

Prof. dr. Walter Josef Fassbender¹ ■ Dr. Birgit Willmann²

A csontritkulás gyógyszeres kezelése

Kommentár: Dr. Szekeres László

A lakosság átlagéletkorának növekedése és életmódjának átalakulása miatt egyre gyakoribb csontritkulás mindmáig aluldiagnosztizált és elégtelenül kezelt betegség. A megelőző intézkedések közül a primer prevenció életmódbeli beavatkozásokat foglal magába, másodlagos megelőzésként fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel. A terápiában számos készítmény áll rendelkezésre a bizonyítékon alapuló orvoslás eredményeinek megfelelően – az egyéni kockázati jellemzőktől függő gyógyszerválasztásról és az újabb kutatásokról ad aktuális helyzetképet ez a cikk.

KULCSSZAVAK: ANTISZKLEROSZTIN ELLENANYAG, BISZFOSZONÁTOK, CSONTRITKULÁS, DENOSUMAB, KATEPSZIN K GÁTLÓK, ODANACATIB, OSZTEOPORÓZIS, PARATHORMON, POSZTMENOPAUZÁLIS HORMONTERÁPIA, STRONCIUM-RANELÁT, SZELEKTÍV ÖSZTROGÉNRECEPTOR-MODULÁTOROK, RANK-LIGAND-GÁTLÓK, TERIPARATID

A csontritkulás (oszteoporózis) a vázrendszer generalizált betegsége, ismérve a csonttömeg fogyása és a csontszövet mikroszerkezeti károsodása, ami fokozott törékenységhöz vezet. A Németországban 7,8 millió 50 év feletti beteget (BoneEVA vizsgálat) érintő probléma népbetegségnek számít, gyakorisága mindkét nemben növekszik. A csontritkulás prevalenciája a szomszédos német ajkú országokban is emelkedik a korösszetétel változásával, szaporodnak az oszteoporózishoz köthető törések, a kor előrehaladásával a törések gyakorisága is emelkedik.²² A csontritkulás klinikai jelentősége leginkább a szövödményeiben rejlik, a porotikus combnyak, csuklótáj vagy csigolyatest már csekély erőbehatástól is eltörhet.³¹

Elsődleges megelőzésként fontos a fizikai aktivitás, a megfelelő életmód, a károsító tényezők kerülése. Másodlagos prevenció a kielégítő kalcium- és D-vitamin-ellátás (napi 500–1000 mg kalcium, napi 800–2000 NE D-vita-



illusztráció: SHUTTERSTOCK

min). A gyógyszeres terápia szükségessége a törési kockázatból, illetve a már elszenvedett csontritkulásos törésekből következik. A WHO-kritériumok alapján oszteoporózisról akkor beszélünk, ha a T-pontszám nem haladja meg a –2,5-et, és a csontok ásványianyagtartalma a törés független kockázati tényezője, de egyedül ezekből a kritériumokból az egyéni törési kockázat és a kezelés javallata nem vezethető le.^{14,18,33} Sokkal többet mond a teendőkről a denzitometriás mérések és az egyé-

ni környezeti tényezők, életmód, társbetegségek, családi anamnézis együttes figyelembevétele.²¹ Az epidemiológiai adatok alapján multifaktoriális kockázatbecslés végezhető pl. a „WHO Fracture Risk Assessment Tool” (FRAX) program használatával.¹⁶

Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Törés hiányában a terápiás döntést a becsült abszolút töréskockázathoz kell igazítani. Ennek meghatározásában nincs egyetértés az oszteológia képviselői között. Míg Franciaországban, Nagy-Britanniában és Svájcban életkortól függő abszolút töréskockázatot, azaz korral változó intervenció küszöböt vesznek figyelembe a törésküszöb meghatározásában,^{4,17} addig az USA-ban és Németországban fix, kortól független intervenció küszöböt állítottak fel (lásd a német oszteológiai szervezetek 2009-es irányelveit).¹⁴ Mivel a 2013-ra várt új irányelv még nem jelent meg, erre itt nem hivatkozhatunk. Ma nemcsak a beteg kórtörténetére és kockázati tényezőire alapozott gyógyszeres terápia indikációjának meghatározása lehet egyénre szabott, hanem a különböző hatóanyagcsoportok fejlesztésének köszönhetően a gyógyszerek kiválasztása is. Az 1. táblázat áttekintést ad a különböző lehetőségek ajánlási fokozatairól.

