magasabb értékeket találtunk: nők: 12 960, férfiak: 6270 törés/év). A proximalis humerustörések nőknél 39%-a, férfiaknál 26%-a a 75 éves és idősebb korosztályban következik be.

TÖRÉST SZENVEDETT BETEGEK GONDOZÁSBA VÉTELE

Magyarországon elsőként indította el a világon a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság a Magyar Ortopéd Társasággal és Magyar Traumatológus Társasággal országos szinten a törött betegek újabb csonttöréseinek megelőzését, a Ne Törj Programot (Nemzeti Törésmegelőző és Kockázatjavító Program). Fontos megállapítás, hogy a veszprémi betegek egynegyedénél történt korábbi osteoporosisra jellemző csonttörés (ez egybevág az egészségbiztosítói adatbázis elemzésénél talált adatokkal). Minden negyedik vizsgált nő családjában volt ismert osteoporosisos személy, és a betegek 6%-ának anyja szenvedett el csípőtáji törést.

Kiemelendő az is, hogy a csípőtáji törötték 48%-a már korábban elszenvedett valamilyen csonttörést. Megállapítható, hogy minden második nőnél szerepelt az anamnézisben figyelemfelkeltő csonttörés, amelyet nem követett megelőzés.

IV. A D-HORMON-HIÁNY EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS KÖVETKEZMÉNYEI

ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS

A szervezet számára hasznosítható D-vitamin-mennyiség kisérszt néhány állati eredetű élelmiszerből származik, azonban döntően a szervezet endogén forrásból, provitaminjából állítja elő a nap ultraibolya B (UVB) sugárzásának hatására. Napi 15 perces napozás hatására elegendő mennyiségben keletkezik D-vitamin a bőrben, amit a máj és a vese alfa-hidroxiláz enzimeji biológiailag aktív formává alakítanak.

A D-vitamin endogén képzésében számos probléma merül fel, melyek magyarázzák a hypo-D-vitaminosis gyakori előfordulását. Egyrészt a légszennyezés kiszűri az UVB sugarat, ahogyan az üveg, műanyag és a ruházat is teszi. A bőr természetes fényvédője a bőrben lévő melanin (sötét bőrűeknél, feketéknekél ennek mennyisége jól ismert magasabb), mely elnyelve az UVB sugarakat, csökkenti a D-vitamin-képződést. Mennyisége arányos a bőr vastagságával, amennyiben ez csökken (ez következik be időskorban), akkor a melanin aránya nő, tovább csökkentve a D-vitamin-szintézis arányát. Harmadrészt, adatok szerint 70 év felett, a bőrben a D-vitamin prekursorának mennyisége csökken, és ez még akkor is D-vitamin-hiányhoz vezethet, ha minden egyéb feltétel teljesül a megfelelő szintézishez.

A fentiekén túl, az egyenlítőnél a 35. szélességi fok fölé húzódó területeket télen nem éri kellő UVB sugárzás (hazánk is itt helyezkedik el). Adatok támasztják alá a szérum D-vitamin-szintjének szezonális változását is, mely a téli

időszakban éri el mélypontját, a megfelelő napsugárzás kiesése miatt. A D-vitamin szintjének csökkenésével párhuzamosan nő a PTH szintézise, mely a csontvesztés további fokozódásához vezet a téli (októbertől márciusig tartó) hónapokban. Számos vizsgálat meg is erősítette a télen bekövetkező csont-ásványianyagsűrűség (BMD) fokozottabb csökkenését, amit kalcium és D-vitamin együttes pótlásával meg lehet előzni. Egy hazai vizsgálat is azt mutatta ki, hogy az őszi/téli hónapokban a D-vitamin-hiány a magyar, időskorú lakosság körében 71%-ra nő, majd nyárra is csak 46%-ra csökken, és szintén összefüggést mutat a BMD-vel.

1. A D-VITAMIN-HIÁNY EXTRAOSSEALIS HATÁSAI

Terhesség, újszülött- és gyermekkor

Vizsgálatok utalnak arra, hogy az anya D-vitamin-statusa befolyásolja az anyatej D-vitamin-tartalmát és így a gyermek ellátottságát is. A D-vitaminnak a praenatalis növekedésre (azaz a súlyra és antropometriai mutatókra) kifejtett hatását a legfrappánsabban abban a vizsgálatban mutatták be, amelyben azt találták, hogy a tavasszal született újszülöttek súlya kisebb, mint az őszi hónapokban megszületetteké. Az anyai, illetve az újszülött D-vitamin-kezelése egyértelműen csökkenti az 1-es típusú diabetes mellitus (DM1) előfordulását fiatal gyermek- és felnőttkorban. Ez a rheumatoid arthritis és sclerosis multiplex esetében is igaznak bizonyult. A D-vitamin serkenti a tejelválasztást is.

Daganatellenes hatás

Számos epidemiológiai, majd kísérletes adat támasztja alá a D-vitamin daganatellenes hatását. Nemcsak a kialakulásban, de a progresszió és metasztatizis gátlásában is fontos a szerepe. Az egyenlítőnél távolodva számos daganatféleség incidenciája nő, de leginkább az emlő-, prosztata- és vastagbél-daganatoké (CRC). Sötét bőrűeknél és obes betegeknél gyakoribb számos daganatféleség



előfordulása. Egy vizsgálat szerint D-vitamin- és kalciumpótlás csökkenti a mammográfiás vizsgálat során észlelt emlődenzitást, ezáltal az emlőrák rizikóját. Egyértelműen elmondható, hogy a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel a CRC egyik legjobb kemoprevenciója.

D-vitamin és cardiovascularis (CV) betegségek

Dializálásra szoruló végstádiumú veselégtelenségben az aktív D-hormon-kezelés szignifikánsan csökkentette a CV halálozást. A D-vitamin alacsony szintje összefüggést mutatott a stroke incidenciájával, a bal kamrai hipertrofiával és (ezen keresztül) a congestív szívelégtelenséggel is. Egy felmérés szerint a kardiálisan dekompenzált vagy infarktuson átesett betegek D-vitamin-szintje alacsonyabb volt a kontrollszemélyekénél.

Ismert az emelkedett PTH-szint CV mortalitást növelő hatása. Erre a legjobb példa a primer és a szekunder hyperparathyreosisban szenvedő betegek fokozott CV kockázata. A PTH-szint is összefüggést mutat a bal kamrai izomtömeggel és a vérnyomással, emeli a fibrinogén és a CRP szintjét, melyek szintén CV rizikófaktorok. Napi 800 NE D-vitamin bevitele (megfelelő kalciumpótlás mellett) 9,3%-os szisztolés vérnyomáscsökkenést okozott.

D-vitamin és szénhidrát-anyagcsere

Epidemiológiai adatok szerint D-vitamin-hiányos területeken a DM1 és a metabolikus szindróma előfordulása gyakoribb. A D-vitamin-hiánnyal párhuzamosan az éhomi vércukorszint növekedését figyelték meg, és kísérletek támasztják alá, hogy D-vitamin szükséges az inzulinszekrécióhoz. Az EURODIAB study egyik alvizsgálata szerint a gyermekkori D-vitamin-pótlás 78%-kal csökkenti a későbbi DM1 prevalenciáját.

2. AZ OSTEOPOROSIS FELISMERÉSE

A főbb ajánlások összefoglalása (bizonyítékok szintje)

Az osteoporosis és a porosisos csonttörés rizikófaktorai

A csonttrikulás kockázatát növeli az életkor, a női nem, a hypogonadismusok, a kis testtömeg, a pozitív családi anamnézis, a korábbi csonttörés, a szteroidhormonok és a pajzsmirigyhormonok túlzott hatása, az immobilizáció, a krónikus máj- és vesebetegségek, a dohányzás és az alkoholfogyasztás. (B)

Az osteoporosisos csonttörés validált rizikófaktorai: az életkor, a kis testtömeg, a korábbi nem traumás csonttörés, a fokozott csontturnover, a szteroidkezelés, az elesés kockázatát növelő állapotok. (A)

A metabolikus osteopathiák diagnosztikája

A már kifejlett betegség felismerésére: panasz és/vagy fizikális eltérés miatt végzett oszteodenzitometria – ha a T-score $-2,5$ alatt van, akkor labor- és röntgenvizsgálatok a főbb formák elkülönítésére. Speciális bizonyítékok: hyperparathyreosis – egyidejűleg nagy kalcium- és PTH-szint a vérben, D-hiány – 25-OHD alacsony vérszintje és Looser-zónák a röntgenképen, involúciós osteoporosisok – normális laboradatok. (A)

A porosisos csonttörés megelőzésére: egynél több rizikófaktorral rendelkező, akár panaszmentes személyeken végzett denzitometria – ha a T-score $-2,5$ alatt van, akkor labor- és röntgenvizsgálat, majd kezelés. (B)

Oszteodenzitometria

Elsősorban a kétfotonos abszorpciometria javasolt, de a törési rizikó felmérésére a kvantitatív ultrahangos módszerek is hatékonyak. Javasolt mérési hely az ágyéki gerinc és a csípőcsont, lehetőség esetén az alkar is, ultrahanggal a sarokcsont vagy a kezujjak. Értékelés a T-score alapján: -1 felett

normális, $-2,5$ alatt kóros, a kettő közötti átmeneti zóna (osteopenia) további vizsgálatokat igényel. (A)

A kvantitatív ultrahang értékelése is T-score segítségével történik, a határok azonban mások. (B)

A denzitometria fontosabb indikációi: 65 év feletti életkor, a porosis törés rizikófaktorai, hypogonadismus, szteroidkezelés, röntgennel felismert csigolyadeformitás, antiporoticus gyógykezelés indítása előtt minden esetben. (A)

A denzitometria speciális követelményei: nemnek megfelelő (lehetőleg hazai) referenciaértékek használata, minőségbiztosítás, monitorozáshoz a megbízhatósági hiba ismerete. (B)

Röntgenvizsgálatok

A dorsolumbalis gerinc, a kéz- és a medencecsont vizsgálendő. Célja: 1. a különféle osteopathiák elkülönítése; 2. az osteoporosisos törések (csigolyakompresszió) felismerése, lehetőleg morfológiájával. Antiporoticus kezelés indítása előtt a gerincröntgen mindenképpen indokolt, kezelés közben 3 évente ismétlendő. (B)

Laborvizsgálatok

Első kivizsgálás idején minden esetben elvégzendő a vérből a Ca, P, PTH, 25-OHD, TSH mérése, vizelet Ca-ürítés. Lehetőleg a csontturnover markerei is megméréndők (reszorpció – kollagén keresztkötés, formáció – oszteokalcin, csontspecifikus alkalikus foszfatáz vagy P1NP). (B)

Törési rizikó felmérése

Egynél több validált rizikófaktor jelenléte, vagy $-2,5$ SD alatti denzitometriás vagy $-3,0$ alatti kvantitatív ultrahangos T-score fokozott törési kockázatot jelent. (A)

Antiporoticus kezelés monitorozása
Rövid távon: antireszorptív szerek esetén a kollagén keresztkötés csökkenése,

formációfokozó szereknél a P1NP növekedése a várható hatékonyságra utal. (A)
Középtávon: nem csökkenő vagy növekvő csontdenzítés igazolja a várt hatásosságot. (A)
Hosszú távon: a törékenység követése, csigolyákon speciálisan morfológiájával. (A)

2.1. Rizikófaktorok

Az osteoporosis multifaktoriális betegség, amelynek klinikai manifesztálódását belső és külső tényezők együttesen determinálják. Különbséget kell tenni a csontanyagcsere kóros folyamatait okozó tényezők, ill. a csonttörés rizikófaktorai között (utóbbit lásd később). Egyes tényezők mindkét kockázatot növelik.

Az osteoporosis kockázati tényezőinek egymáshoz való viszonya kevésbé tisztázott, de számos rizikóbetegség a menopauzás életszakaszban a leggyakoribb. A legfontosabb rizikófaktor mindkét nemnél az életkor. Az osteoporosis kockázatát biztosan növelik még: női nem, fehér rassz, hypogonadismus, kis testtömeg, osteoporosisra pozitív családi anamnézis, korábbi csonttörés, hyperthyreosis, glükokortikoid-túltermelés, alultápláltság/malabszorpció/maldigestio, renalis hypercalciuria, krónikus vese- és májbetegségek, szervtranszplantáció utáni állapot, immobilizáció, dohányzás, porogén gyógyszerek (tiroxin, glükokortikoidok, citosztatikumok, antikonvulzánsok) tartós szedése. Alaposan feltételezhető az excesszív alkoholfogyasztás, csökkent fizikai aktivitás, késői menarche, korai menopauza, rheumatoid arthritis és egyes további gyógyszerek (heparin, kumarinok, teofilinek, kacsdiuretikumok) kockázatonövelő hatása is. Az időseknel nagyobb a nutricionális faktorok, mozgáshiány, szervi betegségek és gyógyszerek jelentősége.

2.2. A diagnosztika módszerei

Az osteoporosis éveken át panaszmentes, majd a betegség progressziójával megjelenő panaszok nem specifikusan csak osteoporosisra jellemzők. A korai felismerés

céljából tehát legjobb a diagnózist olyan személyeknél felállítani, akiknek panaszja még nincs, viszont fennállnak az említett rizikó tényezők. Panaszok esetén a csonttritkulás már előrehaladott, azaz felismerése részben elkésett. Hangsúlyos különbséget kell tenni a metabolikus osteopathiák felismerését célzó eljárások (diagnosztika) és az antiporoticus kezelés javallatát megállapító eljárások (intervenciók) között, lévén ezek nem minden esetben azonosak.

A diagnózis általános betegvizsgálaton és csatlakozó egyéb vizsgálatokon nyugszik. A klinikai panaszok észlelésekor a következő kérdéseket kell megválaszolni:

1. Fennáll-e calcipeniás osteopathia?
2. Ha igen, úgy annak melyik formájáról van szó?

Az első kérdésre a denzitometria, a másodikra röntgen- és laborvizsgálatok adnak választ.

2.2.1. Osteoporosis gyanúját keltő klinikai panaszok

Csonttritkulásra utalhat, bár más betegség is okozhatja az alábbi panaszokat:

- krónikus mozgásszervi fájdalmak;
- a gerinc fokozódó meggyűrődése;
- a testmagasság progresszív csökkenése;
- bármely csont törése kis trauma hatására;
- más okkal nem magyarázott csigolyatörés;
- más okkal nem magyarázott hasi panaszok.

2.2.2. Fizikális vizsgálat

A szokásos fizikális vizsgálat mellett az alábbi adatok rögzítendőek:

- aktuális testméretek (magasság és súly);
- korábbi legnagyobb testméretek (magasság és súly);
- kinyújtott karok fesztávolságának és a testmagasságnak a hányadosa;
- osteoporosisra specifikusan utaló fizikális jelek (gerinc megrövidülése, törzsön harántredők, Michaelis-rombusz lelapulása).

2.2.3. Oszteodenzitometria

Az osteoporosis központi történése a csont szilárdságáért elsősorban felelős ásványi tömeg megfogyása, amihez a mikroszerkezet és az anyagi minőség károsodásai társulnak. Az ásványi csonttömeg denzitometriával pontosan megmérhető, a csont szerkezeti és minőségi változásait pedig a kvantitatív ultrahangmérés tükrözi. A nagy felbontású komputertomográfiai és mágneses magrezonanciás eljárások a csontszerkezet megítélésének hatékony, de nem rutindiagnosztikai eszközei. Az előbbi eljárás alkalmas a csontok törési ellenálló képességének in vivo meghatározására is.

Az osteoporosis felismerése elsősorban az ásványi csonttömeg denzitometriás meghatározásán alapul. A mért csontsűrűséget az egészséges fiatalok átlagértékéhez, azaz a populációs csúcscsonttömeghez (peak bone mass) kell hasonlítani, és a különbséget a fiatal populáció normálértékének szórásában (SD) kifejezni: ez a T-score. A WHO javaslatára az alábbi diagnosztikus kategóriák terjedtek el világszerte:

1. osteoporosisban a T-score értéke kisebb mint $-2,5$;
2. osteopenia esetén a T-score értéke $-2,5$ és $-1,0$ közé esik;
3. egészséges csontozatú embernél a T-score értéke $-1,0$ felett van.

E küszöbértékek kapcsán hangsúlyozzuk, hogy a kóros csontdenzitás még nem osteoporosist, hanem valamilyen metabolikus csontbetegséget mutat, és meghatározza a calcipenia mértékét, továbbá becslést ad a csonttörés várható kockázatára. A háttérben legtöbbször álló osteoporosis betegség elkülönítő felismerését a további vizsgálatok biztosítják.

