

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A férfiak osteoporosisának diagnosztikájára és kezelésére

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

I. Alapvető megfontolások

1. A főbb ajánlások összefoglalása

1.1. Diagnosztika

A densitometria értékelésében ugyanazok a diagnosztikus küszöbértékek használatosak, amelyek a női csontritkulásra nemzetközileg elfogadottak (T-score: $-1,0$ alatt osteopenia, $-2,5$ alatt osteoporosis). **(D)**

Egyes álláspontok szerint azonban a $-2,5$ határérték 65 éves kor alatt csak az osteoporosisra utaló egyéb jelek vagy rizikófaktorok fennállása esetén diagnosztikus. **(vélemény)**

1.2. Terápia

A kalciumkezelés (napi 500 mg) hypercalciuriás esetek kivételével része a férfi osteoporosis terápiájának is. **(A)**

D-vitaminhiány esetében ennek pótlása célszerű (ld. részletesen a női osteoporosis kezeléséről készült ajánlásban). **(A)**

A férfiak idiopathiás osteoporosisának kezelésére a biszfoszfonátok (alendronát, rizedronát) hatékonysága bizonyítottnak tekinthető. **(A)**

A calcitonin a férfi osteoporosisban is fokozza a csontdensitást, 2-3 éves időtartam alatt pedig a töréspreventív hatására is találhatók adatok. **(B)**

Az aktivált D-vitaminokkal végzett kezeléstről csontritkulásos férfiakban nyílt adatok ismeretesek, kedvező eredménnyel. **(B)**

A humán rekombináns PTH törzskönyvezése esetén a férfiak osteoporosisának első vonalbeli terápiája lehet **(D)**

A férfiak steroid-indukálta osteoporosisában ugyancsak az alendronát a választandó kezelési mód. **(A)**

2. Bevezetés

A férfiak primer osteoporosisát korábban ritka betegségnek gondolták, az újabb epidemiológiai és klinikai adatok azonban jelentős elterjedtségét mutatják. Kisebb populációs mintán végzett densitometriás felmérések szerint a csontritkulásos férfiak száma a nőbetegek számának a felére tehető hazánkban. Az osteoporosisos csonttörések tekintetében a két nem érintettsége némileg eltérő. A csigolyadeformitás incidenciája a presenilis életszakaszban nagyobb a férfiaknál, mint a nőknél, időskorban viszont már nem különbözik a két nemben. A vertebralis törés súlyos formái (teljes compressio, ékcsigolya) férfiakban ritkábban észlelhetők. A csípőtáji törések mintegy harmada férfiaknál keletkezik és ezek mortalitása nagyobb, mint a posztmenopauzás nők hasonló törése esetén. Ennek részben az az oka, hogy a férfiak csípőtáji törései 10-20 évvel idősebb korban jelentkeznek, továbbá korszpecifikus mortalitásuk is nagyobb. A csuklótáji töréseknek alig egytizede keletkezik ebben a nemben.

3. A férfi osteoporosis oka és pathomechanizmusa

Az osteoporosis a férfiakban éppúgy heterogén betegség, mint a nőkben. Az involúciós kórforma pontos etiológiája nem ismert, de széles körben elfogadott nézet szerint ebben a nemben is az

ösztrogénhiány a csonttritkulás legfőbb felelőse. A korosodó férfiak csonttömegét – a nőkéhez hasonlóan – a gyermekkori csontfejlődés és az involúciós csontvesztés eredője határozza meg.

A gyermekkori csontfejlődésben a két nem között jelentős különbségek mutatkoznak, ami eltérő csúcs-csonttömeget eredményez. A fontosabb különbségek:

1. a fiúk csontméretei minden életkorban nagyobbak (időskorban is!),
2. fiúkban a csonttömeg gyarapodásának nagyobb hányada esik a hormonoktól még független prepubertalis életszakaszra,
3. a pubertásban a nemihormonok megjelenésével nem áll le, hanem élethosszig folyik a férfiak corticalis csontjának periostealis appozíciója.