A jelenleg érvényes irányelvek szerint a kezelés indokolt (1) csontritkuláshoz köthető csigolya-, illetve proximális combcsont törése után; (2) adekvát trauma nélkül létrejött végtagcsonttörés után; és (3) csökkent

¹MEDICA, ORVOSI LABORATÓRIUMOK, Dr. F. Kaeppli AG, Zürich (Svájc), ²HIRSLANDENI KLINIKA, Zürich (Svájc)

csontsűrűség (T-pontszám $\leq -2,5$), illetve fokozott abszolút töréskockázat (FRAX) esetén.

Hormonterápia

A hormonkezelés a posztmenopauza korai időszakában (első tíz évében) csonttritkulásban szenvedő betegeknél jön szóba, átfogó felvilágosítást követően, leginkább akkor, ha a beteg változókori tünetekre panaszodik. Az emlőkarcinóma, a stroke és a mélyvénás trombózis aggodalmat keltő hormonterápia alatti incidenciája miatt a csonttritkulás komoly kockázatának kitett nőket részletes tanácsadásban kell részesíteni, kezelésüket személyre szólóan kell elbírálni. A hormonkezelés 5–10 évig tarthat, de oszteológiai nézőpontból a posztmenopauzális csonttritkulás elsődleges megelőzésében nem tekinthető első vonalbeli kezelésnek. Bár egy metaanalízisben megállapítható volt a 60 év alatti nők teljes mortalitásának csökkenése, a 60 évesnél idősebbek korcsoportjában ilyen összefüggést nem tudtak bizonyítani. Egyéb ellenjavallat hiányában a terápia haszna 60 éves kor alatt meghaladhatja a kockázatot.⁵

Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) az ösztrogénreceptorok fiziológiás jelátviteli láncán keresztül szövetspecifikusan ható, nem szteroid természetű anyagok. Agonista hatással vannak a csontanyagcserére, antagonistaként hatnak a méhre és az emlőre.

Az elsőként megismert SERM, a tamoxifen receptorpozitív emlőkarcinómában alkalmazható adjuváns kezelés formájában, és csökkenti a daganat kiújulásának kockázatát. Védő hatással van a posztmenopauzában lévő nők csontanyagcseréjére, csontsűrűségére és lipidmetabolizmusára.

1. táblázat. A különböző gyógyszeres kezelések ajánlási fokozatai. A: erős ajánlás; B: ajánlás; C: függőben lévő ajánlás

	A mortalitást csökkenti	A csigolyatörést csökkenti	A végtagsont-törést csökkenti	A proximális femurtörést csökkenti
Alendronát	B	A	A	A
Bazedoxifen		A	B	A
Denosumab		A	A	A
Ibandronát		A	B	
Ösztrogén		A	A	A
PTH 1–34		A	B	
PTH 1–84		A		
Raloxifen	C	A		
Rizedronát	B	A	A	A
Stroncium-ranelát		A	A	B
Zoledronát	B	A	A	A

A napi 60 mg raloxifen legalább 4 évig adva alkalmas a posztmenopauzális csonttritkulás megelőzésére és kezelésére. Gátolja az oszteoklasztok aktivitását, növeli a csont ásványianyag-sűrűségét és csökkenti a törési kockázatot. Csökkenti az emlőrák veszélyét is, az endometriumra azonban nem fejt ki számottevő hatást. Mellékhatásokra is számítani kell: tromboembóliás eseményekre, némileg gyakoribb hőhullámokra, akárcsak hormonterápia mellett,²⁰ de a raloxifen a posztmenopauzális csonttritkulás hatásos gyógyszerének számít.

További harmadik generációs SERM készítmények vannak klinikai vizsgálati fázisban: a lasofoxifen, a bazedoxifen és az arzoxifen a változókori osteoporózis terápiájában részlegesen elfogadott gyógyszer, de jelenleg még nem állnak rendelkezésre.