2.2.3.1. Fotonabszorpciós oszteodenzitometria

Metodikai alapfogalmak

A denzitometriás mérés fizikai alapja az, hogy a csonton áthaladó gamma-fotonok elnyelődése közvetlenül arányos az útkjukba eső kalciumsók mennyiségével, tehát megfelelő kalibrációs görbe ismeretében a fotonabszorpció mértékéből kiszámítható a csont ásványianyag-tartalma. A denzitometria nagy pontosságú és megbízhatóságú, virtuálisan kis sugárterheléssel járó, gyors, fájdalomtalan, számítógépes mérési eljárások gyűjtőneve. Ide tartoznak az egyféle fotonenergiát alkalmazó jódizotópos (SPA, single photon absorptiometria) és röntgensöves (SXA, single energy X-ray absorptiometria) metodikák, továbbá a kettős energiájú röntgenfotonos eljárások (DXA, dual energy X-ray absorptiometria). A végtagcsontok (alkarcsontok diaphysis vagy distalis epifízis, sarokcsont) mindhárom módszerrel, míg az axiális csontregiók (lumbális gerinc, csípő és proximális femur), valamint a teljes csontváz csak DXA-val mérhető. Az egyfotonos denzitometria fizikai pontossága meghaladja a kétfotonos rendszerekét, viszont a perifériás csontokon egyes metabolikus csontbetegségek kisebb mértékben mutatkoznak. A végtagcsontok kétfotonos mérésének előnye a vizes közeg mellőzése (higiénés szempont).

A szokásos mérési eredmény az ásványi csontsűrűség (BMD, bone mineral density, g/cm²). A BMD nemtől és kortól függ, ezért azt az azonos korú és nemű populációs átlagértékhez lehet hasonlítani, és eltérését a populációs érték standard deviációjában kifejezni: az így kapott Z-score (normális: ±2,0) azt jelzi, hogy a mért BMD megfelel-e az egészségeseknél elvárhatónak. Az értékelés elterjedtebb módja azonban a törési kockázatot jobban tükröző, nemzetközileg ajánlott T-score megadása, ami a mért értéknek a csúcscsonttömegtől való eltérése, szórásban kifejezve. Fiatal emberek esetében a Z- és T-score értéke azonos, ezért gyermekeknel és 40 évesnél fiatalabb felnőtteknél csak a Z-score alkalmazandó. Időskorban az egyébként

életkori hasonlításban normális érték (normális Z-score) is fokozott törési rizikót tükröz (a T-score ilyenkor szinte mindig kóros), ezért 70 éves kor felett az osteoporosis felismerésére a Z-score alkalmasabb.

A denzitometria javallatai

A mérés célja az osteoporosis kockázata vagy a betegségre utaló tünetek esetén a calcipeniás osteopathia felismerése vagy kizárása. Diagnosztikus célból denzitometria akkor indikált, ha attól a kezeléssel vonatkozó döntés előmozdítása várható. A virtuálisan kis sugárterhelésű mérés mindig indokolt, ha a gyanú fennáll, az osteoporosis pedig még nincs igazolva. A felesleges vizsgálat kisebb kockázat, mint az elmaradt diagnózis! Ez a megállapítás nemcsak a beteg szempontjából, de a társadalmi költségek vonatkozásában is érvényes!

A denzitometria általános javallatai az alábbiak (az ISCD, International Society for Clinical Densitometry 2005-ös irányelvei alapján):

1. 65 éves kor felett mindkét nemnél;
2. kis traumás törés a saját kórelőzményben vagy anyai ágon;
3. kis testtömeg (BMI < 19 kg/m²) vagy 10%-nál nagyobb súlyvesztés;
4. hypogonadizmus, bármely életkorban;
5. csigolyaabnormalitások vagy más, röntgenrel felvetődő osteopenia tisztázására;
6. 3 cm-t meghaladó magasságcsökkenés vagy fokozódó kyphosis esetén;
7. tartós glükokortikoidkezelés megkezdése előtt és után;
8. primer hyperparathyreosisban;
9. kétoldali/recidiváló kalciumvesekőbetegségben;
10. osteoporogen krónikus betegségekben (pl. máj, vese);
11. csontvesztő gyógyszer tartós szedésekor (glükokortikoid, antikonvulzáns, GnRH-analóg);
12. hosszabb immobilizáció esetén;
13. szervátültetés előtt és után;
14. minden esetben, ha osteoporosis elleni gyógykezelés tervezett (kezelés szükségességének eldöntéséhez, ill. a terápia hatásának monitorozásához kiindulási értéként).

A denzitometria ellenjavallatai:

1. abszolút ellenjavallat a terhesség;
2. a törzsi denzitometria relatív ellenjavallatai: röntgenkontrasztanyag vagy sugárzó izotóp jelenléte a törzsből, továbbá 120 kg-ot meghaladó obesitas (technikai okból);
3. a perifériás denzitásmérésnek relatív ellenjavallata nincs;
4. a vizsgálandó régió korábbi törése esetén az ellenoldalon kell mérni.

A mérés helye és módszere:

Az osteoporosis a csontváz generalizált betegsége, ezért bármely csont denzitásának mérésével vizsgálható. A diagnosztikus hatékonyságot növeli a leginkább megbetegedő csont régió mérése, pl. a leggyakoribb törési helyek vagy a passzsal egybeeső csont vizsgálata, továbbá a feltételezett metabolikus osteopathia predilekciós helyének figyelembevétele (menopauzás osteoporosisban a gerinc, senilis osteoporosisban a csípő, osteomalacia vagy hyperparathyreosis esetén az alkar stb.). A célszerű választást a metodikai hozzáférhetőség gyakran korlátozza.

Alapesetben a törzsi csontok denzitometriás vizsgálata javasolt (lumbális gerinc és csípőtáj), amelyet bizonyos esetekben célszerű a végtagcsontok mérésével kiegészíteni. A perifériás denzitometria javallatai az alábbiak:

1. a denzitometria minden indikációjában, a törzsi mérés lehetősége nem áll rendelkezésre;
2. törzsi denzitometria relatív ellenjavallatai esetén;
3. az osteoporosis szűrésére lakossági rizikócsoportokban;
4. a törzsi csontmérés kiegészítőjeként olyan körképekben, amelyekben a végtagcsont érintettsége jellemzően nagyfokú:
 - hyperparathyreosis;
 - hyperthyreosis;
 - osteomalacia;
 - szteroidok okozta osteoporosis;
 - rheumatoid arthritis;
 - transzplantáció utáni állapot.

Több csont mérésekor a leginkább kóros értéket kell figyelembe venni. Az axiális és perifériás csontok együttes vizsgálata nagyobb szenzitivitást és specificitást biztosít, és ezzel az osteoporosis felismerésének, ill. kizárásának biztonsága nagyban növelhető.

A gerincen az L1–4 csigolyák anteroposterior sugárirányú mérése indokolt, a négy csigolya átlagolt denzitásának megadásával. Valamely csigolya lokális szerkezeti elváltozása esetén ezt a csigolyát az értékelésből ki kell hagyni és az átlagos BMD-t a megmaradt három, de legalább 2 csigolya adatából kell számítani. Egyetlen csigolyának a többtől elkülönített értékelésével az osteoporosis nem szabad megítélni. Az oldalirányú sugárnyalábbal végzett mérés (lateral scan) diagnosztikus célra nem javasolt, monitorozásra azonban alkalmazható. A modern denzitóméterek többsége a teljes gerincszakasz csigolyáin képes a morfometriás indexek kiszámítására: ennek a diagnosztikus értéke igen nagy, részletesen lásd később.

A csípőtájon a combnyak vagy a teljes proximális femur mérése javasolt. A Ward-háromszög mérése diagnosztikus célra nem használható. A csípőtáji mérés bármelyik oldalon vagy egyszerre mindkét oldalon is végezhető. Kétoldali mérés esetén diagnosztikus célra a rosszabbik értéket kell figyelembe venni, monitorozás céljából viszont a kétoldali femurmérés átlagolt értéke használandó.

Végtagcsonti mérésenként az alkar distalis és középső harmadának határán végzett denzitometria javasolt, a radiuson vagy a radiuson és az ulnán. Sok adat valószínűsíti a distalis és/vagy ultradistalis alkarregiók, továbbá a sarokcsont mérésének diagnosztikus értékét is, ezekre vonatkozóan azonban a nemzetközi konszenzus kisebb mértékű. Amennyiben a perifériás denzitásmérés az első vizsgálat (csak ez elérhető), a következő esetekben feltétlenül célszerű azt a törzscsontok mérésével kiegészíteni:

1. ha a perifériás BMD kis érték és antiporoticus gyógyszerkezelés kezdődik;

2. ha a perifériás BMD normális ugyan, de a kis traumás törés klinikai rizikófaktorai jelen vannak, vagy a csontátépülés (turnover) markerei fokozottak.

A teljes test denzitásmérése a denzitometria speciális alkalmazása, amely nagy megbízhatósággal és igen kis sugárterheléssel végezhető. E mérés során a teljes testben, ill. az egyes testrégiókban külön is megismerhető a csonttömeg, továbbá a lágy részeknek izomtömegre és zsírtömegre bontott mennyisége. Az eljárás a metabolikus osteopathiák diagnosztikájában főleg a gyermekkorban fontos, amikor ez a mérési mód jelenti a denzitometria fő irányát. Felnőtteknél főleg a zsír- és cukoranyagcsere betegségeknek ellátásában hasznos módszer.

Referenciaértékek

A denzitometria értékelése a mért adatnak a normális értékhez történő hasonlításával történik, ezért a hiteles referencia-adatbázis éppúgy befolyásolja a denzitásmérés kimenetelét, mint a mérési körülmények. Manapság nemzetközi referencia-adatbázisok az elterjedtek, pedig az eltérő életmód, éghajlat és talán genetikai tényezők miatt még az európai népek között is közel 20%-kal különbözhet a normális csontsűrűség. Emiatt előnyben kell részesíteni a hazai normálérték használatát, és a mért adatot ehhez kell hasonlítani mindazon csontrégiókban, amelyekre vonatkozóan validált hazai referencia-adatbázis áll rendelkezésre.

Minőségbiztosítás

Összetett feladat, amely magába foglalja a műszer teljesítőképességi paramétereinek felmérését új készülék beállításakor, a főelemek (forrás vagy detektor) cseréje után, de évente egyszer mindenképpen. Az országosan ötödik éve végzett keresztkalibrációs mérésekből ismertek az adott géptípus mérési határértékei: diagnosztikus célra kizárólag azon denzitométerek alkalmasak, amelyek mérési képességei a keresztkalibrációs tartományokon belül találhatóak. Az ettől eltérő készülékek csak szervizes beállítás és újbóli

keresztkalibráció után alkalmasak diagnosztikus mérésre. Lehetőleg naponta, de legalább heti 2 alkalommal elvégzendő a gyártó által előírt kalibráció is, amelynek adatai kalibrációs diagramon ábrázolandók, előre megjelölve a szervizigény határértékét. Ide tartoznak az adott készülékkel végzett mérés teljesítőképességi paraméterei is, amelyeket ismerni kell. Diagnosztikus szempontból az adott metodika és műszer mérési pontosságára (accuracy) a fontos, a monitorozás esetében pedig a megbízhatósági hiba (precision error). Ez utóbbi határozza meg, hogy mekkora az a legkisebb biológiai változás (LSC, least significant change), amely az adott denzitométerrel már észlelhető, s ettől függ az ismételt mérés idejének (MTI, monitoring time interval) megválasztása is. Perifériás mérésben 1%-nál, törzsi mérésben 1,5%-nál nem rosszabb in vivo megbízhatóság (reprodukálhatóság) az elvárt követelmény, amelyet a laboratóriumban denzitometriát végző összes személy átlagos teljesítményeként kell biztosítani.

A denzitometria lelete

A denzitometria leletéről nemzetközi szinten az ISCD, hazánkban pedig a Denzitometria Munkacsoport adott ki ajánlást. Eszerint a leletben a BMD-t 3 tizedesponthig (pl. 0,984 g/cm²) kell megadni, mert ennél kevesebb adat közlése az értékelést torzíja. A Z-score és a T-score esetében 1 tizedesponthig (pl. -2,9) elegendő. A denzitometria lelete a mérés kiértékelt és minősített formában való közlése, amelynek az alábbi információkat kell tartalmaznia:

Diagnosztikus célra:

- betegazonosító és demográfiai adatok;
- vizsgált terület megjelölése;
- mért BMD számszerűen (g/cm²), esetleg életkori diagramon;
- interpretáció számszerűen (T-score és/vagy Z-score, kor szerint);
- interpretáció szövegesen (kórosság, törési rizikó);
- mérés dátuma, a mérő és az elemző személy aláírása.

Monitorozás céljából ezeken túl még az LSC és MTI értékét, továbbá az előző méréshez képest észlelt változást számszerűen és interpretálva.

A denzitometria során készült abszorpciós kép a kiértékelés segédeszköze, ami egyáltalában nem tükrözi a csontok állapotát a felhasználó számára. Az elnyelődési kép a leletet nem helyettesíti, kiadása félrevezető, ezért nem célszerű, és a fenti adatok közlése nélkül teljességgel elégtelen. Több csontregió egyidejű mérése esetén a leginkább káros eredményt kell figyelembe venni, helytelen a régiók egyedi, külön-külön történő minősítése.

2.2.3.2. Kvantitatív komputertomográfia

A lumbális csigolyák kvantitatív komputertomográfiája (QCT) volumetriás csonttömegmérést tesz lehetővé, a gyorsabban átépülő trabecularis állomány pedig a corticalistól elkülönítve vizsgálható. Hátránya a készülék magas ára, a fotonabszorpciós módszernél nagyobb sugárterhelése és a hazai normálérték hiánya, ezért a mindennapi diagnosztikában alig használatos. Ettől különböző alkalmazás a nagy felbontóképességű microCT, amely nem kvantitatív mérés, viszont képes a trabecularis szerkezet megítélésére: a napi diagnosztikában még nem terjedt el, kutatási alkalmazása viszont jelentős.

A QCT hátrányaitól mentes a perifériás csonton (radius epiphysis) alkalmazható pQCT (perifériás QCT). A mért adat volumetriás denzitás (BMD, g/cm^3), amely ugyanúgy minősítendő, mint a fotonabszorpciós felületi BMD. Referenciaértékek rendelkezésre állnak, még gyermekekre is. Gyermekek esetében a technika speciális előnye, hogy független a növekedés során változó csontméretektől, bár újabban a pediátriai alkalmazásból kizorította a teljes test denzitásmérése.

A pQCT speciális alkalmazási lehetősége a csöves csontok keresztmetszeti inerciájának (CSMI, cross-sectional modulus of inertia) meghatározása, amely in vivo módszer a csont eltöréséhez szükséges erő mérésére. A mérés alkaron, combcsonton vagy tibián végezhető.

A perifériás csontokon felvett CSMI a csípőtáji törések rizikóbecslésében igen jó prediktív értékű. Hazai normálérték még nincs, európai referenciával a diagnosztikus alkalmazásnak nincs akadálya.

2.2.3.3. A csontok kvantitatív ultrahangvizsgálata (QUS)

A csonton áthaladó ultrahang sebességét (SOS, speed of sound, m/s) és/vagy frekvenciafüggő gyengülését (BUA, broadband ultrasound attenuation, dB/MHz) méri. A két adatból számolható index a csont merevségét (stiffness) jellemzi. E paraméterek az ásványi csonttömeggel kapcsolatban vannak, de nem azonosak: a BUA a csont szerkezetének, az SOS pedig a csont elasztikusságának megváltozásától is függ, az ultrahangos csontvizsgálat tehát a csont mennyisége mellett a minőséget is reprezentálja. Minthogy a törékenysége a csonttömeg csökkenéséből és szerkezeti/minőségi károsodásából együttesen ered, nem meglepő, hogy a QUS a denzitometriával azonos mértékben, de attól részben függetlenül jelzi a törési kockázatot.