Az involúciós csontvesztés férfiakban később kezdődik és kisebb mértékű, mint nőkben. E különbség főleg a kortikális csontban kifejezett: a menopauzába került nők perioszteális csontképzése jelentősen csökken, a férfiaké csaknem változatlan ütemben folyik. A trabekuláris állomány csökkenése a két nemből egyforma ütemű. Az osteoporosisos férfiakban a csontvesztés fő tényezője a formáció elégtelensége, amihez mérsékelten fokozott csontbontás társul. A csontvesztés üteme az idősödő életszakaszban egyenletes. A töréses következmények szempontjából fontos különbség, hogy a férfi osteoporosisban inkább vékonyodnak a trabekulák, míg a nőkben gyakran látható perforáció - és ezáltal a mikroarhitektúra végleges károsodása – e nemből kevésbé jelentős. Ennek a ténynek a kezelés sikeressége szempontjából is jelentősége lehet. Néhány adat szerint a csontminőség életkori megromlása férfiakban is észlelhető, e téren azonban még további ismeretekre van szükség. A férfiak idiopathiás osteoporosisának oki tényezőjeként mind a gonadális, mind az adrenális androgének termelésének korral való csökkenése kézenfekvő feltételezés. A férfi nemet azonban nem jellemzi menopauza és hiányosak ismereteink az életkorral fiziológiásan csökkenő tesztoszteronszint valódi mértékéről és gyakoriságáról. Az adrenális eredetű dehidroepiandrosteron-szulfát pathogenetikai szerepét férfiakban is megerősítették. Az androgénhiány csontvesztő hatása részben a belőle lokálisan képződő ösztrogén elégtelen mennyiségére vezethető vissza. A férfi osteoporosisban jelentős tényező az IGF-típusú növekedési faktorok mennyiségének - ugyancsak androgén-dependens – csökkenése is. Végül, főleg idősebb korban, a nőkéhez hasonló okokból keletkező szekunder hyperparathyreosis is hozzájárul a férfiak csonttritkulásához.

Újabban igen izgalmas adatokkal támasztották alá azt a munkahipotézist, amely szerint a férfiak idiopathiás osteoporosisa éppúgy oestrogenhiányon alapuló betegség, mint a nőké. E nézet hívei szerint az androgenhiány csupán a hypogonadismushoz társuló, secundaer osteoporosisnak lenne oki tényezője, míg a valóban idiopathiás kórfolyamatban a – férfiakban is jelenlévő – oestrogén a főszerep. Nincs ellentétben e hipotézissel az a másik elmélet sem, amely a férfiak osteoporosisát renalis vesztésen alapuló hypercalciuriához köti: mint ismeretes, a tubularis kalcium reabsorptio részben oestrogenhez kötött folyamat, így a nőihormon elégtelen jelenléte hypercalciuriát okozhat, mépedig mindkét nemből.

A két nem osteoporosisában alapvető klinikai különbség a szekunder formák jóval nagyobb - az esetek többségét kitevő - gyakorisága a férfiakban. A nemzetközi adatok szerint a legtöbbször tartós steroidkezelést, majd csökkenő sorrendben krónikus alkoholártalmat, valódi hypogonadismust, gyomorreszekciót és tumoros osteopathiát lehet a háttérben találni, továbbá kisebb frekvenciával mindazon betegségeket, amik a nőkben is osteoporosisra vezethetnek. Sajnálatos tény, hogy a hazai felmérések szerint az osteoporosisos magyar férfiak körében az alkoholizmus még a steroidkezelésnél is gyakoribb, tehát vezető tényező.

II. Diagnózis

1. A férfi osteoporosis diagnózisa

Az osteoporosis kockázati tényezői férfiakban kevésbé bizonyítottak, mint nőkben. A rendelkezésre

álló adatok szerint a fontosabb rizikófaktorok: az életkor, a kis testtömeg és különösen annak további csökkenése, a krónikus szervi betegségek, a kisebb csontdenzitás, a fizikai inaktivitás, az erős dohányzás és alkoholfogyasztás, valamint a szekunder osteoporosist okozó betegségek. A csontritkulás felismerését férfiakban sem segítik specifikus panaszok és tünetek, bár a gerincben érzett fájdalom figyelemfelhívó lehet. A diagnosztikus stratégia elvei a két nemben azonosak, az osteoporosis férfiakban is kizárásos diagnózis. A felismerés alapja a csont csökkent ásványi tömegének kimutatása, majd a lehetséges metabolikus osteopathiák elkülönítése laboratóriumi és röntgenvizsgálattal. Ezek részleteit illetően a csontritkulás általános diagnosztikáját és a szekunder porosisokat tárgyaló ajánlásainkra utalunk, néhány kisebb különbséget pedig az alábbiakban érintünk.