Biszfoszfónátok

A biszfoszfónátok hatásos csontreszorpciót gátló szerek, bizonyíthatóan csökkentik a vertebrális és

a nonvertebrális törési kockázatot.⁷

A biszfoszfónátok feloszthatók csontfelszívódást gátló hatásuk alapján. Az első generációs etidronátot elégtelen hatása, illetve kifejezett mellékhatásai miatt csak ritkán alkalmazzák.

Második generációs biszfoszfónát a pamidronát. Nem törzskönyvezték a csonttritkulás megelőzésére és kezelésére, bár a FOSIT tanulmány eredményei alapján 3 hónapos intravénás alkalmazása a csont ásványianyag-sűrűségét kifejezetten növeli törésen már átesett és még át nem esett betegek esetében egyaránt. Ezenkívül gyorsan csökkenti a csonttritkulásos csigolyatörések okozta fájdalmat. Engedélyezték viszont napi 10 mg-os vagy heti 70 mg-os adagban az alendronátot, bázisterápiával kombinálva, mely a FLEX vizsgálat⁶ eredményei alapján 5 évnél is tovább bizonyult hatásosnak, ezért nagy töréskockázat esetén ajánlott gyógyszernek minősült. Az alendronát a férfiak csonttritkulásának kezelésében is bevált, és csökkenti a csigolyatörés relatív kockázatát szteroid indukálta csonttritkulás esetén.

A posztmenopauzális csontritkulás kezelésében engedélyezett harmadik generációs biszfoszfonátok a rizedronát, az ibandronát és a zoledronsav. Használatukat bázisterápiával kombinálva ajánlják. További alkalmazási terület ebben a csoportban is a férfiak csontritkulásának kezelése, valamint a szteroid indukálta oszteoporózis megelőzése és terápiája. Napi 5 mg, illetve heti 35 mg *per os* rizedronát csökkenti a vertebrális és a nonvertebrális törési kockázatot már 6 havi kezelés után.

Az ibandronát havi egyszeri 150 mg-os dózisban, szájon át adva, illetve negyedévenként adott 3 mg-os intravénás injekcióban egy évi kezelés után bizonyítottan csökkenti a törések kockázatát, hatása 3 évig változatlanul fennmarad. A MOBILE tanulmány alapján az intravénás alkalmazás erőteljesebben javítja a csontsűrűséget és a csontfelszívi vándorló markereket, mint az orális adagolás. Az intravénás ibandronát jobban tolerálható, ezért jobb beteg-együttműködéssel is lehet számolni. Az emlőrákban betegek aromatázgátló adjuváns terápiájában is alternatíva lehet az ibandronát, amely növeli a lumbális csigolyák és a csípő csontsűrűségét. A zoledronát évi 5 mg-os dózissal, rövid intravénás infúzióban alkalmazva csökkentette minden jelentős oszteoporotikus törés kockázatát 3 év alatt, és az első hatóanyag volt, amellyel sikerült csökkenteni a halálozást. A férfiaknál és a posztmenopauzában levő nőknél is jelentősen növeli a teljes csípő csontsűrűségét, és a szteroidszedés okozta csontritkulás esetében – különösen reumás megbetegedésekben – szignifikánsan jobban növelte a lumbális csigolyák és a combnyak csontsűrűségét, mint a rizedronát.⁸

A biszfoszfonátok ismert mellékhatásai az intravénás alkalma-

zást követő influenzaszerű tünetek, a gasztrointesztinális, izom- és ízületi panaszok. Főleg onkológiai betegeknél a túl gyorsan lefolyt infúzió veseelégtelenséget okozhat, és egyes esetekben állkapocscsont-nekrózisról számoltak be.

Stroncium-ranelát

A stroncium-ranelát a stroncium és a kalcium szoros kémiai rokonsága miatt jelentős affinitást mutat a csontok iránt. Összehasonlítva a csontritkulás kezelésében alkalmazott többi gyógyszerrel, az oszteoblasztokat stimulálja és az oszteoklasztokat is egyértelműen gátolja, így a csontmetabolizmus egyensúlya pozitív. Az esténként bevett, napi 2 mg-os dózissal stroncium-ranelát bázisterápiával együtt alkalmazva, 3 éves kezelés után csökkenti a gerincoszlop és a csípő töréseinek kockázatát, és 8 éven át nyújt védelmet a törésekkel szemben. A posztmenopauzális csontritkulás kezelésének A szintű ajánlásával rendelkezik.