Az ultrahangos mérést olyan végtagcsonton (sarokcsont, patella, kézujjak) végzik, ahol bőven van trabecularis állomány, legújabbban pedig már a csípőtáj és csigolyák is vizsgálhatók. A QUS megbízhatósági hibája a fotonabszorpciós módszerével egyező, a minőségbiztosítás említett szempontjai érvényesek. A módszer előnye, hogy mentes az ionizáló sugárzástól, olcsóbb és mobilisabb. A leletek értékelése Z-score és T-score formájában történik, a határértékek azonban mások lehetnek, mint a BMD fotonabszorpciós mérése esetén, sőt az egyes csontregiókban is eltérőek. Ez nem meglepő, hiszen a csontszerkezet és az elasztikusság a csonttömegtől eltérően alakul a gravitációs vagy izomerő terhelés, ill. passzívabb helyzetű csontok között. Mára nemzetközi adatok is igazolják azt a korábbi ajánlásainkban már megfogalmazott nézetet, hogy a különféle csontregiókban és külön technikai felépítésű műszerrel elvégzett

ultrahangos mérések esetén a normális tartomány határai nem ugyanott vannak. A QUS alkalmazásakor tehát régiófüggő és módszerfüggő határértékeket kell alkalmazni, a hazánkban elterjedt készülékekre vonatkozóan az alábbiak szerint:

Mérési hely	Műszer	Paraméter	T-score
Sarokcsont	Achilles	stiffness	-3,0
Sarokcsont	Sahara	QUI (=stiffness)	-1,5
Sarokcsont	DTU-I	BUA	-1,5
Kézphalanxok	DBM Sonic BP	AdSOS	-2,0

A legelterjedtebb sarokcsonti mérésre olyan, háromfázisú határértékrendszer is felállítottunk, amely a WHO T-score határaihoz hasonlítható: Achilles InSight készülékkel a nők sarokcsontján meghatározott stiffness index (SI) T-score értéke -1,4 felett biztosan normális, -3,0 alatt biztosan kóros csontot jelöl; férfiaknál a határok -0,4 és -2,7.

Az ilyen, részletes határértékek alkalmazásával a kvantitatív ultrahang igen alkalmas szűrőeszköz a csonttrikulás diagnosztikájában: az ilyen méréssel kórosnak vélt betegek denzitometriája nagyobb találati értéket ígér. Ennél is fontosabb a QUS azon speciális előnye, hogy a fokozott törési rizikót a BMD-től függetlenül mutatja. A QUS ugyanis olyan szerkezeti és minőségi csonttulajdonságoktól is függ, amelyek a denzitással nem feltétlenül változnak párhuzamosan: így nem meglepő, hogy egyazon betegnél a QUS értékei és a BMD olykor eltérő viselkedést tükröz. Az ultrahangos módszer előnye azonban éppen az, hogy a pontos tömegmérés (BMD) mellé egy minőségi információt is csatlakoztat. A két módszer együttes figyelembevétele tehát megnöveli a törési rizikóbecslés érzékenységét. Amennyiben a QUS- és a BMD-mérés egyazon betegnél történik, közülük a kórosabb adat alapján célszerű a csontbetegség diagnózisáról dönteni.

2.2.4. Radiológiai képalkotó eljárások a metabolikus osteopathiák diagnosztikájában

2.2.4.1. Röntgendiagnosztika, CT és MRI

A röntgenvizsgálat szerepe nem a calcipenia felismerésében van, hanem annak elkülönítő diagnosztikájában, valamint a betegség súlyosságának és progressziójának a meghatározásában, vagyis a törések felismerésében. A csontok radiológiai vizsgálata ezért nélkülözhetetlen a metabolikus csontbetegség diagnosztikájában. Segítségével ítéhető meg a csontok alakja, az osteopathia diffúz vagy göccs jellege, a metabolikus osteopathiákat elkülönítő morfológiai jellegzetességek sora és a hasonló panaszokat okozó más betegségek, továbbá számba vehetők és lokalizálhatók az osteoporosis szövődményei. Az osteoporosisos törések felismerése szempontjából igen fontos, hogy a más célból készített röntgenfelvételeken látható csontokra is kiterjedjen a diagnosztikus figyelem: ez különösen az összeroppant csigolyák minél korábbi felismerését mozdíthatná elő. Metabolikus csontbetegségek első diagnózisának feltétlen része a gerinc és a medence röntgenvizsgálata, amelyet kezelt betegeken 3 évenként tanácsos megismételni.

Az osteoporosis szempontjából a legfontosabb az oldalirányú gerinc és a kéz vizsgálata, míg a differenciáldiagnosztikát a kétirányú DL-gerinc-, medence-, koponya- és csövescsont-felvételek szolgálják. Az osteoporosis klasszikus röntgentünete az áttűnő csigolyatest finom, hosszanti csíkozottsággal („hipertrófiás atrófia”), aránylag szklerotikus zárólemezekkel. A folyamat előrehaladtával a legfontosabb elváltozás a csigolyák alakjának megváltozása (bikonkáv, később a zárólemezek beroppanása, végül a teljes összeroppanás), amely főleg a háti és ágyéki szakaszon gyakori, különösen a dorsolumbalis átmenet közelében. A kompressziók nemritkán többszörösek. Az osteoporosis a csöves csontokon a corticalis réteg elvékonyodásában mutatkozik meg.

A csigolyák összeroppanását okozó betegségek elkülönítésében a röntgenvizsgálat ugyancsak nélkülözhetetlen. A kompresszió leggyakoribb okai minden esetben kizárandók:

1. Traumás eredetű – megjelenésében nem különbözik az osteoporosisos töréstől, régi törés mellett reaktív osteophyták jelennek meg, és ilyenkor a többi csigolyán hiányoznak a poroticus deformitás jelei.
2. A Scheuermann-betegség – a gerincre lokalizálódó, gyakran előforduló aszeptikus nekrozis. Jellemzői: fiatal felnőttkorban kezdődik. Lapos, ék alakú csigolyatestek, következményes fokozott háti kyphosis, a zárlemezeken Schmorl-herniák.
3. Calve-kór –nagyon ritka betegség, egyetlen csigolya aszeptikus nekrozisa, ilyenkor a többi csigolya nem mutat deformitást.
4. Súlyos szkoliózis, kyphoscoliosis – a csigolyatestek összenyomódnak. Az ilyen gerincben többnyire csonttrikulás is van. A corticalis és spongiosa denzitásának szeparált meghatározására alkalmas a CT-denzitometria, a finomszerkezet ábrázolására pedig a VHR-MDCT (volume high resolution multi detector CT);
5. Gyulladásos csigolyabetegségek is okozhatnak gibbusképződéshez vezető csigolyakompressziót (spondylodiscitis, spondylitis tuberculosis, Pott-féle gibbus).
6. Malignus csontfolyamatok – osteolyticus metasztázis okozta kompressziót pedig speciális zsír-víz szeparációs MRI-vizsgálattal lehet elkülöníteni. Csak ez alkalmas arra, hogy ábrázolja, van-e a zsírtól különböző idegen szövet (metasztázis), vagy megtartott az összelapult csigolyacsontvelő zsírtartalma (porosis). Myeloma multiplexben körülírt kerek felritkulás vagy diffúz osteoporosis egyaránt előfordul, s mindkettő kompresszióra vezethet. Primer tumor vagy lymphoma a felnőtt csontban ritka. Malignus csontbetegség gyanúja esetén mindig kétirányú felvétel készítendő.

A gerinc röntgenvizsgálata az osteoporosishoz hasonló panaszokat okozó más betegségek felismerésével is segíti a metabólikus

osteopathiák diagnózisát. Ilyenek a különféle degeneratív gerincbetegségek (intervertebralis osteochondrosis/discopathia, spondylosis deformans, spondylosis hyperostotica, spondylarthrosis, amelyek ráadásul társulhatnak is osteoporosisal, de maguk is vezethetnek csigolyadeformitáshoz.

Más anyagcsere-csontbetegségek jellegzetességei is felismerhetők a gerinc, medence, koponya és egyes hosszú csöves csontok röntgenvizsgálatakor. A gyakorlatban is fontosabb esetek a következők:

1. primer hyperparathyreosisban – ha van egyáltalán röntgeneltérés, akkor – a csöves csontok corticalisának nagyfokú elvékonyodása, a metacarpusokon subperiostealis reszorpció (felrostozódás), az ujjvégek osteolysise, a csöves csontokat felfújó Recklinghausen-tumor látható, de gyakran csupán diffúz calcipenia mutatkozik;
2. osteomaláciában a csontszerkezet elmosódott, Looser-féle pseudofracturák észlelhetők a végtagok gyakran elgörbült, deformálódott csontjain;
3. Paget-kórban;
4. osteogenesis imperfectában (kardhüvelytibia);
5. egyes szekunder osteoporosisokban, pl. szteroidporosisban marginális csigolyakondenzáció, plasmocytomában élesen lyukasított osteolysis jellemző.

2.2.4.2. Röntgenmorfometria

Hagyományos, rutindiagnosztikai felvételeken alapuló kvantitatív módszer a csont ásványianyag-tartalom megítélésére és követésére. Két alapvető formája a csigolyák, ill. a csöves csontok vizsgálata, amelyek a döntően trabecularis, ill. a túlnyomóan corticalis csontszövet megfogyatkozásának a felismerését célozzák. Az előbbinek a csigolyatörés felismerésében van mind nagyobb jelentősége, de diagnosztikus adatként is egyre növekszik a jelentősége (lásd még monitorozás fejezetében is), mivel az abszolút törési rizikó meghatározásában egy nehezen felismerhető törésről ad pontos információt.

A csigolyamorfológia egyik formája a szemikvantitatív eljárás, pl. Genant módszerével, ami a napi gyakorlatban is könnyen alkalmazható. Jóval pontosabb, valóban kvantitatív módszerek is rendelkezésre állnak (pl. McCloskey vagy Minne módszere), amelyek elvét és értékelési határpontjait a monitorozás fejezetében részletezzük.

A morfológia speciális előnye, hogy objektív és egységes megítélést tesz lehetővé. A kezdődő csigolyakompressziók jelentős része morfológiás mérés nélkül észrevétlen marad, ezért a csigolyák morfológiáját a korábbiaknál sokkal szélesebb körben indokolt alkalmazni hazánkban. Az eljárást ma már számítógépes segédeszközök is segítik, bár ezek validációja még folyamatban van. Ugyanez mondható a denzitometerekkel végezhető csigolyamorfológiáról is, amely a hagyományos röntgenezésnél sokkal kisebb sugárterheléssel, ugyanakkor egyre jobb felbontóképességgel készül.

A csigolyák morfológiájának jövőbeni kiegészítője a HRMR (high resolution MR) olyan 3D-textúra-analízissel kiegészítve, mely a trabecularis szerkezeti inhomogenitások („lukacsosság”) kvantitatív jellemzésére lesz alkalmas.

2.2.5. Az osteoporosis laboratóriumi diagnosztikája

A denzitometriával kimutatott calcipeniás osteopathia egyes formáinak elkülönítő felismerése elsősorban laboratóriumi eljárásokkal történik, a már említett röntgenvizsgálatok mellett.

2.2.5.1. Alapvizsgálatok

Az elkülönítés alapja a szérumban kalcium-, foszfor-, kreatininkoncentrációjának és alkalikusfoszfataz-aktivitásának mérése, valamint a vizelettel ürített kalcium mennyiségének meghatározása. A szérumban kalciumot lehetőség szerint atomabszorpciós spektrofotometriával

kívánatos meghatározni, különösen ajánlott az ionizált kalciumfrakció mérése. A hypercalcaemia (2,60 mmol/l felett) észlelése a hyperparathyreosis felismerésének kulcskérdése. A calciuria megítélése lehetőleg 24 órán át gyűjtött vizeletből történjen, az ürített kalcium napi mennyiségének (nem koncentrációjának!) kiszámításával: kóros a 0,1 mmol/kg/nap feletti érték. Gyakorlati kompromisszumként a reggeli második vizeletből kalcium/kreatinin hányados számolható (étkezni csak a második vizelet után szabad).

2.2.5.2. Hormonvizsgálatok

A csontanyagcserét speciálisan befolyásoló egyes hormonok vérszintjének meghatározása ugyancsak indokolt. Ezek:

1. szérumban TSH – az időskori hyperthyreosis nagy gyakorisága és tünetességénél miatt a TSH-szint mérése minden esetben indokolt, ha calcipeniás osteopathia derült ki;
2. szérumban parathormon – RIA és ELISA módszerekkel egyaránt mérhető, de csak az intakt molekulára érzékeny módszerek fogadhatók el. Indikációja a hyperparathyreosis valamennyi formája vagy ezek gyanúja, különösen a 2,60 mmol/l feletti szérumban kalcium esetén;
3. szérumban FSH – a menopauzális status megállapítására;
4. szérumban tesztoszteron – férfiak osteoporosisában kötelező alapvizsgálat, a kötőfehérje (SHBG) egyidejű mérésével, vagy az ösztrogén helyett szabad tesztoszteront mérve;
5. szérumban dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) – mellékvese-eredetű androgén, amelynek kórosan kis vérszintje az involúciós női osteoporosis kialakulását valószínűsíti, ezért nőknél főleg a BMD alsó határértéke kapcsán hasznos vizsgálat. Férfiaknál akkor végzendő, ha az osteoporosis kapcsán mért szérumban tesztoszteron normális eredményt adott.

2.2.5.3. A D-vitamin-anyagcsere vizsgálata

50 éves kor felett mindkét nemnél az emberek legalább harmada D-vitamin-hiányos, a korral egyre gyakrabban. A D-vitamin-hiány osteoporosis mellett vagy egymagában is előfordul. Felismerése elsőrendű fontosságú, mivel:

- kezelése egyszerű és többnyire sikeres;
- oszteológiai jelentőségén túl sok más betegség prevalenciáját is növeli;
- a kezeletlen D-vitamin-hiányban az antiporotikumok hatásossága csökken;
- ennek a vitaminhiánynak a kezelésére nem elegendő az a D-vitamin-mennyiség, amelyet a legtöbb antiporotikum mellé adjuváns szerként javasolnak.

A D-vitamin-ellátottság nagy érzékenységyű eszköze a szérumban 25OH-D₃ koncentrációjának mérése, amennyiben nem áll fenn jelentősebb májkárosodás. E módszer minél szélesebb körben történő alkalmazása javasolt. Korszerű metodikával végzett meghatározás esetén nem csupán a kórosan kis értékek (<10 ng/ml), hanem a normálzóna alsó harmadába eső értékek (10–30 ng/ml, részleges hiány) esetén is indokolt a D-vitamin-pótlás, különösen idősebb korban, a téli hónapokban, továbbá akkor, ha mellette szekunder hyperparathyreosis is kimutatható. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a nyári időszakban normális D-vitamin-szintet mutató betegek egy részénél a fényszegény téli időszakban megjelenik a D-vitamin-hiány, ezért a mérést legalább egy ízben indokolt télen is elvégezni.

Fontos hangsúlyozni, hogy az előbbi metabolittal szemben az 1,25(OH)₂-D₃-termelődés a szervezet endokrin regulációja alatt áll, ennek a szérumszintje tehát nem tükrözi a D-vitamin-ellátottságot.

2.2.5.4. A csontátépülés markereinek vizsgálata

A csont folyamatos átépülése (turnover) kapcsán az osteoblastok és az osteoclastok által termelt, valamint a csontállomány elbomlásából származó anyagok kerülnek a vérbe és a vizeletbe. Ezek mennyisége

megmérhető, és ebből a turnover adott fázisának aktivitására lehet következtetni.

A csontépítés markerei között a szérumban a teljes és a csontspecifikus alkalikus foszfatáz, továbbá az oszteokalcin hozzáférhető a napi gyakorlat számára. Diagnosztikus alkalmazásuk involúciós osteoporosisban nem vált be, ezért rutinszerűen nem ajánlható. A szekunder osteoporosis némely eseteiben (szteroidporosis, urémiás csontbetegség) azonban mérésük indokolt.

Jelentős új bizonyítékok támogatják viszont a kollagén képződése során szabaddá váló prokollagén 1-N-terminális propeptid (PINP) szérumszintje mérésének hasznosságát arra vonatkozóan, hogy kiknél várható terápiás eredmény az antireszorptív vagy a formációt fokozó gyógykezeléstől.

A csontbontás markerei. A leginkább elfogadott a kollagén keresztkötések, ill. keresztkötés-tartalmú peptidek mennyiségének mérése a vérben vagy a vizeletben (HPLC, ELISA vagy RIA). A fokozott csontbontás jeleinek észlelése nagyobb törési kockázatot jelent, különösen akkor, ha a BMD is csekély. Gyakorlati szempontból elsősorban a szérumban β-crosslaps meghatározása javasolt a módszer viszonylagos egyszerűsége (nem kell vizeletet gyűjteni) és kisebb szórása miatt, azonban a vizelet kollagén keresztkötés tartalma is használható. Mindegyik módszernél hazai, lehetőleg saját normálértékek alkalmazása kívánatos.

