

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A secundaer osteoporosisok kezelése

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

I. Alapvető megfontolások

1. A főbb ajánlások összefoglalása

1.1. Secundaer osteoporosisok

A calcipeniás osteopathiák sorába tartozó olyan metabolikus csontbetegségek, amelyek okozója más szervek megbetegedése, s a csontvesztés ebben csupán tünet. Felismerésük és gyógyításuk a háttérben álló betegség diagnózisán és kezelésén alapul. **(B)**

1.2. Primaer hyperparathyreosis

A harmadik leggyakoribb endokrin betegség, lényege a mellékpajzsmirigy autonóm túlműködése. Klinikai képe tünetszegény hypercalcaemia, ismétlődő vesekő, progresszív csontvesztés és törékenység, ritkában depressio, hypertonia, fekélybetegség vagy ezek kombinációi. Diagnózisát az azonos vérmintában észlelt hypercalcaemia és nagyobb PTH szint jelenti. Gyógyítása a beteg parathyreoidea eltávolítása, a műtétet segítheti a preoperatív lokalizáció ultrahanggal és scintigráfiával. **(A)**

1.3. Hypogonadismus

Mindkét nemben csontvesztésre vezető állapot. Felismerése a perifériás nemihormonok és a hypophyzer trophormonok egyidejű mérésén, szükség szerint stimulációs teszteken alapul. A nemnek megfelelő hormonpótlás a csontvesztést megállítja. **(A)**

1.4. Osteomalacia

A D-vitamin elégtelen hatásán alapuló csontbetegség, amelyben a csont szeretlen állománya megfogyatkozik. Igen elterjedt, az 50 év feletti lakosság harmadát érinti. Fő oka az elégtelen vitaminfogyasztás és a napfény hiánya, ritkábban felszívódási zavar vagy májbetegség, továbbá időskorban a D-vitamint aktiváló vese öregedése. Tünete izomgyengeség, csontfogyás és törékenység. Ráutaló lelet a vérben és a vizeletben egyaránt csökkenő kalcium- és foszforszint, a szérumban emelkedett alkalikus foszfatáz és PTH koncentráció, a csontok röntgenképén pedig a Looser-féle pseudofractura. Diagnózisát a szérumban csökkent 25-OHD3 szint igazolja. Kezelése tartós D3-pótlással, ennek kudarca esetén vagy 65 éves kor felett aktivált D adásával eredményes. **(A)**

1.5. Hyperthyreosis

Minden formája okozhat osteopathiát, sőt a kompenzált toxikus adenoma, vagy a thyroxin-substitutio is okozhat csontvesztést. A törékenység mellett vesekő, hypercalcaemia, nagyobb alkalikus foszfatáz is jelentkezhet. Diagnózisa suppressált TSH és emelkedett fT3 vérszint kimutatásán alapul. Kezelése Basedow-kórban thyreostaticum adása, toxikus adenomában műtét vagy izotópkezelés. Ezen állapotokban rendszeres densitometriás ellenőrzés indokolt és fordítva: az osteoporosis okának kutatásában a TSH mérése alapvizsgálatnak számít. **(B)**

1.6. Steroid osteoporosis

Ritkábban a mellékvesekéreg fokozott működése, gyakrabban a gyulladásgátlóként tartósan adott glucocorticoidok okozzák. A fokozott steroidhatás főleg az első évben okoz gyors és nagyfokú csontvesztést, ezért kezdetben gyakori densitometria és korán megkezdett vagy preventív csontvédő kezelés indokolt. A terapia alapja a csontbontás gátlása biszfoszfonátokkal, szükség szerint D-vitaminnal és/vagy thiazidokkal kiegészítve.

(A)

1.7. Haematológiai betegségek

Főleg a lymphomákhoz, legtöbbször myeloma multiplexhez társulhat csontvesztés, olykor hypercalcaemiával. Kezelésében a biszfoszfonátok eredményesek, a tüneti javulás mellett az életet is hosszabíthatják.