Teriparatid és parathormon 1–84

A teriparatid rekombináns humán parathormonanalóg (PTH 1–34). Napi egyszeri 20 µg-os, szubkután dózisban, legfeljebb 24 hónapig alkalmazva javítja a biomechanikus teherbírást a csontátépítés stimulációján keresztül, nő a trabekuláris állomány és a kortikális állomány sűrűsége is. Ez az első készítmény, amely a korábban elszenvedett, akár súlyos vagy nagyszámú töréstől függetlenül is védelmet nyújt az újabb törésekkel szemben. A teriparatidot engedélyezték a posztmenopauzális csontritkulás kezelésére, de Németországban a kötelező társadalombiztosítás terhére csak második gyógyszerként írható fel manifeszt csontritkulás esetén,

abban az esetben, ha a legalább egy éve tartó egyéb antireszorptív kezelés ellenére 24 hónapon belül legalább két új törés következik be, vagy ha a biszfoszfonát, illetve a raloxifen nem tolerálható. A teriparatid csontritkulásban szenvedő férfiaknak is adható fokozott töréskockázat esetén, illetve nagy töréskockázattal járó, szteroid által indukált csontritkulás kezelésére is alkalmazható mind nők, mind férfiak esetében.²⁰

Az intakt parathormon (PTH 1–84) napi 100 µg-os szubkután dózisban, legfeljebb 24 hónapon át adva a nagy törési kockázatú nők posztmenopauzális oszteoporózisának engedélyezett gyógyszere. Bizonyíthatóan csökkenti a csigolyatörések gyakoriságát, és egyedüli hatóanyagként serkenti a csont újjáépülését súlyos csontritkulásban.²⁰ Nemcsak az oszteoblasztok aktivitását fokozza, hanem a csontépítés ellenében ható oszteoklasztokét is.^{15,23}

RANK-ligand-gátlás

A tumornekrózis-faktor (TNF) családhoz tartozó RANK-ligand és oszteoprotegerin (OPG) kulcsszerepet játszanak a csontszövet újjáépítésében. Alapvetően befolyásolják az oszteoklasztok differenciálódását és működését. Mind az OPG-t, mind a RANK-ligandot az oszteoblasztok termelik, a sejthez kötött és humorális faktor formájában is létezik. Az OPG szolubilis receptorként képes a RANK-ligandot helyileg gátolni, ezáltal az oszteoklasztok aktivitását csökkenti. A denosumab az Ig_{G2} alosztályba tartozó humán, monoklonális ellenanyag. Célzottan gátolja a RANK-ligand aktivitását, ezzel új megközelítést képvisel az oszteoporózis és más csonttömegvesztéssel járó betegségek terápiájában. A denosumab nagyon

nagy affinitást és specificitást mutat a RANK-ligand iránt, nem kötődik olyan célmolekulákhoz, mint a TNF α , a TNF β , a TRAIL vagy a CD40, amelyek pl. az OPG-vel kölcsönhatásba lépnek. Denosumabhoz kötődő neutralizáló ellenanyagok jelenlétét klinikai tanulmányokban eddig nem lehetett bizonyítani. A FREEDOM tanulmány kimutatta, hogy 3 évig tartó alkalmazás esetén a félévente adott 60 mg-os szubkután injekció szignifikánsan csökkenti a vertebrális, a nonvertebrális törések és a combnyaktörés kockázatát posztmenopauzában.^{23,24} A STAND vizsgálat a denosumab erős antireszorptív hatását igazolta, különösen a korábban biszfoszfonáttal kezelt, posztmenopauzális csonttritkulásban szenvedő betegek körében. Már egyéves kezelés után kimutatható volt a lumbális csigolyák, a combnyak és a csukló csontsűrűségének növekedése.²⁴