A denzitometria értékelésében ugyanazok a diagnosztikus küszöbértékek használatosak, amelyek a női csontritkulásra nemzetközileg elfogadottak (T-score: $-1,0$ alatt osteopenia, $-2,5$ alatt osteoporosis). Egyes álláspontok szerint azonban a $-2,5$ határérték meghaladása csak 65 éves kor felett értékelhető egymagában is osteoporosisként, míg ennél fiatalabb korban csak akkor, ha a kóros densitasértéket az osteoporosissal utaló egyéb jelek vagy rizikófaktorok is támogatják. Természetesen a férfiak densitometriájának értékelésében releváns férfi normálértékek képezik a T-score kiszámításának alapját.

A női osteoporosisban már formálódó diagnosztikus szemléletváltáshoz (densitas helyett abszolút törési rizikó, ld. a diagnosztikus ajánlásban) férfiak esetében még messze nincs elegendő adat. A csontminőség megromlását tükröző ultrahangos csontparaméterek alkalmazása viszont férfiak esetében is bizonyítottan hasznos eljárás, bár a diagnosztikus határok eltérhetnek. Így pl. az Achilles készülékkel végzett sarokcsonti mérésben a stiffness index (SI) Tscore $-0,4$ felett normális, $-2,7$ alatt biztosan kóros és a kettő között átmeneti zónaként értékelendő.

A laborvizsgálatok között hangsúlyos szerep jut a tesztoszteron és a dehidroepiandroszteron-szulfát meghatározásának, lehetőleg a biológiai aktivitást képviselő szabad hormonszintek formájában. Ezek a korfüggő hazai normálértékekhez hasonlítandók, a szükséges adatbázis hamarosan rendelkezésre áll. Célszerűnek látszik az ösztrogénszint mérése is a férfiakban, de a jellemzően kis vérszint miatt csakis a nagy érzékenységgű, modern metodikákkal. A csontátépülés (turnover) markerei között gyakori lelet az osteocalcin normális vagy csökkent vérszintje, miközben a rezorpciót tükröző béte-crosslaps inkább emelkedett. Hypercalciuria jóval gyakoribb, mint nőkben, ezért - és terápiás konzekvenciája miatt is - férfiakban különösen fontos a kalciumürítés vizsgálata.

III. Kezelés

1. A férfi osteoporosis kezelése

A női osteoporosis kezelésénél kevésbé megoldott probléma, mert a csontritkulás jelentőségét férfiakban csak a legutóbbi években ismerték fel, a pathomechanizmus nem teljesen tisztázott, a szekunder formák pedig gyakoribbak. Több kisebb, nyílt vizsgálat mellett csupán néhány korszerű, kontrollált gyógyszerterápiás vizsgálat eredményei ismertek, de többnyire ezek is a densitasra, nem pedig a törésre irányultak. E téren jelentős előrelépés szükséges, mert a csontritkulásos férfiakat nagyobb törési mortalitás jellemzi, ugyanakkor a pathomechanizmus alapján a nőknél jobb terápiás válasz remélhető. Igen fontos, hogy az osteoporosissal rendelkező férfiak kezelése a hazai gyakorlatban is elterjedtebbé váljék.

Az idiopathiás, involúciós osteoporosis kezelésére mind a csontbontást gátló, mind a csontépítést fokozó szerek alkalmasak lehetnek, bár a hazai gyakorlatban hozzáférhetőségük különböző. Az antireszorptív szerek közül az alendronát a legmodernebb klinikofarmakológiai elvek szerint végzett, nagylétszámú vizsgálatban is hatékonyan növelte az ásványi csonttömeget, a rizedronáttal hasonló vizsgálat még folyamatban van. Sajnálatos, hogy a biszfoszfonátok férfiakban való alkalmazását a társadalombiztosítás még nem támogatja.