(A)

1.8. Rheumatoid arthritis

Részben periarticularis, részben generalizált csontfogyás kíséri, bár egyesek szerint ez csak a postmenopausás vagy steroidkezelt betegeken mutatkozik. Emiatt is fontos a steroidok adagjának lehető minimalizálása, korán elkezdett és gyakran ismételt densitometria. Napi 10 mg feletti steroid dózis vagy 65 feletti életkor esetén a BMD T-score -1.5 alatti értéke már indokolja a kezelést. Elsősorban biszfoszfonát adandó, ennek akadálya esetén kalcium és D-vitamin, egyidejű hypogonadismus esetén a megfelelő nemihormon is.

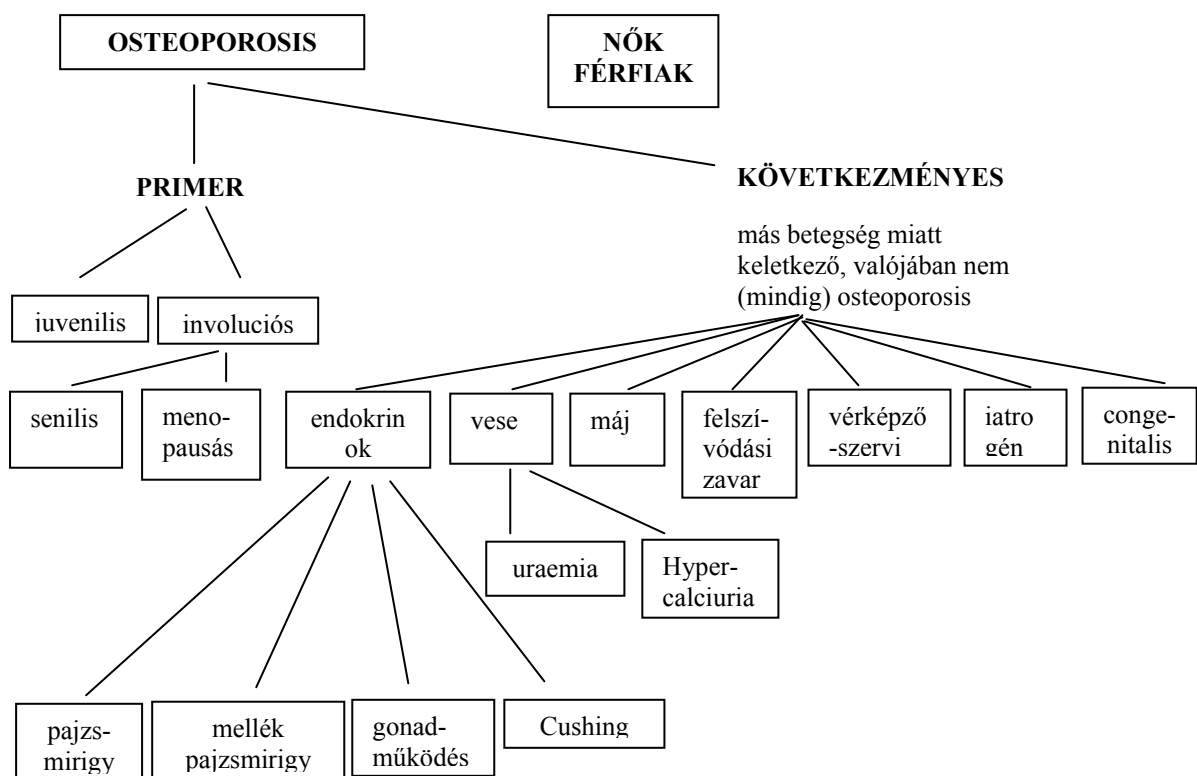
(C)

II. Diagnózis – III. Kezelés

1. Az osteoporosis kórismézése, a diagnózis felállítása két egymás mellé rendelt lépésből áll:

1. Az osteopenia felismerése, illetve verifikálása
2. Az osteopeniához vezető alapbetegség(ek) felismerése, azaz a secundaer osteoporosisok kizárása.