Új preklinikai^{19,30} és klinikai vizsgálatokban^{11,26,32} feltűnt, hogy a denosumab – főleg az alendronáttal összehasonlítva – lényegesen erősebb antireszorptív hatást gyakorol a kortikális csontokra, pl. a femur proximális részére. Ezért előrehaladott korú betegek kezelésekor a denosumab jó választási lehetőség. A biszfoszfonátok a mineralizált csontfelszínen rakódnak le, onnan az érett oszteoklasztok felveszik őket, ezekre a sejtekre közvetlen toxikus hatást gyakorolnak, de közvetett módon, a mevalonsav-anyagcsere befolyásolásán keresztül is hatnak rájuk. A csontfelszínen hosszan nyomon követhetők, az alendronát és a zoledronát kifejezetten hosszú hatástartamú készítmények. Ezzel szemben a denosumab keringő ellenanyagként fejt ki hatását, gátolja az oszteoklasztok proliferációját, diffe-

renciálódását és az egész sejtvonal funkcióját, hatását gyorsabban fejti ki:³ már egy hónapos kezelés után csökken a csont-turnover jelző CTX paraméter értéke.²⁴ A fentiek értelmében a denosumab hatástartama is rövidebb, szubkután adagolás mellett felezési ideje mindössze 26 nap. Kiválasztása a retikulohisztocita rendszeren keresztül történik, függetlenül a vesétől, ezért a denosumab beszükkült veseműködésű betegeknek is adható.⁹ A rövidebb hatástartam miatt a biszfoszfonátokkal összehasonlítva a denosumab elhagyását követően gyors rebound reakciót látunk a csontépítésben, és a csontsűrűség hirtelen csökkenni fog. Tartós eredményhez folyamatos kezelésre van szükség.^{11,29} A denosumab pozitív tulajdonsága, hogy félévente kell alkalmazni, ez jó beteg-együttműködést jelent. A kezelést nagy törési kockázatú nők, illetve olyan prosztatarákos férfiak számára engedélyezik, akiknél a hormonabláció a csonttömeg csökkenéséhez és a törési kockázat növekedéséhez vezet.

Katepszin K gátlók

A katepszin K inhibitorok is befolyásolják az oszteoklasztok közvetítette csontátépülést.²⁷ A szervetlen csontok demineralizációja a csontfelszín reszorpciós lakúnaiban zajlik a savszekréción keresztül, ezután a szerves mátrix lebomlását olyan proteázok közvetítik, mint a katepszin. A katepszin K-t a papainszerű fehérjebontó enzimek (ciszteinproteázok) családjába sorolják. A specifikus katepszin K inhibitorok gyógyszerfejlesztési vizsgálatai során az odanacatib és az ONO-5334 hatóanyagokat kutatják, ezek ugyanis nagy specificitásuk mellett nem mutatnak jelentős mellékhatást. Az odanacatib heti 3–50 mg-os *per os* dózisban re-

verzibilisen gátolja a katepszin K-t, de nem csökkenti az oszteoklasztok számát, s a biszfoszfonátokkal és a denosumabbal összehasonlítva kevésbé kifejezetten gátolja a csontátépülési paramétereket és alig gátolja a csontújdonképződést.¹³ Az oszteoklasztok érésében, aktivációjában kulcsszerepet játszó katepszin K enzim a megtartott életképességű oszteoklasztok működését gátolja. Ilyen módon lehetséges a sejtszintű kommunikáció az oszteoklasztok és az oszteoblasztok között, ami megtartott csontújdonképződés mellett gátolja a csontreszorpciót. Ez a szétkapcsoló hatás eltér az összes többi antireszorptív hatóanyag működési mechanizmusától, mert azok mindig sejtthalált okoznak.³¹

Friss tanulmányok szerint a csontsűrűség 24 hónapos terápiát követően dózisfüggően nő, a legjobb eredményt a legmagasabb dózissal érték el. Dózisfüggő, jelentős mellékhatást (bőrgyógyászati eltérés, légúti infekciók) nem tudtak bizonyítani. A terápia egy évvel való meghosszabbítása további pozitív hatással volt a csontsűrűsége. A denosumab elhagyásához hasonlóan és a biszfoszfonátokétól eltérően az odanacatib leállítása után újra csökkenni kezd a csonttömeg, mivel a gyógyszer nem tárolódik a csontokban.