A csontátépülés sebességének meghatározása az osteoporosis felismerése mellett a kezelés elhatározásában is hasznos eszköz, mivel a kórosan kis csontdenzitás vagy a röntgenfelvételen látott csigolya kompresszió régebbi betegség következménye éppúgy lehet, mint a vizsgálat idején is aktívan zajló csontvesztés: az előbbi esetben az antiporotikus kezeléstől eredmény nem várható, az utóbbiban viszont a terápia biztosan indokolt.

2.3. A törési rizikó meghatározása: intervenciósz küszöb osteoporosis esetén

Az osteoporosis klinikai jelentősége a csonttörés megnövekedett kockázata, azonban nem minden csonttrikulásos beteg szenved csonttörést, azaz nem minden osteoporosisos beteg igényel kezelést. Ennek az a magyarázata, hogy az osteoporosis diagnózisa elsősorban a denzitás mérésén alapul, a porosisos csonttörés rizikótényezői között viszont a csökkent csonttömeg csupán az egyik, bár az életkor mellett kétségkívül a legjelentősebb tényező. A diagnosztikus és az intervenciósz küszöb tehát nem feltétlenül esik egybe. Az intervenciósz küszöb céljára a WHO és az osteoporosis nemzetközi szakmai szervezetei (IOF, NOF) a 10 éves abszolút törési valószínűséget javasolják. Ennek kiszámításához már elkészült a megfelelő kockázatbecslő program (FRAX), amely jelenleg tesztelés alatt áll.

2.3.1. Az osteoporosisos csonttörés kockázati tényezői

A legfontosabb törési rizikótényező az életkor és a csökkent ásványi csonttömeg. Bizonyított törési rizikófaktor még a kis testtömeg, korábban előfordult csonttörés, meggyorsult csontátépülés, glükokortikoidok tartós szedése, osteoporogen betegségek fennállása, továbbá az elesés kockázatát növelő állapotok (elsősorban a kognitív funkciók megromlása). Valószínűsített rizikótényező a családban – különösen anyai ágon – előfordult csonttörés, korai menopauza és a dohányzás. A tartós ösztrogén-szedés ellenben csökkenti a törés kockázatát.

A rizikótényezők közül egyesek a denzitástól függetlenek (életkor, anyai csonttörés), mások összefüggenek (kis testtömeg). Az életkor kockázati szerepe kiemelkedő, adott mértékű denzitáscsökkenésből a korrall előrehaladva exponenciálisan növekvő törési valószínűség fakad. Más tényezők az életkorral eltérő összefüggést mutatnak, így a korai menopauza az ezt követő évtizedben növeli a törési

kockázatot, a családban előfordult csípőtáji törés pedig inkább az időskori rizikót fokozza.

A genetikai vizsgálatok közül egyre több adat indokolja a kollagén 1A1 gén Sp1 mutációjának vizsgálatát, mivel a 's' allél jelenléte 50–80%-kal növeli a törési rizikót, a csontsűrűségtől függetlenül.

2.3.2. A törési kockázat megítélése denzitometriával

Az osteoporosis prognózisának (a törési kockázatnak) a megállapítására valamennyi kvantitatív csonttömegmérő eljárás alkalmas. A BMD egyszórásnyi csökkenése a törési rizikót általában kétszeresére növeli, csípőtáji törésre vonatkozóan azonban a csípőcsonton mért egyszórásnyi denzitáscsökkenés háromszoros törési kockázatot jelez. Az axiális csontokon végzett mérés primátusának fenntartása mellett hangsúlyozzuk, hogy perifériás denzitometriával is igazolták a rövid távú (1 éven belüli) törési rizikó növekedését, igen nagy beteganyagban (NORA vizsgálat) támasztva alá e mérés napjainkban is jogos alkalmazását.

A betegség felismerésekor már nagyon alacsonynak mért BMD a törésprognosztika szempontjából rossz előjel. A normális vagy határérték BMD mérését 1–1,5 évente érdemes ismétetni – minél idősebb a beteg, annál hamarabb. A mérési helytől és a módszertől függően 2–4 mérési adatból ítéltető meg a csontvesztés üteme, amely normálisan a praemenopausában 1%, a menopauzában 2% körül van évente. Az eleve kis BMD-érték mellett észlelt gyors csontvesztés aktív osteoporosisot bizonyít, míg a kis BMD mellett mért csekély csontvesztés inkább a csúcs-csonttömeg elégtelen kialakulását jelzi.

A törési kockázat becslésére mindinkább használatosak az ultrahangos csontparaméterek is, amelyek közül különösen az SOS romlása utalhat a denzitástól függetlenül is törésveszélyre. A BMD és a QUS egyidejűleg kis értéke a törési kockázatra vonatkozóan összeadódik, azaz pl. mindkettő

1 szórásnyi kórossága a törékenység 4-szeres fokozódására utal. A denzitométerrel meghatározható anatómiai tulajdonságok közül a combnyak tengelyének hossza (HAL, hip axis length) esetében bizonyították, hogy az átlagosnak nagyobb értéke fokozott törésveszéllyel jár, szintén a BMD-től függetlenül.

A terápiás intervenció szükségességét a denzitás mellett más adatok is segíthetik. Egyes biokémiai markerek egyidejű meghatározása a döntést nagyban segíti: a kis denzitás melletti fokozott csontreszorpció jelentős csontvesztést jósol és mielőbbi kezelést indokol. E tekintetben a P1NP- és a β -crosslaps-mérések ajánlhatók elsősorban.

2.4. Az osteoporosis szűrővizsgálata panaszmentes embereknél

Az osteoporosis szűrésének olcsó, érzékeny, viszonylag specifikus és biztonságos módszere a denzitometria, elsősorban fotonabszorpciós vagy ultrahangos módszerrel. A korábban említett szempontokat és a publikált költség-haszon elemzéseket figyelembe véve az osteoporosis lakossági szintű szűrővizsgálata nem javasolható. Nemzetközi ajánlásokat követve 65 éves kor felett minden nőnél, 70 éves kor felett minden férfinnél indokolt a denzitometria elvégzése, a szűrést tehát elsősorban e korosztályokra érdemes koncentrálni. Az 50–65 éves korúak szűrése akkor ígér jelentős találati eredményt, ha legalább egy jelen van a bizonyított rizikótényezők közül. Minél több rizikófaktor halmozódik, annál korábbi életkorban célszerű a vizsgálat. Mindebből az következik, hogy az osteoporosiszűrést célszerű a rizikófaktorokra irányuló kérdésekkel kezdeni, majd főleg azokat vizsgálni denzitométerrel, akik ezen az „előválogatáson” fennakadtak. A hazai viszonyokról pontos adatokat szolgáltatató vizsgálataink folyamatban vannak.

3. A KORRAL JÁRÓ OSTEOPOROSISOK KEZELÉSE

A főbb ajánlások összefoglalása

Diagnosztika

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

Terápia monitorozása

A D-vitamin-kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dózisváltáskor) ellenőrizendő a szérum-kalcium- és a vizelet-kalciumürítés. (D)
A HPK megkezdésekor denzitometria, majd évente rendszeresen nőgyógyászati, laboratóriumi vizsgálat, 2 évente mammográfia szükséges. (A)
Célzott, speciálisan megtervezett mozgásprogramokkal csökkenthető a csontvesztés mértéke és a csonttörés kockázata. (B)

A megfelelő kalciumbevitel, D-vitamin-ellátottság és fizikai aktivitás biztosítása az osteoporosis bázisterápiája. (A)

A javasolt napi kalciumbevitel:

- gyermekkorban (különösen serdülőkorban) 1500 mg (B);
- nőknél praemenopausában 1000 mg (A);
- terhesség esetén 1500 mg (A);
- nőknél postmenopausában 1500 mg (A);
- férfiaknál 1200 mg (C).

A javasolt napi D₃-vitamin-bevitel:

- nőknél praemenopausában 400 NE (10 μ g)/nap (D);
- terhesség esetén 400 NE (10 μ g)/nap (D);
- nőknél postmenopausában 800 NE (20 μ g)/nap (A);
- férfiaknál 50 év felett 800 NE (20 μ g)/nap (A).

Az aktív D-vitaminok kivételével mindegyik osteoporosis gyógyszeres kezelés kombinálandó kalciummal elégtelen diétás kalciumbevitel esetén. (A)

Aktív D-vitamin-szármaazékok adása (0,25–1,0 mg naponta) javasolt idősebb, 65 év feletti involúciós osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérumkreatinin: nők >150 µmol/l; férfiak >200 µmol/l) vagy akiknél a hagyományos D-vitamin-kezelés (600–1000 NE/nap) hatástalannak tűnik. (C)

Hormonpótló kezelés

Jelenleg, újabb adatok megismeréséig a hormonpótló kezelést osteoporosisprevenció vagy -kezelés céljából második vonalbeli kezelésként, csak a kockázat/haszon arány gondos mérlegelése után, a beteg teljes körű tájékoztatását követően, kifejezett postmenopausalis tünetek fennállása esetén, a lehető legkisebb hatékony dózisban 5 évig javasoljuk. (A)

Biszfoszfónátok

Az orális biszfoszfónátok (alendronát – heti 70 mg, rizedronát – heti 35 mg, ibandronát – havi 150 mg) első vonalbeli készítményeknek számítanak a postmenopausalis osteoporosis

- megelőzésére (A);
- és terápiájára (A).

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

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

A biszfoszfónátok hatását a D-vitaminok erősítik a biszfoszfónátok által esetlegesen indukált szekunder 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. (A)

Legújabban az iv. biszfoszfónátkezelés jelent meg, amely 3 havonta (ibandronát) vagy évente (zoledronát) egy alkalommal adandó. A zoledronát kiemelkedő hatékonysággal előzi meg mind a csigolyatöréseket, mind a nonvertebrális töréseket (beleértve a csípőtáji törést is) (A).

Zoledronát évi egyszeri injekciójával a már csípőtáji törést szenvedett betegek mortalitása csökkenthető és az újabb csigolya- vagy nonvertebrális törések kockázata is jelentősen csökken. (A)

Stroncium-ranelát

A stroncium-ranelát az osteoporosis első vonalbeli gyógyszere, mert törésprevenzív hatása a csigolyákon és a nonvertebrális régiókban, a betegek széles körénél igazolt: menopauza kezdeti vagy későbbi életkorában vagy nagyon időseknél, osteoporosisban vagy osteopeniában, korábban törötteknél és még nem törötteknél egyaránt. A stronciumkezelés kimutatható életminőség-javulással jár. (A)

Teriparatid

A humán rekombináns PTH (hPTH – teriparatid) a súlyos postmenopausalis osteoporosis első anabolikus terápiája. (A) A teriparatid ugyancsak első vonalbeli szerként jöhet szóba tartós szteroidkezelésben részesülő, többszörösen tört, súlyos osteoporoticus betegeknél. (D)

SERM

A raloxifen szintén első vonalbeli osteoporosis-gyógyszer postmenopausalis osteoporosis megelőzésére és kezelésére, különösen az emlőráktól veszélyeztetett népességben. (A)

Kalcitonin

A kalcitonin elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek biszofzfonátok, SERM-ek, stroncium vagy teriparatid nem adható kontraindikáció vagy mellékhatás miatt. (A)

Alkalmazása hasznos a fájdalommal járó osteoporosisban, illetve kompressziós csigolyatörések akut fázisában. (A)

3.1. Kit, mikor és hogyan kezeljük?

Az osteoporosis kezelésének a középpontjában 2006-ban is a költséghatékonyság áll. Továbbra is elsődleges a nagy rizikójú betegek bevonása a terápiába. Még mindig nem elégséges a már osteoporoticus törést (elsősorban combnyaktörést) elszenvedett betegek kezelése, azaz egyelőre ezen betegeknek csak kb. 7–8%-a kerül osteoporosiscentrumokba, a döntő többség még kezelés nélkül marad a törések ellátása után is. Kevés figyelmet kapnak az idős és férfi betegek.

A rendelkezésre álló adatok szerint 65 éves kor alatt nem célszerű populációs szűrést végezni az alacsony hatékonyság miatt, csupán a fokozott rizikójú csoportokban érdemes szűrni. 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 osteoporoticus törést, az életkort, a magas szérum (vizelet) kollagén keresztkötés koncentrációt, a kortikoszteroidterápiát, illetve a tartós immobilizációt. Minél több kockázati tényező van jelen, annál hatékonyabb a kezelés. Különösen fontos az eleséshez vezető tényezők figyelembevétele (rossz visus, nyugtatók szedése, szédülés, csúszós felületek, ortosztatikus hipertónia 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, valamint a csontminőség romlása áll a törések hátterében. Végezetül, a terápiás döntés meghozatalakor szem előtt kell tartani

az egyéb betegségeket (komorbiditás), illetve az egyéb szedett gyógyszerekből származó interakciókat is.

Továbbra is kiemelten fontosnak tartjuk a megfelelő kalciumbevitel, D-vitamin-ellátottság és fizikai aktivitás biztosítását az osteoporosis kezelésében. A Magyarországon igen széles körű D-vitamin-hiány megszüntetése népegészségügyi feladat, megoldása jelentős előrelépés lenne az életminőség javítása útján. Ezért továbbra is javasoljuk a – főleg téli – kiegészítő D-vitamin-kezelés alkalmazását napi 400–800 NE adagban.

Amennyiben a kezelés elején mért $-2,5$ T-score-nál kisebb csontsűrűség a kezelés alatt $-2,5$ T-score fölé emelkedne, az rövid távon nem indokolja a kezelés felfüggesztését (amint normotenzió vagy euglycaemia elérése után sem függesztjük fel az antihipertenzív, illetve antidiabetikus terápiát). Természetesen 4–5 éves kezelés után, és több testtájékon mért $-2,5$ T-score fölötti értékek esetén, a kezelés felfüggesztésének mérlegelése ajánlott.

3.2. Életmódi tényezők terápiás alkalmazása

3.2.1. Diétás és életmódi tényezők szerepe az osteoporosis prevenciójában és kezelésében

Az osteoporosis (OP) kezelése és prevenciója sok tekintetben, leginkább a nem gyógyszeres eljárások vonatkozásában összemosódik. 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 (pl. biszofzfonátkezelés megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság nélkül eredménytelen), másrészt pedig részei a további csontvesztés megelőzésének. A diéta és a környezeti faktorok szerepe ugyancsak nem választható el egyéb prevenciók eljárásoktól (pl. mozgásterápia, dohányzás elhagyása stb.).

A diéta tekintetében a tej, tejtermékek, káposzta, tofu jelenthet kiemelt kalciumforrást. Egy másik szempont lehet a foszfátpótlás.

Egyes klinikai vizsgálatokban a foszfátbevitel előnyösnek bizonyult, de a normális kiegyensúlyozott diéta általában nem okoz foszfátdeficienciát, így megfelelő táplálkozás mellett külön foszfátpótlásnak nincs értelme. Egy további szempont a táplálék pH-ja körül mozog. A legtöbb diéta a pH-t a neutrális felől kissé a savas irányába tolja. Ennek megfelelően a bázikus sók lassan távoznak a szervezetből, aminek következtében a csúcscsonttömeg csökkenhet és a csontvesztés fokozódhat. Mindent a savas táplálékok arányának kismértékű csökkentése, ill. fokozott tejfogyasztás révén korrigálni lehet. A felsoroltak egyenként kicsiny változások, az élet teljes hosszában azonban összeadódnak és komolyabb problémát jelenthetnek.

A szabad levegőn tartózkodás tekintetében tanácsos különbséget tenni fiatalok és idősök között. Nyilvánvaló, hogy a napfény-expozíció optimális mennyiségének meghatározása igen nehéz. A szervezet D-vitamin-státuszát a napfény (UV sugárzás) javítja, ehhez azonban az időseknek hosszabb ideig kell a napon tartózkodni az optimális hatás elérése érdekében. Másfelől ismeretes, hogy a túlzott napfény-expozíció fokozza a bőrrák rizikóját. Mindent egybevetve, tavasztól ősziig, napi 5–15 perc természetes fényen tartózkodás elegendő a megfelelő D-vitamin-előanyag képzéséhez.