2. Az osteoporosisok felosztása 1. ábra



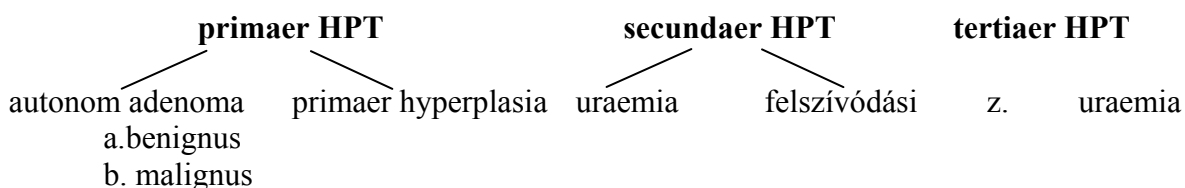
1. ábra

Ábraalírás: Az ábrán a jobboldali kis négyzet azt emeli ki, hogy az osteoporosis a nőknél és a férfiakon egyaránt előfordul. A menopausás osteoporosis különleges helyzetű: primer, mert oka egy élettani jelenség, a menopausa. Ugyanakkor következményes is, mert oka ismert: a petefészek hormonok hiánya.

(a diagnosztika menetét, a differenciál-diagnosztika algoritmusát a megfelelő bizottság ismerteti)

3. A hyperparathyreosisok

A hyperparathyreosisok felosztása 2. ábra



A legfontosabb kémiai vizsgálatok hyperparathyreosisban

	<u>primaer</u>	<u>secundaer</u>	<u>tertiaer</u>
Se. Ca	↑↑	norm. v. ↓	↑
Se. P	↓	alapteregségtől függ	alapteregségtől függ
Se. Alk. Foszf. norm. v.	↑	norm. v. ↑	↑
PTH	↑	↑↑	↑↑↑

3.1. Primer hyperparathyreosis

- A mellékpajzsmirigyek primer hyperplasiája (fiatal korban jelentkezik, általában a multiplex endocrin adenomatosis részjelensége) (ritka)
- A mellékpajzsmirigyek autonom daganata
 - adenoma (nagyobb se. Ca, PTH, vizelet Ca, kisebb se P)
 - carcinoma (ritka) (gyanús: se Ca. 4.0 mmol felett, PTH 200 pg/ml felett)

3.2. Secundaer hyperparathyreosis

A mellékpajzsmirigyek valamilyen, a hypocalcaemia irányába ható ingerre fokozott működéssel kompenzálnak, próbálva megőrizni a normocalcaemiát, ezért hyperplasia alakul ki.

- krónikus uraemia** (Ca kisebb, P, creat, CN nagyobb, PTH nagy, vagy igen nagy)
- felszívódási zavar** (Ca, P, se. feh., alb. 25OHD₃, vizelet Ca kisebb, PTH nagyobb)

3.3. Tertiaer hyperparathyreosis

Hosszú ideig fennálló secundaer hyperparathyreosisban az egyik - néha több - mellékpajzsmirigy autonommá válik, és még a szükségesnél is több hormont termel. (ritka) (Se Ca nagyobb, PTH extrém nagy, uraemia laboratóriumi tünetei)

A primer hyperparathyreosis klinikai tünetei

1. rossz közérzet
2. szomjazás \Rightarrow polydipsia \Rightarrow polyuria
3. étvágytalanság, fogyás
4. hasi dyscomfort, sőt ritkán görcsös fájdalom
5. hypertonia
6. vesekólika (kőképződés miatt)
7. mozgásszervi panaszok (csont- és ízületi fájdalmak, szimmetrikus, rheumatoid arthritist utánzó polyarthritis, izomgyengeség, ritkánpatológiás törés)
8. neuropathia, neuritis, „neurosis”
9. nincs klinikai tünet