Antiszklerosztin ellenanyag

Az oszteociták által elválasztott szklerosztin kulcsszerepet játszik a csontszövet-anyagcsere szabályozásában, kompetitíven gátolja az LRP5/FZD receptorkomplexet, ezáltal szabályozza az oszteoblasztok differenciálódását és aktivitását. Az antiszklerosztin antitest gátolja a szklerosztin funkcióját és javítja az oszteoblasztok aktivitását,

így fokozza a csontszövet képződését. Ez tehát olyan csontszövet-építő gyógyszernek tűnik, amely a csontépítésre tisztán pozitív hatással van, a csontvesztést nem stimulálja. A szklerosztin egyike annak a kevés csontselektív modulátornak, amit csak az oszteociták termelnek.^{1,2} Friss tanulmányok igazolják, hogy férfiak és posztmenopauzális csonttrikulásban szenvedő nők csontépítést jelző paraméterei már egyszerű antiszklerosztin antitest injekció hatására dóziszfüggő növekedést mutatnak, a csontreszorpciót jelző C telopeptid szérumszint csökken, a csontsűrűség nő.²⁸ Az ezzel kapcsolatos III. fázisú klinikai tanulmány eredményeit érdeklődéssel várjuk.

Nyilatkozat. A szerzők nem jeleztek érdekütközést.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER OSTEOPOROSE • VOL 139 / NO 10 / 2014 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: w.j.fassbender@medica.ch

Irodalom:

- Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease. *Nature Med* 2013;19:179–192
- Baron R, Saito H, Gori F. Bone cells crosstalk: noncanonical Roring in the Wnt. *Cell Metab* 2012;15:415–417
- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates. *Bone* 2011;48:677–692
- Birkhäuser M, Hadji P, De Geyter C, et al. Osteoporose: Phasengerechte Therapie und Neues aus der Zellbiologie. *J Mineralstoffw* 2012;15:3–7
- Birkhäuser M. Selektive Oestrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Ther Umsch* 2012;69:163–172
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX). *JAMA* 2006;296:2927–2938
- Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;366:2051–2053
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243–254
- Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;27:1471–1479
- Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:304–313
- Brown JP, Roux C, Torring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013;28:746–752
- Brown JP, Prince RL, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161
- Costa AG, Cusano NE, Silva BC, et al. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:447–456
- Dachverband Osteologie e.V. DVO guideline 2009 for prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis in adults. *Osteologie* 2011;20:55–74
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2005;26:688–670
- Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734–743
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23–57
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399–428
- Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette J, et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. *Bone* 2011;49:151–161
- Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:647–656
- Kraenzlin ME, Meier C. Schlaglichter 2010: Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. *Swiss Med Forum* 2011;11:25–28
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009;20:1131–1140
- McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126:13–20
- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2013;24:227–235
- McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005;165:1762–1768
- McClung MR, Zanchetta JR, Hoiseth A, et al. Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Densitom* 2013;16:250–256
- Meier C, Kraenzlin M. Kathepsin-K-Inhibitoren in der Osteoprosetherapie. *Osteologie* 2011;20:211–216
- Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19–26
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012;27:694–701
- Pierroz DD, Bonnet N, Baldock PA, et al. Are osteoclasts needed for the bone anabolic response to parathyroid hormone? *J Biol Chem* 2010;285:28164–28173
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377:1276–1287
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2010;25:1886–1894
- Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO). Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung. http://www.svggo.ch/content/documents/SVGO_Empfehlungen2010_V19April2010.pdf

Kommentár

A csontritkulás gyógyszeres kezelése

Az oszteoporózis gyógyszeres kezelésével kapcsolatos gyakorlati információkat tartalmazó közleményt a svájci Fassbender professzor tollából neves német szaklap, a *Deutsche Medizinische Wochenschrift* közölte ebben az évben. A részletes, gyógyszervizsgálati eredményekkel alátámasztott gyakorlati útmutató részletezi a közeljövő gyógyszeres lehetőségeit is. Nagyon pontosan adja meg a hatóanyagok terápiás helyét és azokat a szakirodalmi adatokat, amelyek segítették a gyógyszerek terápiában betöltött szerepének megítélését.