3.2.2. *A mozgás mint terápiás effektusú aktivitás az osteoporoticus betegek gyógyításában*

A gyógytorna folyamatos végzését követően már néhány hét elteltével javul az egészségi állapot szubjektív megítélése, a beteg életminősége. A torna végzésekor az alkalmazott analgetikumok dózisa csökkenthető, mivel a fájdalom enyhül, sőt a csonttörés kialakulásának rizikója is mérséklődik. Mind a csoportos, mind az egyéni tornagyakorlatok javítják a fizikai teljesítőképeséget; a csoportosan végzett testezés vitathatatlanul előnye az a szocializációs hatás, amely önmagában is javítja az életminőséget. A kapcsolatok

kialakulásával az egyént körülvevő szociális háló egyre inkább kiépül, erősödik. A gyógytorna természetesen a csontrendszer erősítése, a neuromuscularis funkciók javítása – amelyen többek között értendő az izomerő növekedése és a stabilitás fokozódása – révén fejti ki közvetlen hatását. Továbbá jótékony hatással bír a cardiovascularis rendszere, fokozza az aerob kapacitást. A gyógytorna célozhatja a sérült területek telhermentesítését, pl. extenziós gyakorlatok alkalmazásával a csigolyafraktúra okozta flexiós tartásproblémák enyhíthetők, valamint az újabb csigolyatörés kialakulásának veszélye mérsékelhető.

A fizikai terhelés természetesen nem csupán a szekunder, illetve a tercier prevencióban, hanem a modellig idején, a primer prevencióban is fontos szerepet tölt be. A csúcscsonttömeg a modellig idején végzett fizikai terheléssel növelhető, ami a csonttrikulás egyik leghatékonyabb megelőzési módja, hiszen nagyobb és szilárdabb csontváz kialakulásához vezet. A felnőttkorban végzett testmozgás kevésbé effektíven növeli a csonttömeget, a fent említettek miatt mégis kulcsfontosságú szerepet tölt be az osteoporosisos csonttörés megelőzésében és az osteoporosisos törést elszenvedett beteg rehabilitációjában. Az időskorban végzett testmozgás javítja az izomerőt, a koordinációt, ezáltal csökkenti az esés, a csonttörés kockázatát. Részletesebben lásd a Rehabilitáció című fejezetben.

A csontrendszerre fizikai terhet jelentő mozgásformák (kocogás, futás, tenisz stb.) előnyösek a csontképzés szempontjából. Ezért a rendszeres mozgás, időskorban legalább napi fél óra séta feltétlenül ajánlott.

3.3. **Az osteoporosisok gyógyszeres kezelése**

3.3.1. *Kalcium*

A megfelelő kalciumbevitel elengedhetetlenül fontos a normális növekedéshez, azaz a maximális csúcscsonttömeg kialakulásához, valamint a felnőttkori csontanyagcsere egyensúlyának fenntartásához.

Magyarországon jelenleg 400–600 mg közötti egy felnőtt személy átlagos napi kalciumfogyasztása, ami lényegesen kevesebb a kívánatosnál.

Az ajánlott napi kalciumbevitel a következő:

- gyermekkorban (különösen serdülőkorban) 1500 mg;
- nőknél, praemenopausában: 1000 mg;
- terhesség esetén: 1500 mg;
- nőknél, postmenopausában: 1500 mg;
- férfiaknál: 1200 mg.

A kalciumbevitel további fokozása káros következményekkel járhat: napi 2000 mg felett fokozódik a törések gyakorisága, férfiak esetében 1300–1500 mg felett fokozódik a prosztatakarcinóma incidenciája. Célszerű az ajánlott mennyiségeket étel formájában elfogyasztani. Amennyiben természetes formában nem elégséges a kalciumbevitel, azt gyógyszeresen kell kiegészíteni az ajánlott mennyiségre. Ennek során előnyben részesítendő a kalcium-citrát, mivel felszívódása pH-független, biohasznosulása nagyobb, a gastrointestinalis mellékhatások hiányoznak, vizelettel történő citrátürülés pedig véd a kalcium-vesekővesség ellen. A kalciumnak fontos szerepe van az osteoporosis megelőzésében, azonban a kezelésére önmagában nem elégséges. Úgyanakkor – az aktív D-vitaminok kivételével – mindegyik osteoporosis elleni gyógyszeres kezelés kiegészítendő kalciummal elégtelen étrendi kalciumbevitel esetén.

3.3.2. D-vitaminok

Az idősebb korosztályok D-vitamin-hiánya továbbra is az egyik legfontosabb egészségügyi problémája a világ fejlett országainak, így Magyarországnak is. Hazánkban a 60 év felettek 1/3-a, bizonyos területeken 50–60%-a D-vitamin-hiányos. A D-vitamin-hiány általában kétszerre gyakoribb az idősek otthonában élőknél, illetőleg tartósan lakásban tartózkodók körében, mint a korban azonos, de egyébként mobilis populációban. A D-vitamin-hiány felszámolásában a hazai oszteológiai hálózatnak is központi szerepet kell vállalnia.

Prevenció céljára napi 400–600 NE D-vitamin ajánlott. Osteoporosis kezelésére napi 800–1000 NE javasolt. Másik lehetőség, hogy 50–100 ezer NE D-vitamin 2–3 havonta alkalmazott egyszeri adásával végezzük a kezelést. A D-vitamin-kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dózisváltáskor) ellenőrizendő a szérum-kalcium- és a vizelet-kalciumürítés. A D-vitamin sokkal hatékonyabban szupprimálja a szekunder hyperparathyreosist, mint a kalciumbevitel növelése önmagában.

A D-vitaminnal történő kezelés során a BMD jelentősen nem emelkedik. Elképzelhető, hogy a csonttörésekben mutatózó csökkenés csak részben csonthatás, részben pedig a D-vitamin osztronszerre kifejtett pozitív hatásának az eredménye. Ezt támasztja alá az is, hogy prospektív, randomizált, kettős-vak vizsgálatokban az alfakalcidol szignifikáns mértékben, 50–70%-kal csökkentette mind az elesők, mind az elesések számát, feltehetőleg az izomrendszerre kifejtett hatásán keresztül. Bár a kolekalciferol alkalmas az osteoporosis prevenciójára, illetőleg kezelésére, a hidroxilált D-vitaminok (alfakalcidol és kalcitriol) bizonyos esetekben előnyösebbek lehetnek. Elsősorban idősebb, 65 év feletti koraal járó osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérumkreatinin: nők >150 µmol/l; férfiak >200 µmol/l), vagy akiknél a hagyományos D-vitamin-kezelés (800–1000 NE/nap) hatástalannak tűnik.

A hidroxilált D-vitaminok javasolt napi adagja 0,25–1,0 mg. A kezelés monitorozása a hagyományos D-vitamin-kezeléssel megegyező módon történik. Kalcium-vesekőves betegnek D-vitamin csak alapos megfontolás után adható.

3.3.3. Menopauzális hormonterápia (MHT)

3.3.3.1. Ösztrogének, gesztagének

Az utóbbi években publikált és nagyszámú beteg vizsgálatán alapuló tanulmányok szerint (mindenekelőtt a WHI 2002), a konjugált

ösztrogén–medroxiprogesztéron-acetát (MPA) kombinációt kapó, 60 év feletti, magasabb testtömegű, jelentős hányadában hipertóniás és cukorbeteg (egyébként „egészséges”) populációban emelkedik az invazív emlőkarcinóma, a coronariabetegség, az agyvérzés, a tüdőembólia, valamint az epekövesség gyakorisága a placebóval kezelt csoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor jelentősen csökken a csonttörések (csípőtáji törések is!) és a vastagbélrák előfordulása a kezelt körében. Az előnyök és hátrányok összevetésekor a morbiditás jelentősebb volt a teljes kezelt csoportban, miközben a mortalitás nem mutatott szignifikáns különbséget.

A konjugált ösztrogén-monoterápia 5 éves alkalmazása a vizsgált 60 év feletti, átlagpopulációnál nagyobb testtömegű kezelt csoportban sem mutatott a kontrolltól szignifikánsan eltérő emlő- és cardiovascularis kockázatnövekedést, miközben egyértelmű kedvező szonteffektust igazoltak itt is. Ugyanakkor a stroke-ok száma ebben a kezelési csoportban is növekedett. A colorectalis cc. vonatkozásában csak az idős, 70 év feletti csoportban észleltek protektív hatást, míg az 50–60 év közöttiek esetében csökkenő, újabb elemzések szerint a szignifikancia szintjét elérő cardiovascularis és emlőrákkockázat csökkenése volt látható.

További, kevésbé szigorú vizsgálatok szerint az ösztrogének típusa és adagolási módja, valamint a gesztagének típusa nem befolyásolta jelentősen az emlőrákkockázatra gyakorolt hatást. A kockázatfokozódás a kombinált ösztrogén/gesztágén kezelés esetén igazolható, de az előbbieket szerint azon nőknél, akik a menopauza után több mint 10 évvel kezdték a hormonterápiát. Az ösztrogén-monoterápiában részesülők esetében a kedvező hatások vagy semleges effektus volt igazolható, kivéve a stroke és mélyvénás thromboembolia eseteit.

Az a tény, hogy a konjugált ösztrogén-monoterápiában részesülő csoportban hasonló expozíciós idő után kedvezőbb összhatast regisztráltak, mint a kombinált (CEE-MPA)

kezelésben részesült vizsgálati ágban, megengedi azt a feltételezést, hogy az ösztrogénnel együtt alkalmazott gesztágén játszik fő szerepet az emlőtumorok és CV szövődmények kockázatának emelkedésében. Fontos további szempont, hogy az alkalmazott konjugált ösztrogént 0,625 mg/nap, az ösztradiolt (más vizsgálatokban) 2 mg/nap orális dózisban alkalmazták, mivel a vizsgálatok indításakor ez volt az általánosan elfogadott dózis. Napjainkban azonban, a súlyos kezdeti tünetek megszűnése után, ennek a dózishoz a felét javasoljuk. A vizsgálatokban részt vevők átlagéletkora magas volt (64 év felett), hazai gyakorlatunkban sokkal fiatalabbakat kezeltünk és kezelünk MHT-val. A WHI (2002) eredmények első publikálása óta számos utóelemzést közöltek (pl. Rossouw és mtsai 2007), melyben igazolták a WHI eredeti anyagában, hogy a 60 évnél fiatalabb, illetve a hormonkezelést a menopauza után 10 éven belül megkezdett nők cardiovascularis eseményei és a stroke kivételével kedvezőbbek voltak a csak ösztrogén (E)-ágban, mint a placebocsoportban, a cardiovascularis események incidenciája a kombinált kezelésű (E+P) csoportban szintén kedvezőbb volt a kontrollcsoportéhoz képest. Itt azonban az emlőrák és a stroke gyakorisága magasabb volt. A teljes mortalitás a hormonterápia összevont két ágában jelentősen kevesebb volt az 50–59 évesek körében, mint a placebocsoportban. További tisztázó adatok várhatók a közeljövőben. A még megmaradt terhelő adatok azonban óvatosságra intenek, különösen az MHT 60 éven felül vagy menopauza után 10 éven túli indítása esetén. További gondos mérlegelést indokol a hagyományos dózisú kombinált (E+P) terápia. Fontos közös szempontok a MHT esetében:

1. A menopauzális hormonterápia (MHT) alkalmazását javallathoz kell kötni. A javallatot – az előnyök és kockázatok tükrében – a pácienssel meg kell beszélni.
2. A javallat nem lehet cardiovascularis események megelőzése, különösen nem terápiaja.

3. Hiszterektoimizált nők számára az egyedüli ösztrogénterápia javasolható az osteoporosis prevenciójára, illetve kezelésére is, ha a hormonkezelésnek további javallatai is vannak, pl. hóhullámok, urogenitalis atrófia súlyos formái.
4. Nem hiszterektoimizált, menopauza után 10 éven belüli, illetve 60 évnél fiatalabb nők számára kombinált (E+P) MHT hasonló indikációval szintén javasolható.
5. A jelenlegi klinikai epidemiológiai adatok ismeretében 5 évnél hosszabb kezelési időt ne javasoljunk, illetve évente mérleljük a kezelés további folytatását. Ellenjavallatok hiányában azonban ne vonjuk meg a kezelést 5 éven túl sem.
6. Alkalmazzunk a korábbiakhoz képest felezett adagokat: orális ösztadiol 1 mg, CEE 0,3 mg, kombinált készítményben a gesztagén 0,5 mg NETA, 2,5 mg MPA vagy 5–10 mg didrogeszteron. Hatásos lehet az orális vagy transzdermalis ösztrogén kiegészítése intrauterin eszközzel bevitt gesztagénnel (levonorgesztrell). Az osteoporosis prevencióra/kezelésre adott MHT is kiegészítendő D-vitaminnal és kalciummal.
7. Az ellenjavallatok között különös fontosságúak a nehezen ellenőrizhető hipertónia (stroke-kockázat), az anamnézisben kimutatható thrombophiliagyanú (előzményben DVT, PE), nem jól ellenőrzött diabetes mellitus, cardiovascularis, ill. cerebrovascularis betegségek.
8. Gyanú esetén thrombophilia kivizsgálása, illetve a többi betegségre vonatkozó szakvélemény lehet irányadó.
9. Rendszeres nőgyógyászati onkológiai ellenőrzés: endometrium vizsgálata (TVS), emlő ellenőrzése (mammográfia) a gondozás kötelező része legyen.
10. Az alternatív kezelés formáit meg kell beszélni a pácienssel (tibolon, SERM, osteoporosis-gyógyszerek).

Nyomatékosan hangsúlyozzuk az orvosok felelősségét az MHT-ban részesülő beteg felvilágosításában, kivizsgálásában, gondozásában és egyedi igényének megfelelő hormonpótlás lehetőségének megválasztásában. A vizsgálatok üzenete nem a hormonpótló kezelés elvetését, hanem tudatos, célirányos alkalmazását kell eredményezze. A hormonkészítmények felsorolása meghaladná a terápiás ajánlás kereteit, hasonlóan a nőgyógyászati-onkológiai ellenőrzés részletei, ezek tekintetében a hazai és nemzetközi menopauzatársaságok állásfoglalásaira (pl. www.menopauza.hu; www.nams.org; www.ims.org; www.emas.org, valamint nőgyógyászati/onkológiai kézikönyvekre utalunk.

3.3.3.2. Tibolon

A tibolon egy szintetikus szteroid molekula, amely a szervezetben 3 aktív metabolitná alakul, amelyeknek ösztrogén-, gesztagén-, valamint androgénszerű hatásai vannak. Klinikai vizsgálatokban csökkenti a hóhullámokat, növeli a csontdenzitást, növeli a libidót, valamint csökkenti az urogenitalis atrófia tüneteit. Emellett (a MHT-val ellentétben) nem növeli az emlődenzitást, csökkenti az emlőfeszülést. A Million Women Studyban a tibolonnal kezelt esetekben megfigyelték az emlőrákkockázat, valamint a stroke-gyakoriság fokozódását. A még tisztázatlan kérdések ellenére a tibolon kedvező alternatívája lehet az MHT-nak menopauzális hóhullámok és osteopenia/osteoporosis esetében. A kockázat/haszon mérlegének megbeszélése a beteggel itt is szükséges.

3.3.4. Biszfoszfonátok

Alendronát és rizedronát esetében több randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatot publikáltak, melyek eredményeit összesítő szisztematikus áttekintések is rendelkezésre állnak. Az újabb alendronátkészítmények alkalmazásával nyert tapasztalatokról még nem jelent meg publikáció. Ismeretes azonban,

hogy a generikus készítmények törzskönyvezéséhez elfogadott klinikofarmakológiai vizsgálatokban az egészséges önkéntes férfiak vizeletében mért alendronát-koncentráció nem különbözött jelentősen az originális készítménnyel kezelt egészséges önkéntesekétől. A szokásos abszorpciójú termékeknek egyébként kötelező bioekvivalencia-vizsgálatot biszfoszfonátokkal nem végeztek, mivel a csekély (<1%) felszívódás miatt a plazmakoncentráció igen nehezen mérhető.

Alendronáttal és rizedronáttal több mint 40 000 személyen végzett vizsgálatok eredményeit részletesebben tárgyaljuk. Menopauzás osteoporosisban az alendronát-készítmények a FIT vizsgálat alapján a már törésen átesett és a még törés nélküli nőbetegeknél egyaránt indikáltak, mind a csigolya-, mind a csípőtáji törések megelőzésére. A rizedronát-készítmény a HIP vizsgálat eredményei alapján indikált a csípőtáji törések prevenciójára a már törésen átesett nőbetegek körében. Az alendronátokhoz hasonlóan a rizedronát is indikált a csigolyatörések prevenciójára. Ez az indikációja a VERT vizsgálaton alapul, amelybe ugyancsak meglévő töréssel rendelkező betegeket válogattak be. Csonttörés nélküli betegekre fókuszáló randomizált törésprevenció vizsgálat rizedronáttal eddig nem történt.