A primer hyperparathyreosis laboratóriumi tünetei

1. hypercalcaemia, hypercalciuria
2. hypophosphataemia
3. a serum parathormon szintje a normálnál nagyobb
4. hyperchloraemiás acidosis
5. kis tubularis foszfát visszaszívás (TRP)

A primer hyperparathyreosis formái

1. **Ossealis forma** (osteopenia, ritkán: M. Recklinghausen)
Hyperparathyreosisra jellemző, csontokon látható tünetek: subperiostealis resorptio, cysták (főként a csöves csontokon), a metacarpusok radiális konturjának kimélyülése, a phalanxokon molyrágásszerű erosiók (főként a körömpercen, ami akár fel is szívódhat), igen ritka: akroosteolysis, pl. a claviculán, a gerincen a csigolyákon a fedőlemezeken sclerosis, a testekben atrophia: „rugger-jersey spine”
2. **Renalis forma** (recidiváló, kétoldali vesekő, nephrocalcinosis)
3. **Gastro-intestinalialis forma** (pepticus fekély, pancreatitis) *ritka*
4. **Neurogén forma**
hypertonia
neuropathia
polyneuritis
5. **Tünetmentes forma** (ún. kémiai hyperparathyreosis”). Klinikai tünet, radiológiai eltérés nincs, a szérum kalcium nem nagyobb, mint 2,75 mmol/l

A különböző formák egymással keveredhetnek, a hypertonia különösen gyakori.

A primer hyperparathyreosis gyógyítása

Az adenoma eltávolítása (sebészet). Nem szükséges sebészi kezelés, ha a szérum kalcium 2,75 mmol-nál kisebb, vagy egyenlő, ha a vizelettel ürülő kalcium mennyisége nem nagy, ha nincs osteopenia, vagy az ismételt osteodensitometriás mérések során progresszió nincs, ha nincs vesekő. *A megfigyelés azonban ilyenkor is nagyon fontos.*

Belgyógyászati therápia nincs.

Megkísérhető ösztradiol adása (PTH antagonistá, de kis effektus)

Megkísérhető biszfoszfonát adása (nagyon átmeneti hatás)

Secundaer hyperparathyreosis

Jelentősége főként krónikus veseelégtelenségben van, mint a renalis osteodystrophia egyik legfontosabb kóroki tényezője (1. ott)

Hypogonadismus

férfi

1. hypogonadotrop hypogonadismus
2. here elégtelen hormontermelés
3. androgén resistencia

nő

1. menopausa
2. művi menopausa
3. veleszületett formák (pl. Turner sy)
4. hypogonadotrop hypogonadismus