Az oszteoporózis a csontváz generalizált, progresszív megbetegedése, amelyben a csonttömeg megfogyatkozása, a csontszerkezet (mikroarchitektúra) károsodása, illetve a csontminőség ebből adódó romlása fokozott törékenységhez vezet. Oszteoporózissal összefüggésbe hozható törésnek hívjuk a csontváz bármely részén kis erőbehatásra bekövetkező csonttörést. Típusos lokalizációnak tartható a csigolyatest, a radius disztális (csuklóközeli) vége, a humerus proximális (válltáji) része és a csípőtájék (elsősorban a combnyak). Az oszteoporózis terápiájának célpontja a csontbontás (reszorpció) gátlása és/vagy a csontépítés (formáció) fokozása. A csontanyagcserét szabályozó egyre több új faktor megismerése elősegíti az új terápiás hatóanyagok kifejlesztését is.

A gyógyszeres kezelés tárgyalása során nem nélkülözhető az a jövőben várható jelentős paradigma-váltás, miszerint az új lehetőségek (pl. szklerosztin elleni antitest, kalcitrikumok, PTHrp-analógok) eredmé-

nyeként a terápiás algoritmus, a kezdeti terápiás választás eltolódik az ún. anabolikumok irányába, illetve abba az irányba, hogy az így megnyert csontmennyiséget, és különösen a kedvezőbb csontminőséget, anti-reszorptív kezelésekkel megtartsuk.



Dr. Szekeres László

Főorvos, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A hazai adatok, ismérvek és eredmények

A cikk természetesen a németországi adatok alapján készült, és a referáló nem tehet mást, mint áttekinti a hazai eredményeket. Annál is szívesebben teszem ezt, mert nemzetközileg is igen komoly előrelépések és eredmények jellemzik a magyarországi helyzetet. Magyarországon egyedülálló, hogy 2004 és 2011 között a csontritkulás miatt kezelt betegek körében folyamatosan csökkent a csonttörések száma. Mindez igaz volt a csípőtáji töréseket külön vizsgálva is. Érdekes, hogy az oszteoporotikus betegek mortalitása szignifikánsan kisebb volt, mint a hasonló korú hazai lakosságné, ami a hatékony oszteoporózis elleni kezelés mellett az oszteoporózissal foglalkozó ellátóhálózat egyébirányú kiemelkedő gondozási tevékenységének is köszönhető. A törésszám csökkenésének következményeképpen évi

3,4 milliárd forintot takarított meg a biztosító, ez nagyjából megegyezik az oszteoporózis elleni gyógyszerekre költött évi 3,5 milliárd forint támogatással, azaz a befektetett anyagiak megtérülnek. A WHO nemzetközileg elfogadott mércéje alapján, életminőséggel korrigált életévekben kifejezett költséghatékonysági adatok azt mutatják, hogy ezeket az eredményeket a hazai körülmények között meszesemenően költséghatékonyan tudjuk produkálni.¹ Mindez természetesen alapvetően függ az elérhető (azaz támogatott) gyógyszerrendelési lehetőségektől, a szakellátásban dolgozó egészségügyi szakemberek felkészültségétől. A fenti eredmények így magukért beszélnek.

Hazánkban a finanszírozási^{2,3} és a szakmai protokoll⁴ igen korszerű és egymáshoz egyre jobban közelítő formája alkalmas arra, hogy a szakmai alapokon nyugvó gyógyszeres kezelés elérhető legyen a rászorulóknak számára. Különösen nagy öröm, hogy a legmodernebb hatóanyagok is a betegek rendelkezésére állhatnak, és reményeink szerint ez lesz a helyzet a befogadás előtt álló még újabb készítményekkel (katepszin-K-gátló – odanacatib – és szklerosztin elleni antitest) is. A jelenleg érvényben lévő protokoll olyan algoritmuson alapszik, amely a *per os* biszfoszfonátkezelésre épül, de a jól körülhatárolt hatástalanság vagy a gyógyszerrel szembeni intolerancia, mellékhatás lehetővé teszi az azonnali gyógyszerelváltást – akár az alkalmazási módjában (intravénás), akár a hatásmechanizmusában eltérő (RANKL ellenes antitest: denosumab; teriparatid, stroncium-ranelát stb.) hatóanyagra való váltást.