Az alendronát az indikáció alapját képező vizsgálatokban a csigolyatörések relatív kockázatát 47%-kal, a nonvertebrális töréseket 22–40%-kal és a combnyaktöréseket 50%-kal csökkentte. A randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatok metaanalízise az alábbi törésprevenció hatásokat igazolta a placebokezeléshez képest (relatív kockázatsökkenések, Cochrane adatbázis):

- morfometriás csigolyatörések (n=9360, 5–40 mg/nap): 48% (95% CI: 35–67%);
- osteoporoticus és nem osteoporoticus típusú nonvertebrális törések (n=3723, 10–40 mg/nap): 49% (95% CI: 31–62%);
- combnyaktáji törések (n=11808, 5–40 mg/nap): 37% (95% CI: 8–57%).

A rizedronát az indikáció alapját képező vizsgálatokban a csigolyatörések relatív kockázatát 41–49%-kal, a nonvertebrális töréseket 33–39%-kal és a combnyaktöréseket 40–60%-kal (alcsoport, 5 mg-os dózis) csökkentte. A randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatok metaanalízise az alábbi törésprevenció hatásokat igazolta a placebokezeléshez képest (relatív kockázatsökkenések, Cochrane adatbázis):

- morfometriás csigolyatörések (n=2604, 2,5–5 mg/nap): 36% (95% CI: 23–48%);
- osteoporoticus típusú nonvertebrális törések (n=12958, 2,5–5 mg/nap): 27% (95% CI: 13–49%);
- a combnyaktáji törések metaanalízisét a rizedronát esetében nem végezték el. A legnagyobb, kifejezetten a csípőtáji törésekre gyakorolt hatás megítélésére végzett vizsgálat, a HIP az alábbi törésprevenció hatást igazolta a placebokezeléshez képest (n=9331, 2,5–5 mg/nap): kb. 30% (95% CI: kb. 10–40%).

Az alendronát és a rizedronát csonttömegnövelő és töréscsökkentő hatása 5–10 éves kezelés után is kimutatható. A két biszfoszfonát heti egyszeri kiszerezését közvetlenül összehasonlító randomizált, kontrollált vizsgálatokba (FACT-US és FACT-International) bevont postmenopausalis osteoporoticus betegek száma túl kevés (összesen n=1989), a vizsgálatok ideje pedig túl rövid (1 év) ahhoz, hogy a trauma nagyságától és lokalizációtól függetlenül, mellékhatásként jelentett csonttörésekre érdemi következtetést lehessen levonni. Morfometriás csigolyavizsgálatokat nem végeztek. A vizsgálatok elsődleges végpontja sem a csonttörési kockázat csökkenése volt. A csonttörés legfőbb prediktorai, a csontsűrűség és a csontforgalom azonban mindkét vizsgálatban az alendronát kifejezettebb hatását mutatta a rizedronáthoz képest. Az alendronát esetében ma már szinte kizárólag a heti egyszeri 70 mg-os, a rizedronát esetében pedig a heti 35 mg-os adagolást alkalmazzuk, amelynek segítségével a gastrointestinalis mellékhatások számát radikálisan csökkenthetjük.

Az ibandronát az első és máig egyetlen havi adagolású orális biszfoszfonát. Az orális ibandronáttal végzett vizsgálatokban megállapították, hogy 40–60%-kal csökkenti a csont biokémiai markereinek koncentrációját. Napi 2,5 mg a lumbális gerincen 5%, a csípőtájékon 3–4% BMD-növekedést eredményezett 3 éves alkalmazás során. Az iBANDRONATE Osteoporosis trial in North America and Europe (BONE) tanulmányban, korábban vertebrealis törést elszenvedett 1952 postmenopausás nőt kezelve, napi 2,5 mg ibandronáttal az új csigolyatörések incidenciáját 62%-kal lehetett mérsékelni. Ez a hatás már 1 éven belül megjelent és a kezelés 3 éve alatt megfigyelhető volt. A teljes vizsgált populációban nem volt szignifikáns csökkenés a nonvertebralis törésekben, azonban azon alcsoportban, ahol a combnyak BMD T-score-ja $-3,0$ alatt volt (az összes vizsgált 15%-ában), 69%-os nonvertebralis töréscsökkenést észleltek. A Monthly Oral iBANDRONATE in LADIES (MOBILE) vizsgálatban havi egyszeri 150 mg ibandronát hatását elemezték 790 postmenopausás hölgyön, akiknél nem volt feltétel a korábbi osteoporoticus törés. A havi 150 mg-os csoportban nagyobb arányú volt a biokémiai markerek csökkenése és a BMD emelkedése, mint a napi 2,5 mg-os adagolású csoportban, így az előbbi terjedt el a gyakorlatban. A MOBILE vizsgálat eredményei alapján a havi adagolású ibandronáttal kezelt betegeknél már 3 hónap után szignifikáns javulás mutatkozott a BMD-értékekben mind a gerinc-, mind a teljes csípőtáji régióban. A kétéves kezelés után 68%-os CTX-csökkenés volt kimutatható, és a betegek 93,5%-a reagált a havi 150 mg-os per os kezelésre. Az eredmények egyébként hasonlóak korai menopauzás nőknél és osteoporoticus férfiaknál, azonban ezek viszonylag kis létszámú vizsgálatok voltak.

Az ibandronát az orális adagolás mellett negyedéves intravénás injekcióként is elérhető (3 mg 3 havonta iv.). A Dosing IntraVenous Administration (DIVA) vizsgálatban a 2 havonta 2 mg, illetve 3 havonta 3 mg intravénás alkalmazását hasonlították a napi 2,5 mg orális adagoláshoz 1104 nőbetegnél,

akinek a beválasztási kritériumai azonosak voltak a MOBILE vizsgálatban alkalmazottakkal. A DIVA vizsgálatban a negyedéves ibandronát injekció nagyobb csontsűrűség-növelő hatást mutatott a napi orális adagoláshoz képest, mind a lumbális gerinc, mind a teljes csípőtáji régiókban. Ez az adagolási forma az osteoporosisos betegek azon csoportjának is megoldást nyújt, akiknél az orális biszfoszfonátterápia a gastrointestinalis mellékhatások, polypragmasia, ill. rossz compliance miatt nem volt hatékony. Több vizsgálat bebizonyította, hogy az adagolás gyakoriságának csökkenése növeli a betegek compliance-ét.

A zoledronát – több mint 7500 beteget magában foglaló – vizsgálatban 70%-kal csökkentette a csigolyatörés kockázatát 3 év alatt. A kockázatcsökkentés minden évben jelentős mértékű és szignifikáns volt: az 1. évben 60%, a 2. évben 71%. A zoledronát a klinikai csigolyatörés kockázatát 77%-kal csökkentette. Ugyanebben a vizsgálatban a csípőtáji törések kockázatának 41%-os csökkenését is igazolták 3 év alatt. A zoledronát a nonvertebralis törési rizikót 25%-kal redukálta. Egy másik vizsgálatban a zoledronát hatását 2000-nél több csípőtöréssel átesett beteg körében figyelték meg. A csigolyatöréseket ebben a betegcsoportban 46%-kal, a nonvertebralis töréseket 27%-kal csökkentette. A vizsgálat legfőbb eredménye az, hogy a zoledronát 28%-kal csökkentette a betegek halálozását. Számos kisebb tanulmány szerint a zoledronát a korábbi orális biszfoszfonátkezelés megszakítása után azonnal elkezdhető. A zoledronát okozta mellékhatások aránya ibuprofen/paracetamol profilaxissal jelentős mértékben csökkenthető. Ezek alapján a zoledronát első vonalbeli terápia, ráadásul a 100%-os compliance révén a randomizált vizsgálatokban kimutatott klinikai hatékonyság a napi gyakorlatban is elérhető.

A biszfoszfonátok hatékonyak a glükokortikoidok okozta osteoporosisban is.

Jelen pillanatban csak az alendronát és a rizedronát regisztrált hivatalosan ebben az indikációban a világon, így hazánkban is. Férfiak idiopátiás osteoporosisában is elsőként választandó készítmény az alendronát, mivel jelenleg ez az egyetlen igazolt hatású gyógyszer ebben a kórképben, a rizedronát regisztrációja ezekben a napokban történik.

A biszfoszfonátok hatását a D-vitaminok erősítik a biszfoszfonátok által esetlegesen indukált szekunder hyperparathyreosis csökkentésén keresztül. Ezért a legtöbb esetben javasolt a kezelés kiegészítése D-vitaminnal, illetve szükség esetén kalciummal. Ennek megkönnyítésére rendelkezésre áll alendronát + D-vitamin egy tablettában, illetve alendronát, illetve rizedronát kalcium- és D-vitamin-készítménnyel egybecsomagolt változatban. A kombinált készítmények alkalmazása kifejezetten kívánatos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlás érdekében. Mindezek alapján a biszfoszfonátok első vonalbeli osteoporosis-készítményeknek számítanak, különösképpen fokozott csontreszorpció, illetve súlyos, esetleg többszörös rizikófaktorok jelenléte esetében.

3.3.5. Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) – raloxifen

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 postmenopausalis nőknél 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 kontrollcsoportban 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 csigolyafraktúrát szenvedett betegeken nemcsak az újabb csigolyafraktúrák számát, de

a nonvertebrális törések számát is szignifikáns módon, 47%-kal csökkentette.

A CORE vizsgálat adatai szerint a raloxifenszedés 8 éve alatt 66%-kal csökkent az invazív és 76%-kal az ösztrogénreceptor-pozitív invazív emlőrák incidenciája, elsősorban a nagy kockázatú csoportban. Nem növelte viszont a hüvelyi vérzés és az endometriumcarcinoma 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 nonvertebrális törési incidenciában a placebo- és a raloxifencsoport között, sem az egész vizsgálati populációban, sem az alsócsoportokban. A nonvertebrális 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 raloxifenkezelés 34%-kal csökkentette a további törések előfordulását.

A raloxifen nem csökkenti a menopauza szindróma tüneteit, így annak kezelésére nem alkalmas. Méréskelten emelheti a vénás thromboemboliás kórképek előfordulását (MORE vizsgálat), bár ezt a 8 éves CORE vizsgálat nem erősítette meg. Az artériás oldal tekintetében ugyanakkor nem tapasztalták a HPK-ban észlelt egyéb cardiovascularis rizikófaktorokozódást, sőt a MORE vizsgálatban a nagy rizikójú ischaemiás szívbetegség csoportjában védőhatás is mutatkozott (cardiovascularis események száma 40%-kal csökkent 4 év alatt, stroke 62%-kal). A RUTH vizsgálatban sem észleltek cardiovascularis kockázatfokozódást, de a szívbetegség miatt már kezelt betegeknél a raloxifenkezelés további kockázatcsökkenést már nem tudott elérni. Ezt támasztja alá a raloxifenkezelés során tapasztalt csökkenő szérumszint és LDL-koleszterin-, valamint fibrinogénkoncentráció is. Az önálló cardiovascularis rizikótényező C-reactív

protein raloxifenkezelés alatt nem változik, míg a jelenleg szokásos hormonpótló dózisek mellett növekszik.

A raloxifen első vonalbeli osteoporosis-gyógyszer, amely olyan késői postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknek ajánlható, akik már túl vannak a korai menopauza szindróma tüneteinek és/vagy HPK-n, nincsen fokozott vénás thromboemboliás betegségre való hajlamuk, ugyanakkor előnyük származhat a raloxifenkezelés extraskeletális hatásaiból. Ily módon a menopauzás nők többféle egészségügyi kockázati tényezőjének komplex kezelése valósítható meg.

3.3.6. Teriparatid

A naponta alkalmazott humán rekombináns parathormon-analóg, az 1-34-oligopeptid (teriparatid) sc. injekció növeli a csontképzést és a csonttömeget, egyúttal jelentős töréskockázat-csökkentő hatása van. A Fracture Prevention Trialban (FPT) 1637, előzetes csigolyatörést szenvedett postmenopausalis nő átlagosan 18 havi – napi 20 µg-os – kezelése során a következő módon csökkent a törési kockázat (relatív kockázatszökkenések):

- az új csigolyatörések relatív kockázata 65%-kal csökkent;
- a többszörös csigolyatörések kockázata 77%-kal csökkent;
- a középsúlyos/súlyos csigolyatörések kockázata 90%-kal csökkent;
- a nonvertebrális törések kockázata 53%-kal csökkent.

A teriparatid nonvertebrális töréscsökkentő hatása már 9–12 hónapos kezelés után nyilvánvalóvá vált. A 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 teriparatiddal kezelt csoportban. A napi 20 µg-os teriparatidkezelés a csigolya BMD-t 9%-kal, a combnyak BMD-t pedig 3%-kal növelte. A kezelés csak enyhe

mellékhatásokat okozott, klinikailag szignifikáns hypercalcaemia nem alakult ki.

Postmenopausalis osteoporosisban a teriparatid hatékonysága független a életkortól, a kiinduláskor mért BMD-től és a prevalens csigolyatörések számától. Életkortól, az osteoporosis súlyosságától és a prevalens csigolyatörések számától függetlenül a teriparatid 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 betegeknel is változatlanul megtartott, ahol egyébként kezelés nélkül az új törés kockázata a legnagyobb. A teriparatid mind a corticalis, mind a trabecularis csontállomány szerkezetét javítja. A hisztomorfometriás vizsgálatok szerint a kezelés szignifikánsan növelte a trabecularis csonttérfigyelmet, csökkentette a csontvelőűrtérfigyelmet, és nem okozott osteomaláciát vagy fontos csontképződést.

A teriparatidkezelés 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 csökkent az előzően 20 µg teriparatiddal kezelt csoportban. A közepes vagy súlyos csigolyatörések relatív kockázata 57%-kal csökkent az utánkövetés időszakában. A teriparatidkezelés 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 teriparatid nonvertebrális töréscsökkentő és csigolya BMD-növelő hatása a kezelést követő 31 hónap után is fennáll. A teriparatidkezelés

befejezése utáni 31 hónapban, illetve az eredeti vizsgálat kezdetétől számított 50. hónap után 35%-kal kevesebb nonvertebrális törés fordult elő az eredetileg teriparatiddal kezelt csoportban.

A teriparatid- és az alendronátkezelés hatékonyságát összehasonlítva a teriparatid a legtöbb anatómiai ponton jelentősebben növelte a csontdenzitást, és szignifikánsan csökkentette a nonvertebrális törések előfordulását 14 hónap kezelés során. A megelőző biszfoszfonátkezelés valamelyest csökkenti a biokémiai markerek változásának mértékét, de nincs lényegi hatással a kialakuló BMD-válásra. Az együttes kezelés azonban kifejezetten rontja a teriparatid hatását, így az nem javasolt. Ugyanakkor az eddigi eredmények arra utalnak, hogy 18 hónapos teriparatidkezelés után a megnövekedett csontsűrűséget a teriparatid után alkalmazott antireszorptív kezelés stabilizálhatja. Az elvégzett vizsgálatok alapján a teriparatid férfiaknál és glükokortikoid indukálta osteoporosisban is hatékony.

A teriparatidkezelés súlyos, többszörös törést szenvedett osteoporoticus betegnek, illetve korábbi, legalább 1 éves antireszorptív kezelés mellett is többszörös osteoporoticus csonttörést elszenvedett betegnek javasolható legfeljebb 18 hónapig.

3.3.7. Stroncium-ranelát

A stroncium-ranelát a menopauzális osteoporosis kezelésére szolgál a csigolyatörések és a csípőtáji törések kockázatának csökkentése érdekében. Egyidejűleg fokozza a csontképzést és csökkenti a csontbontást, azaz szétkapcsolja a turnover folyamatait. Így a csontátépülés egyensúlya negatívból a pozitív irányba vált át, tehát eltolódik a csontképződés irányába, és a csonttömeg növekszik. E hatások a trabecularis és a corticalis csontban egyaránt mutatkoznak, ezért a mikroszerkezet javul és erősebbé válik. A csonttömeg növelése és a szerkezet javítása csökkenti a törékenységet.