A calcitonin terápiás hatása a férfi osteoporosisban részben antireszorptív aktivitásán alapulhat, azonban a csontképzést fokozó és a csontminőséget javító hatásait ugyancsak feltételezik. A rendelkezésre álló adatok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatokból valók és igen meggyőzőek: a densitas már másfél éves kezelés után határozottan növekszik, 2-3 éves időtartam alatt pedig a töréspreventív effektust is igazolódott. A calcitonin fájdalomcsillapító hatása férfiakban is előnyös járulékos effektusa az osteoporosis kezelésének. E szer előnye még az igen kevés mellékhatás és az adagolás kényelmes módja, amelyek különösen az idősebb életszakaszban a hosszútávú kezelés alapvető meghatározói lehetnek.

Az aktivált D-vitaminokkal végzett kezelésről csontritkulásos férfiakban nyílt adatok ismeretesek, kedvező eredménnyel. Fontos, hogy az idősebb lakosságban olyannyira elterjedt D-vitaminhiány a férfiakat sem kíméli, s ennek pótlása különösen idősebb korban célszerű (ld. részletesen a női osteoporosis kezeléséről készült ajánlásban).

A thiazid terápia speciális indikációja bármely életkorban a - férfiakban gyakori – renalis hypercalciuria. Diuretikus és antihypertenzív hatása miatt időskorban különösen ajánlható. A kalciumkezelés a férfi osteoporosisban ritkán hiányozhat, kivéve éppen a hypercalciuria észleletét, amely esetben további kalciumadagolás ellenjavallt (vesekő!).

A csontképzés fokozása a férfi osteoporosis kórszarmazása alapján különösen reményteljes eljárás. Korábban néhány kisebb vizsgálat a kis dózisz fluorkészítményektől jelzett ilyen hatást. Tesztoszteron kezelés kizárólag hypogonadismus esetében jön szóba, az eugonad férfiakban a tesztoszteron nem javított a csontritkuláson. Eugonad osteoporosisos férfiaknak elvben inkább dehidroepiandrosteron-szulfát kezelés lehetne ajánlható, ezzel azonban még nincs kellő tapasztalat. Az ösztrogén-hiány bizonyított etiológiai szerepe alapján idiopathiás férfi osteoporosisban a szelektív ösztrogén-receptor modulátorokkal is megkezdődtek vizsgálatok, az eredmények azonban még váratnak magukra. Napjainkban a legígéretesebbnek az erős csontépítő hatással bíró PTH-analógok látszanak, amelyek hamarosan a hazai betegek számára is hozzáférhetővé lesznek. Egyelőre kutatási terület a somatomedin-származékok antiporotikus hatása, a klinikai gyakorlatban e szerek még nem elérhetők.

A férfi osteoporosis jelentős hányadát kitevő szekunder csontritkulás kezelése nem különbözik a nőknél leírtaktól. A porogén ártalom lehető kikapcsolása elsődleges tényező. A hypogonadismus természetesen a megfelelő androgénkészítményekkel kezelendő. A férfiak steroid-indukálta osteoporosisában ugyancsak az alendronát a választandó kezelési mód, kisebb vizsgálatok az aktivált D-vitaminok hatásosságát is jelezték. Egyidejű D-hypovitaminózis szájon át adott D-vitaminnal kezelendő.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN et al: Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. J Bone Miner Res 2000;15:1405-1411.
2. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL: Estrogen and the male skeleton. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1443-1450.
3. Seeman E: Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-1850.
4. Szulc P, Munoz F, Marchand F et al: Role of vitamin D and parathyroid hormone in the regulation of bone turnover and bone mass in men: the MINOS Study. Calcif Tissue Int 2003;73:520-530.
5. Orwoll ES: Treatment of osteoporosis in men. Calcif Tissue Int 2004;75:114-119.

6. Stock H, Schneider A, Strauss E: Osteoporosis: a disease in men. Clin Orthop 2004;425:143.151.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.