Szintén büszkék lehetünk arra, hogy a csontszilárdság megőrzése, illetve javítása tekintetében a kezelés alap-

pillére, a megfelelő fizikai aktivitás, a kalcium és a D-vitamin normális szintjének helyreállítása és folyamatos fenntartása hazánkban is a támogatás feltétele. Megszámlálhatatlan szakirodalmi tény igazolja, hogy ezek nélkül a csontanyagcserét kedvezően befolyásoló készítmények ideális hatásereossége nem érhető el. A hazai ajánlás szerint a napi kalciumbevitel 1000–1200 mg (lehetőség szerint táplálkozás útján, kalciumdús étrend betartásával), míg a D-vitamin ajánlott napi bevitel 800–2000 NE (ennek biztosítására a magyarországi táplálkozási szokások nem adnak lehetőséget, így leggyakrabban gyógyszeres D-vitamin-pótlásra kényszerülünk).⁵

A FRAX⁶ jelentheti a közeljövőben a terápiás döntéshozatal egyik fontos lépését. A 10 éves törési kockázat egyszerű kiszámítására alkalmas interne-

tes hozzáférés megerősítheti a terápia indokoltságát, ugyanakkor nem alkalmas sem diagnózis felállítására, sem a betegség vagy a csonttrikulásban szenvedő beteg állapotának ellenőrzésére. A diagnózis továbbra is több adat alapján állítható fel.

A jövő feladatai

A jövő egyik nagy kihívása a célzottabb antiporotikus terápia biztosítása, miszerint azok a betegek, akik oszteoporózissal összefüggésbe hozható törést szenvedtek el, a jelenlegi tapasztalatokkal ellentétben ne kerülhessenek el az adekvát ellátást és az oszteoporózis korszerű kezelését. A másik – a világban szintén sok helyütt közismert – orvosolandó probléma, hogy a betegek gyógyszereszedéssel kapcsolatos együttműködési készsége igen alacsony, ami önmagában is ele-

gendő lehet a készítmény hatástalanságához és a törési kockázat emelkedéséhez. A komolyabb anyagi terhet nem jelentő compliance-javulással egyenes arányban csökkenthető a törések előfordulása.

Levelezési cím: szekeres.laszlo@orfi.hu

Irodalom:

1. Lakatos P, Tóth E, Szekeres L, et al. A csonttrikulás kezelésének hatékonysága Magyarországon. LAM KID 2012;2(3):5–12
2. http://site.oep.hu/steam/downloads/finprot_20131115/hatalyos/0626_osteoporosis_primer_prevenco_finanszirozasi_protokoll.pdf
3. http://site.oep.hu/steam/downloads/finprot_20131115/hatalyos/0626_osteoporosis_szekunder_prevenco_finanszirozasi_protokoll.pdf
4. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a korral járó és a kortikoszteroidok indukálta osteoporosis diagnosztikájáról és terápiájáról. Egészségügyi Közlöny 2011;61(7):1522–1532
5. Takács I, Benkő I, Toldy E, et al. Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. Magyar Orvos 2014;22(Suppl. 1):5–26
6. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>

ÜZLET & PSZICHOLÓGIA
Az üzlet emberi oldala

MEG AKARJA ÉRTENI BETEGEIT?
MOTIVÁLNI SZERETNÉ KOLLÉGÁIT?
MUNKAHELYÉN KONFLIKTUSOK
VESZIK KÖRÜL?

KEZÉBE ADJUK A MEGOLDÁST!

Üzlet&Pszichológia,
amitől az üzlet jobban megy!

www.upszi.hu/elofizetes
www.facebook.com/uzletespszichologia

PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY KFT.
a Süddeutscher Verlag Mediengruppe tagja