A stroncium-ranelát hatását klinikai vizsgálatokkal menopauzális és időskori osteoporosisban szenvedő betegeken ellenőrizték, akik új törést szenvedtek (SOTI), vagy akiknél még nem következett be csigolyatörés (TROPOS). A SOTI vizsgálatban 1649, bizonyított osteoporosisban szenvedő (alacsony lumbális csigolya BMD és korábban elszenvedett csigolyatörés) menopauzális nő vett részt; átlagéletkoruk 70 év volt. A TROPOS vizsgálat 5091 résztvevője menopauzális, átlagosan 77 éves, osteoporosisos nőbeteg volt (alacsony femurnyak BMD, 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, és 5 éves kezelés után is érvényesült. 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 nonvertebrális törések – beleértve a csípőtáji törést is – relatív kockázata 3 év alatt 31%-kal csökkent; ez az effektus is kimutatható volt 5 éves terápia során.

A SOTI és a TROPOS vizsgálatokban 2383, bevonásukkor 80 évesnél idősebb beteg adatainak összevont elemzése során kiderült, hogy a stroncium-ranelát-kezelés 3 év alatt 32%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát. A SOTI vizsgálatba vonáskor 50–65 éves korban lévő, 353 beteg esetében a stronciumkezelés 3 év alatt 47%-kal, 4 év alatt 40%-kal mérsékelte a csigolyatörés kockázatát. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok elkezdésekor osteopeniás, azonban még nem törött, de csonttörésre rizikófaktorral rendelkező betegek körében a stronciumkezelés 3 év alatt 72%-kal mérsékelte az első csigolyatörés bekövetkezésének relatív kockázatát. Idős, súlyos osteoporoticus betegeknél a stroncium-ranelát 36%-kal csökkentette a csípőtáji törések számát.

A stroncium-ranelátról tehát 5 éves kezelési adatok állnak rendelkezésre, amelyek szerint a törékenységet csökkentő hatás mind a csigolyatörés, mind a nonvertebrális törés esetében igazolódott, mégpedig a betegek széles körében: a menopauza kezdeti vagy későbbi időszakában lévőknél, osteoporosisban vagy csak osteopeniában szenvedőknél, korábban törést szenvedetteknél és még nem törötteknél vagy akár nagyon időseknel egyaránt. Az adatok azt mutatják, hogy a törésprevenzív hatás nem függ a csonttépülésnek a kezelés előtt mért ütemétől – gyors és kevésbé gyors turnover mellett egyforma, mértéke pedig az orális biszfoszfonátokéhoz hasonló. A stronciummal kezelt betegek életminősége – a placebo csoportban megfigyelt romlással szemben – javult a vizsgálatok éveit során.

Javasolt adag: naponta 1 tasak granulátum 1 pohár vízben feloldva. Felszívódását az ételek, elsősorban a tejtermékek ronthatják, ezért célszerű este bevenni, az utolsó étkezés után két órával, lefekvés előtt. A veseműködés enyhe vagy közepesúlyos beszűkülésekor nem szükséges az adag módosítása, azonban a kreatin clearance 30 ml/perc alatti értékek mellett nem javasolt alkalmazni.

A stroncium-ranelát igen jól tolerálható, különös tekintettel a gastrointestinalis traktus felső szakaszára. A stronciummal, ill. placebóval kezeltéknél nem különbözött a mellékhatások összegezett gyakorisága. Ritkán hányás vagy hasmenés fordulhat elő a kezelés elején, ami pár hét után többnyire megszűnik. A stronciummal kezelték körében a vénás thromboemboliák előfordulása valamivel gyakoribb volt, mint a placebo csoportban, bár ennek oki összefüggése a stroncium hatásával nem bizonyosodott be. A fokozott thromboemboliás kockázatú betegek esetében a stroncium-ranelát adása mérlegelendő, ill. a kezelés során ez irányban folyamatosan figyelemmel kell lenni.

A stronciumatomok a csont fotonabszorpciós képességét növelik, ezért a csontdenzitás értéke a csonttömeg növekedésénél nagyobb

mértékben emelkedik. Nemzetközi konszenzus szerint a kezelés során mért denzitásnövekedés felét kell biológiai nyereségnek tekinteni, a másik felét pedig artefaktumnak.

3.3.8. Kalcitonin

A kalcitonin alkalmazása az utóbbi években némiképp visszaszorult. Az osteoporosis kezelésére naponta vagy másnaponta alkalmazott 200 NE orrpermet ajánlott. A PROOF tanulmány 5 éve alatt 36%-os csigolyatörési rizikócsökkenés igazolódott napi 200 NE orrpermet mellett. A QUEST vizsgálat eredményei szerint ennek hátterében – a szerény denzitásnövekedés mellett – a csont mikroszerkezetének javulása áll, amelyet nagy felbontású MR-módszerrel több végtagcsonton, így a csípőn is igazoltak. A kalcitoninterápia a férfiak idiopátiás osteoporosisában is hatásosnak bizonyult, bár ezek a vizsgálatok prospektív, randomizált, de nem 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. Ezekben az esetekben naponta 200 NE sc. adása ajánlott néhány hétig. Az ornyálmagyhártya akut vagy krónikus betegségei is kényszeríthetnek az injekciós forma átmeneti használatára. Ilyenkor napi 100 NE sc. az ajánlott dózis.

A kalcitonin elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, ill. a raloxifen kontraindikáció vagy mellékhatás miatt nem adhatók. Alkalmazása hasznos lehet fájdalommal járó osteoporosisban, illetve kompressziós csigolyatörések akut fázisában. A készítmény előnye, hogy alkalmazása egyszerű és a mellékhatások gyakorisága alacsony.

3.3.9. Fluorid

Az osteoporosis fluoridkezelése nem tekinthető a mai rutinterápia részének. A nátrium-fluorid ma teljes mértékben kontraindikált. Az újabb fluoridkészítmények (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.

3.3.10. Anabolikus androgének

Az anabolikus androgének közül elsősorban a norandrosztenolon-dekanoátot használtuk a múltban és használjuk egyes esetekben napjainkban is havi egyszeri, 50 mg im. formában, bár ennek a készítménynek a használata háttérbe szorult az újabb gyógyszerek megjelenésével. Férfiak esetében, mint anabolikus androgén, a mai napig is alkalmazható, különösen hypogonadismus következtében kialakult osteoporosisban. További előnye lehet atrófiás izomzatú betegeknél 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 cardiovascularis rendszerre.

3.3.11. Egyéb kezelési megfontolások

A tiazidok továbbra sem tekintendők önálló osteoporosis gyógyszernek, azonban hosszú távú szedésük esetén a csonttörési rizikót csökkentő hatásuk jelenleg is megalapozottnak látszik. A tiaziddal kezelt, igen népes hipertóniás csoportokban kevesebb csípőtáji törés fordul elő, mint a normális populációban. Ezért olyan esetekben, amikor az osteoporosisos beteg egyben hipertóniás is, célszerű az antihipertenzív kezelést tiaziddal kiegészíteni. A tiazidkezelés speciális javallata a renalis hypercalciuria, amely elsősorban a veseköves betegek kapcsán közismert,

azonban osteoporosisban sem ritka észlelet, különösen férfiaknál. Ebben az esetben a tiazid az elsőként választandó szer. Minden diuretikus hatású tiazid alkalmas a kezelésre. A dózist a calciuria normalizálásához kell szabni, többnyire elegendő 12,5–37,5 mg hydrochlorothiazid adása. Ha szükséges, ez a kezelés bármelyik anti-reszorptív szerrel kombinálható.

A sztatínok gátolják a HMG-CoA-reduktázt, amely a koleszterinszintézis és a fehérjépreniláció korai lépése. Ennek következtében sérülhet az osteoclast cytoskeletonjának felépülése, a sejtorganelumok transzportja, a reszorbeáló hullámos sejtmembrán kialakulása, végső soron az egész sejt működése. Emellett kimutatták, hogy a sztatínok serkentik a bone morfogenetikusan protein 2 (BMP-2) képződését, ezen keresztül az osteoblastok működését és a csontképzést. Az eddigi vizsgálatok metaanalízise felveti annak a lehetőségét, hogy egyes sztatínokat szedők körében csökken a csonttörési rizikó, de ezek az eredmények nem konzisztensek.

3.4. Terápiás algoritmus

A megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság az osteoporosiskezelés alapja. 65 év feletti, csökkent vesefunkciójú betegek számára vagy olyanoknak, akik kolekalciferolra nem reagálnak kellőképpen, a hidroxilált D-vitaminok előnyösebbek lehetnek. A korai menopauza idején, főként, ha a menopauza szindróma tünetei jelen vannak, a HPK ajánlott. A menopauzás tünetek elmúltával, különösen, ha a vertebralis osteoporosis dominál, raloxifen adható, illetve a HPK erre cserélhető. A raloxifen esetében a menopauzás nő egészsége komplexen szemlélendő, azaz gondolni kell az extraszkeletális (emlőrák-prevenció, cardiovascularis prevenció) előnyökre is a terápia kiválasztásakor. Jelentős csontreszorpció és sokszoros rizikófaktorok jelenlétében a biszfoszfonátok részesítendőek előnyben, mint rendkívül erőyes anti-reszorptív szerek. Különösen felhívjuk a figyelmet a parenteralis készítményekre,

amelyek esetében gastrointestinalis mellékhatással nem kell számolni és a beteg esetleges rossz compliance-e sem eredményez hatástalan kezelést. A biszfoszfonátkezelést célszerű minden esetben D-vitaminnal kiegészíteni. Ebből a szempontból különösen előnyösek a kalciummal és D-vitaminnal kombinált készítmények, amelyek alkalmazása a beteg együttműködését is javítja. Az előbbi készítmények kontraindikációja vagy mellékhatásai esetén kalcitonin alkalmazható, amely akut csigolyakompresszió esetén is sikerrel adható. Alacsony csontdenzitású, nem jelentősen fokozott turnoverű, de fokozott törési kockázatú betegeknél a stroncium-ranelát hatékony lehet. Nagyon súlyos osteoporosisban, illetve az antiresszorptív kezelés mellett is többszörös törést elszenvedett betegek esetében a teriparatid 18 hónapos alkalmazása ajánlott. Osteoporosis és hipertónia együttes előfordulásakor célszerű az antihipertenzív kezelésben a tiazidokat alkalmazni, csakúgy, mint a sztatinokat az osteoporosis és hyperlipidaemia találkozásokor.

4. AZ OSTEOPOROSIS ELLENI KEZELÉS MONITOROZÁSA

Az osteoporosis kezelésének célja a jövőbeni törések megelőzése és a fájdalom csökkentése. A törési ráta megítélése csak 3–5 évi követés után lehetséges, módszere a csigolyák röntgenmorfológiája és a gerincen kívüli csonttörések számbavétele. A terápia monitorozható a csontdenzitás változásával és egyes esetekben a turnover változását jelző markerek segítségével.

4.1. Csigolyadeformitási indexek

A csontszövet megfogyása következtében létrejött csigolyaelváltozások (deformitások és kompressziók) a csigolyatest különböző helyein mért magasságok csökkenésére vezetnek, ami oldalirányú, a D5-től az L4-ig terjedő típusos gerincfelvételen jól követhető.

A szokványos mérési paraméterek:

1. az elülső magasság: a csigolya elülső, felső és alsó peremét összekötő egyenes hossza mm-ben, az elülső fal érintővonalában mérve;
2. a hátsó magasság: a hátsó fal felső és alsó peremét összekötő egyenes hossza mm-ben, a hátsó fal érintővonalában mérve;
3. a középső magasság: a csigolyatest középső vonalában a felső és az alsó zárólemezt összekötő egyenes hossza mm-ben.

A mért paraméterekből többféle képlettel is lehetséges a VDI kiszámítása, amelyek tekintetében kézikönyvekre utalunk. Már az első vizsgálatkor meglévő kompresszióra utal, ha bármelyik index eléri vagy meghaladja a 20%-ot. A követés során az index legalább 10%-os változása értékelhető progresszióként.

A csigolya-összeroppanás mértéke szemikvantitatív módon is vizsgálható. Ennél sokkal korszerűbb eljárás a digitális radiográfia, önálló morfometriás készülékben vagy a legújabb DXA-műszerek részeként. Bevezetése hazánkban is megkezdődött, a magyar normálértékek kidolgozásával egyetemben.

4.2. A terápia követése denzitometriával

A törési ráta csökkenését csak többéves kezelés után lehet észlelni. Ennél hamarabb (1–2 év) nyerhető adat a csontok állapotáról a fotonabszorpciós denzitometria alkalmazásával, elsősorban az axiális csontokon (gerinc, femur).

A fotonabszorpciós eljárások elvált reprodukálhatósága (CV, variációs koefficiens) in vivo körülmények között 0,3–1,5% között van. Ezt a paramétert minden denzitometriás mérőműszernél meg kell határozni és a CV alapján kiszámítani a legkisebb változást, amit a készülék valóban biológiai változásként képes kimutatni (least significant change, LSC = $1,8 \cdot CV$). Monitorozásra használt denzitométereknél az elvárható LSC a gerincen 3–4%, a combnyakon 4–6%, az

alkaron 2–3%. Az LSC-t az adott csonton várható éves denzitásváltozással elosztva kiszámítható a monitorozáshoz szükséges legkisebb időtartam (MTI, monitoring time interval). Az említett teljesítőképességi mutatók meghatározása és a napi gyakorlatban való alkalmazása a terápia monitorozásának alapfeltétele, és meghatározó a denzitometria költséghatékony alkalmazásában e téren. A CV, az LSC és az MTI meghatározása minden denzitométer esetében szükséges alapadat, amelyet a denzitometrialabornak kell közölni, a klinikus felhasználónak pedig napi munkájában figyelembe venni. Az ismételt mérés ideje ennek megfelelően az alkalmazott denzitométer teljesítőképességének függvénye, a hazai géptípusoknál 8–22 hónap között változik. Nem muszáj tehát a denzitometriát automatikusan évente ismételni – másfelől kétségtelen, hogy ez a beteg együttműködését (compliance) bizonyítottan javítja.

Újabb mind több adat bizonyítja, hogy az antiporotikus kezelés a csontok mennyiségi gyarapítása mellett azok szerkezetét és minőségét is javíthatja. Ezek a változások kvantitatív ultrahangos eljárásokkal vagy nagy felbontású mágneses rezonancia- (high resolution MR) vizsgálattal követhetők – az előbbi módszer hazánkban is széles körben elérhető.

4.3. A terápia követése a turnover markereinek mérésével

Az osteoporosis ma használatos legtöbb gyógyszere a reszorpció gátlásával hat, ezért várható hatásuk jól megítélhető abból, hogy a kezelés előtti reszorpció s ütemet 2–3 havi gyógyszerelés után hogyan változtatja. A bevezetés előtt álló újabb, a formációt növelő készítmények hatásának követésében a P1NP mérése bizonyult hasznosnak. A turnovermarkereket mérő metodikák varianciáját figyelembe véve pozitív válasznak a legalább 30–50%-os csökkenés tekinthető. Hosszú távú kezelés során a reszorpció markerei tartósan ezen a csökkent szinten maradnak, ezért újbóli meghatározásuk nem indikált.

4.4. Speciális szempontok a monitorozásban

Néhány kezelési eljárás speciális monitorozási szempontokat igényel. Így D-vitamin-kezelés mellett nemcsak a szérumkalcium, de a vizeletkalcium is ellenőrizendő – kezdetben 3, majd 6 havonként. Hypercalciuria megjelenése a dózis csökkentését vagy a szer elhagyását indokolhatja. A szérum 25-OHD₃-szint viszont nem tükrözi a terápia hatékonyságát, ellenőrzése ezért felesleges. Biszfoszfonátkezelés esetén időszakos 25-OHD₃- és PTH-mérés javasolt a gyakori D-vitamin-hiány és következményes szekunder hyperparathyreosis felismerésére, aminek terápiás következménye lehet (D-vitamin-kiegészítés). Az ellenőrzés 1–2 évente elvégzendő, különösen a téli hónapokban, a biszfoszfonátterápia hatástalansága esetén korábban is.

FÜGGELÉK

GYAKORLATI SZEMPONTOK AZ OSTEOPOROSISOS BETEG ELLÁTÁSÁBAN 2008-BAN

Az osteoporosis diagnosztikájának és kezelésének támogatási rendszere a 2007-ben napvilágot látott Eü. Min. rendeletek alapján jelentősen megváltozott. Az Útmutatóban közölt MOOT-irányelvek minél hasznosabb gyakorlati alkalmazhatósága érdekében az alábbiakban összefoglaljuk az osteoporosis kezelésének legfontosabb szabályait. Mínt hogy a gyógyszerek támogatása szinte minden esetben a denzitometriavizsgálathoz kötött és ennek a támogatása is megváltozott, ezért egy külön pontban az erre vonatkozó szabályokat is áttekintjük.

I. A csontritkulás gyógyszereinek támogatási rendszere

Az antiporotikumok támogatása alapjaiban megváltozott. A legfontosabb, hogy 90%-os támogatást már csak egy készítmény kap, a többieké 70%-os. A rendelet „filozófiájának” egyik új eleme a kalcium- és D-vitamin-pótlás

kötelezettsége a csontritkulás gyógyításában: csak ezekkel együtt kap támogatást bármely antiporotikum (kivéve a D-vitamin kontraindikációit). A napi gyakorlatban fontos, hogy e szabály minden készítményt érint, ami a kalciumot és D-vitamint tartalmazó kombinált gyógyszerek esetében automatikusan teljesül, a többi szernél viszont a kezelőorvosnak kell gondoskodni a napi kalcium- és D-vitamin-bevitelről, és ellenőrzés esetén ezt orvosi dokumentációval igazolni (pl. ha nem receptköteles kalcium- vagy D-vitamin-készítményt szed a beteg). Új prevenció elem, hogy fokozott törési kockázat esetén a kalcium- és D-vitamin-pótlás denzitometria nélkül is támogatással végezhető.

A másik új elem, hogy különbséget jelent a csonttörés a kórelőzményben. Ha még nem volt törés, úgy a $-2,5$ alatti T-score nem elég a kezeléshez, hanem kell még legalább egy törési rizikófaktor vagy osteoporosusra hajlamosító társbetegség (tételesen felsorolva). A kezelés ekkor biszfoszfonátokkal végezhető, ezek hatástalansága (denzitáscsökkenés), ellenjavallata vagy egyes mellékhatásai (felsorolva) esetén pedig stronciummal. Ha már volt törés, úgy a kóros T-score elegendő feltétel, sőt 75 éves kor felett a törött beteg denzitometria nélkül is kezelhető. A támogatott kezelés ekkor is valamelyik biszfoszfonát, ill. felsorolt mellékhatások, ellenjavallat vagy hatástalanság (denzitáscsökkenés vagy újabb törés) esetén stronciummal vagy raloxifennel. Fontos szempont, hogy a szabályozás ezen esetekben is csak a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlás biztosítása esetén adja a támogatást.

A harmadik új elem, hogy a csontritkulásos beteget kezelni jogosult szakorvosok köréből kikerült a nőgyógyász (kivéve, ha menopauza- és osteoporosis-szakrendelés keretében kezel), viszont 1 évre bővült a háziorvosnak a szakjavaslat alapján álló kezelési joga.

Negyedik új elemként önálló támogatási pontot kapott a férfiak csontritkulása, amely a $-2,5$ alatti T-score esetén minden további

feltétel nélkül kezelhető, azonban csak a tételesen felsorolt biszfoszfonátokkal.

Ötödik új elem: másfél éven át 90%-os támogatással kezelhető parathormon-készítménnyel azok a nők: 1. akiknél az osteoporosis különlegesen súlyos fokot ért el (T-score $-3,0$ alatt + legalább két törés volt + súlyos rizikófaktor is jelen van); vagy: 2. akiknél a súlyos osteoporosis (T-score $-4,0$ alatt + legalább egy törés) kezelésében a biszfoszfonátok nem alkalmazhatók ellenjavallat, felsorolt mellékhatások vagy hatástalanság (denzitáscsökkenés vagy újabb törés) miatt. Ezt a kezelést csak a felsorolt szakorvosok végezhetik, jogosultságukat háziorvosnak nem adhatják tovább.

Végül még egy fontos újdonság: az OEP-honlapon közzétett állásfoglalása szerint az indikációs pontokban megjelölt denzitometriás határérték ($-2,5$) szempontjából az adott készítménnyel történő kezelés megkezdésekor regisztrált paraméter az irányadó. Megszűnt tehát végre az a fenyegetettség, hogy ha a T-score a kezelés hatására megnövekszik, akkor a terápiát tovább folytató orvost megbüntethetik.

Az egyes rendeleti pontokban fel nem sorolt készítmények némelyike normatív támogatással még rendelhető, mások – bár receptköteleesen – csak teljes áron hozzáférhetőek.

II. A csontdenzitometria finanszírozott elvégzésének és új szabályai

A csontritkulás felismerésének és a gyógykezelés támogatásának is alapját képező csontmérő eljárások finanszírozott módon való elvégzésének szabályai ugyancsak jelentősen megváltoztak, miközben az eddig használt összes eljárás alapját képezheti az antiporoticus kezelésnek. Így osteoporosisos beteg esetében sem a végtagsontokon végzett fotonabszorpciós eljárások elvégzéséért, sem a kvantitatív ultrahangos csontvizsgálatért nem jár térítés az egészségbiztosítótól. Ugyanakkor a végtagsontokon fotonabszorpciós

módszerrel végzett denzitometria két évente egy alkalommal térítéssel történhet hyperthyreosisban, továbbá ugyancsak térítéssel végezhető évente egy alkalommal hyperparathyreosisban.

A törzsi csontok denzitometriájában bonyolultabb helyzet alakult ki. Az alaphelyzet az, hogy az osteoporosis validált (felsorolt) rizikótényezői esetén, valamint a másodlagosan osteoporosisos számos (felsorolt) betegségben a törzsi csontokon két évente egy fotonabszorpciós mérés végezhető térítéssel. A MOOT ismételt, szakmailag többszörösen megindokolt kérése és a főhatóság szakembereinek egyetértő álláspontja ellenére sem teljesült az a kívánságunk, hogy – ha két évente is, de – egy időben két törzsi csont (gerinc + csípő) mérése kapjon térítést. A biztosító értelmezése szerint egy csont mérése egy mérésnek számít, tehát az egy alkalommal lemért mindkét csont két mérést jelent, s ebből csak az egyik térített. A gyakorlatban tehát választanunk kellene, hogy adott betegnél melyik csontot mérjük (pl. 65 év alatt gerincet, efelett csípőt vagy a korábban elszenvedett törés helyét preferálva), miközben e választásnak valódi, megokolható és általánosan alkalmazható orvosszakmai szempontjai nincsenek. A másik lehetőség mindkét régió megmérése – a féltérített dacára vagy akár kiegészítő térítési forrás bevonásával – annak érdekében, hogy a beteg diagnózisa minél biztosabb alapokon nyugodjék. A MOOT folytatja erőfeszítéseit e probléma rendezése érdekében, s erről a közeljövőben újból hírt adunk – addig azonban az érvényes szabályok követendők.

A törzsi mérés korlátai alól több kivétel is adódik. Ilyen az antiporotikumokkal kezelt beteg, akinél a mérés évente egy csonton megismételhető. A terápia ilyenén monitorozását a MOOT irányelvei eddig is és a jövőben is ajánlják, a biztosító honlapon közzétett értelmezése szerint pedig ennek elbírálását a kezelést végző szakorvos kompetenciájaként fogadja el. Ha a kezelés megkezdése előtt több törzsi régió denzitometriája is megtörtént, úgy ezek közül

a rosszabbik régió követése célszerű – figyelembe kell azonban venni, hogy a gerincen jóval nagyobb, míg a csípőn szerényebb denzitásváltozás várható, még hatásos gyógyszerelés esetén is. Ugyancsak évente egy törzsi csonton kap térítést a mérés a transzplantált betegek és a krónikusan szteroidot szedők esetében.

A két éves szabály alól ellenkező irányú kivételt jelent, hogy a denzitometria normális eredménye (T-score $-1,0$ felett) esetén csak három év múlva ismételhető térítéssel a vizsgálat, ugyancsak az egyik törzsi csonton.

Lényeges változás még, hogy részletesen rögzítetté vált a denzitometriavizsgálatot kezdeményezni jogosult szakorvosok köre. A korábbitól eltérően ebben nem szerepelnek a menopauza-osteoporosis szakrendelések szakorvosai, hanem egy erősen kiszélesített szakorvosi kör, amelyben a csontritikulást alapvetően ellátó szakmák mellett a szekunder osteoporosisokkal gyakrabban találkozók szakmák is bőséggel szerepelnek. Sajnálatos, de jelenleg tény, hogy a háziorvos közvetlenül nem utalhat beteget az egészségbiztosító finanszírozásával végzett denzitometriára, hanem csak a szakorvoson keresztül.

Szeretnénk remélni, hogy ezek az értelmezések segítik a kollégák munkáját a napi betegellátásban. Természetesen további kérdések is adódhatnak, melyekre készséggel igyekszünk válaszolni – kérem, juttassák el ezeket.

MELLÉKLET: A DENZITOMETRIA ÉRVÉNYES SZABÁLYAI, AZ ÚN. SZABÁLYKÖNYVBEN MEGJELENTEK ALAPJÁN

3570A Csontsűrűség mérése végtagsontokon

Bármely végtagsont (alkar, sarok, tibia, stb.) ásványianyag-tartalmának fotonabszorpciós meghatározása.

Beutaló szakmák köre: 01 Belgyógyászat, 02 Sebészet, 03 Traumatológia, 04 Szülészeti-nőgyógyászat, 10 Ortopédia, 11 Urológia, 12 Klinikai onkológia, 14 Reumatológia és

fizioterápia, 22 Mozgásszervi rehabilitáció, 30 Endokrinológia, anyagcsere és diabetológia.

24 havonta egyszer számolható el:

- hyperthyreosis esetén.
- 12 hónapon belül egyszer számolható el:
- hyperparathyreosis esetén.

3570C Csontsűrűség mérése törzscsontokon

Törzsi csontok ásványianyag-tartalmának fotonabszorpciós meghatározása.

Beutaló szakmák köre: 01 Belgyógyászat, 02 Sebészet, 03 Traumatológia, 04 Szülészeti-nőgyógyászat, 10 Ortopédia, 11 Urológia, 12 Klinikai onkológia, 14 Reumatológia és fizioterápia, 22 Mozgásszervi rehabilitáció, 28 Hematológia, 29 Allergológia és klinikai immunológia, 30 Endokrinológia, anyagcsere és diabetológia, 31 Gasztroenterológia.

36 havonta egyszer számolható el -1-nél nagyobb (jobb) T-score esetén:

- kis traumára bekövetkezett törés esetén, ha a röntgenvizsgálat csonttrikulázis gyanúját kelti, csigolyák morfológiai abnormalitásának tisztázására, 3 cm-t meghaladó magasságcsökkenés vagy fokozódó kyphosis esetén, hypogonadismusban, korai menopauzában (40 éves kor előtt), ismert csontvesztést okozó gyógyszerek tartós szedésekor (antikonvulzánsok, GnRH-analógok, szuppresszív dózisu tiroxin), kis testtömeg (BMI < 19 kg/m²), 10% fogyás esetén, recidiváló kalciumvesekő-betegség esetén, hosszabb vagy tartós immobilizáció esetén, renalis osteodystrophiában, súlyos, krónikus májelégtelenség esetén.

24 havonta egyszer számolható el -1-nél kisebb (rosszabb) T-score esetén:

- kis traumára bekövetkezett törés esetén, ha a röntgenvizsgálat csonttrikulázis gyanúját kelti, csigolyák morfológiai abnormalitásának tisztázására, 3 cm-t meghaladó magasságcsökkenés vagy fokozódó kyphosis esetén, hypogonadismusban, korai menopauzában (40 éves kor előtt), ismert csontvesztést

okozó gyógyszerek tartós szedésekor (antikonvulzánsok, GnRH-analógok, szuppresszív dózisu tiroxin), kis testtömeg (BMI < 19 kg/m²), 10% fogyás esetén, recidiváló kalciumvesekő-betegség esetén, hosszabb vagy tartós immobilizáció esetén, renalis osteodystrophiában, súlyos, krónikus májelégtelenség esetén.

12 havonta egyszer számolható el:

- az ismert csontvesztést okozó gyógyszerek tartós szedésekor (glükokortikoidok), szervtranszplantáció, valamint -2,5 vagy kisebb (rosszabb) T-score-érték melletti specifikus törés prevencióis gyógyszeres kezelés esetén.

Elszámolási lehetőség (maximum): megjelölt betegségekre: A betegségek 36 havonta egyszer vagy A betegségek és D betegségek 24 havonta egyszer számolhatók el, vagy B betegségek vagy A és C betegségek együttes előfordulása esetén 12 havonta egyszer számolható el.

Betegségek A

E0500	Thyreotoxicosis diffúz golyvával
E0510	Thyreotoxicosis szoliter toxikus pajzsmirigygöbvel
E0520	Thyreotoxicosis multinodularis toxikus golyvával
E0530	Thyreotoxicosis ectopiás pajzsmirigy következtében
E0540	Thyreotoxicosis factitia
E0550	Thyreotoxicosis krízis
E0580	Egyéb thyreotoxicosis
E0590	Thyreotoxicosis k. m. n.
E2830	Primer petefészek-elégtelenség
E2890	Petefészek-diszfunkció k. m. n.
E2910	Here-hipofunkció
E2911	Autoimmun testicularis hypogonadismus
E3100	Autoimmun polyglandularis elégtelenség
M4010	Egyéb másodlagos kyphosis
M4850	Csigolya-összeroppanás, m. n. o.
M8000	Postmenopausalis osteoporosis patológiás töréssel
M8010	Petefészek-eltávolítás utáni osteoporosis patológiás töréssel
M8020	Inaktivitási osteoporosis patológiás töréssel
M8030	Sebészeti beavatkozás ut. malabszorpciós osteoporosis patol. töréssel
M8040	Gyógyszer indukálta osteoporosis patológiás töréssel
M8050	Idiopátiás osteoporosis patológiás töréssel
M8080	Egyéb osteoporosis patológiás töréssel
M8091	Krónikus májbetegség talaján kialakult osteoporosis, patológiás töréssel
M8100	Postmenopausalis osteoporosis
M8110	Petefészek-eltávolítás utáni osteoporosis

M8120	Inaktivitási osteoporosis
M8130	Sebészeti beavatkozást követő felszívódási zavar okozta osteoporosis
M8140	Gyógyszer indukálta osteoporosis
M8142	Gyógyszer indukálta osteoporosis (antikonvulzánsok)
M8143	Gyógyszer indukálta osteoporosis (analógok)
M8144	Gyógyszer indukálta osteoporosis (szuppresszív dózisu tiroxin)
M8191	Krónikus májbetegség talaján kialakult osteoporosis
M8150	Idiopátiás osteoporosis
M8160	Lokalizált osteoporosis (Lequesne)
M8180	Egyéb osteoporosis
M8190	Osteoporosis, k. m. n.
M8200	Osteoporosis myeloma multiplexben (C90.0+)
M8210	Osteoporosis endokrin rendellenességekben (E00–E34+)
M8280	Osteoporosis egyéb, máshova osztályozott betegségekben
N2002	Recidiváló kalciumvesekő-betegség
N2500	Osteodystrophia renalis
N9530	Múvi menopauzához társuló állapotok
N9580	Egyéb meghatározott menopauzális rendellenességek
N9590	Menopauzális és perimenopausalis rendellenessége, k. m. n.
R6340	Abnormális súlyvesztés
Betegségek B	
M8141	Gyógyszer indukálta osteoporosis (glükokortikoidok)
Z9480	Szövet- és szervátültetés után lévő személy
szövegrész kiegészül a	
Betegségek B	
E2100	Primer hyperparathyreosis
Betegségek C	
M8191	Törés prevenció gyógyszeres kezelés –2,5 vagy kisebb (rosszabb) T-score-érték mellett
Betegségek D	
R9371	T-score-érték –1-nél kisebb (rosszabb)
<p><i>Az irányelvről további információk kérhetők: dr. Horváth Csaba horcsa@bel1.sote.hu</i></p>	
<p>Összeállította: Balogh Ádám, Bálint Géza, Bors Katalin, Forgács Sándor, Genti György, Hittner György, Horváth Csaba, Hosszú Éva, Lakatos Péter, Marton István, Mester Ádám, Mészáros Szilvia, Mucsi István, Nagy Zsolt, Péntek Márta, Poór Gyula, Somogyi Péter, Speer Gábor, Szabó András, Szekanez Zoltán, Szekeres László, Takács István, Tamási László, Tóth Edit, Varga Péter Pál</p> <p>Szerkesztette: dr. Horváth Csaba, a MOOT elnöke</p> <p>Másodközlés. Első megjelenés: Calcium és Csont folyóirat 11. évfolyam, 2008/1. szám</p>	