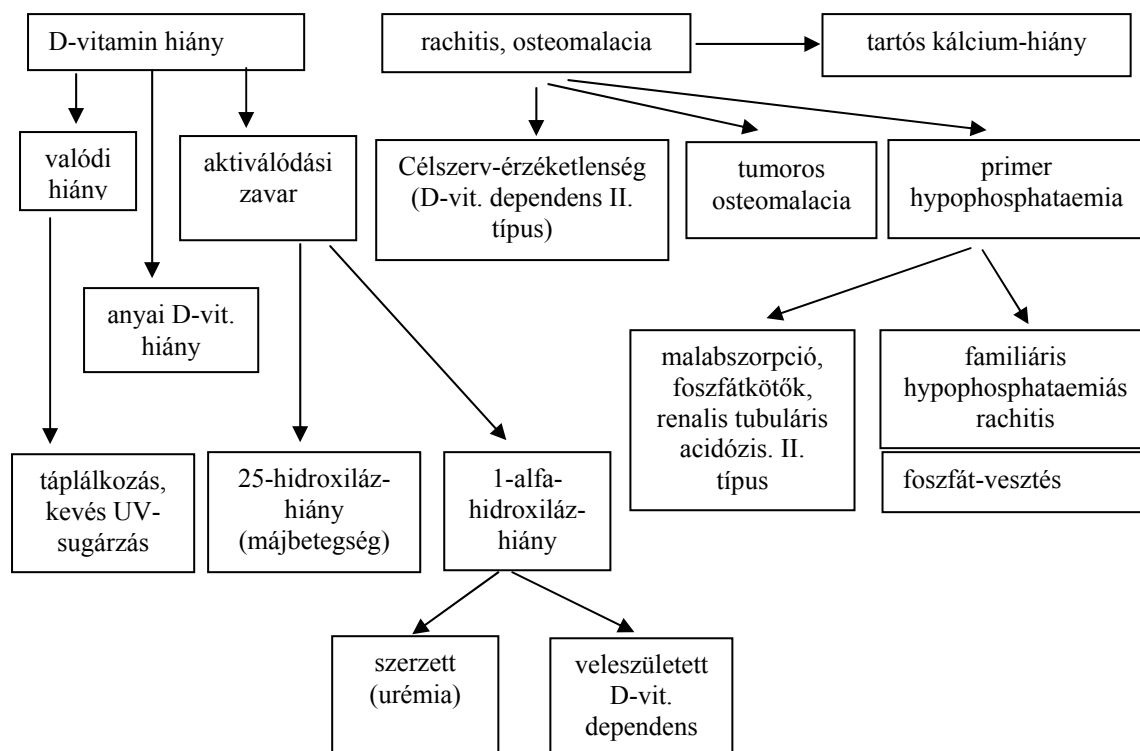
Felismerés

1. jellegzetes alkat
2. megfelelő hormonok (trophormonok) meghatározása a perifériás ill. centrális eredet elkülönítésére.
3. nőgyógyászati ill. andrológiai vizsgálat
4. kismencedei UH

Kezelés: substitutio (testoszon, HPK) Megfontolandó: művi menopausa egyes eseteiben lehetséges-e a substitutio. A HPK-ra vonatkozó tartós, menopausás életkorú egyéneknél l. a terápia fejezetben.

Rachitis, osteomalacia

Az osteomalaciák felosztása 3. ábra



A betegség jellemzője:

A csontszövet ásványi anyag tartalma kicsi, a nem mineralizált osteoid mennyisége és az osteoblastok száma nő.

A betegség neve:

gyermekkorban: rachitis (angolkór)

felnőttkorban: osteomalacia

A betegség lehet:

a. veleszületett

1. öröklődő
2. anyai D vitamin hiány

b. szerzett

1. D vitamin hiány
2. aktiválási zavar
3. felszívódási zavar
4. kalcium hiányos táplálék
5. napfényhiány
6. tumor indukálta osteomalacia

A veleszületett rachitisek

1. D vitamin dependens rachitis

- I. típus: a vesében nincs, vagy kevés az 1α hidroxiláz enzim
- II. típus: a célszervek nem érzékenyek az $1,25\text{OHD}_3$ -ra

2. X kromoszomához kötötten öröklődő D vitamin rezisztens rachitis

3. Fanconi szindróma

4. Veleszületett foszfát veszteség

E formák kezelése: aktivált D vitamin metabolitok nagy ($1\text{-}4\mu\text{g}$) adagja, (kivétel: D vitamin dependens I. típus: ilyenkor $0,5\text{-}1\mu\text{g}$) többnyire foszfát kiegészítéssel. A szérumban kalcium és foszfát gondos monitorizálást igényel.

A felnőttkori osteomalacia klinikai és laboratóriumi jelei

a. Klinikai tünetek

1. Gyengeség (izomgyengeség)
2. A gerincoszlop meggörbül, (fokozott kyphosis, scoliosis)
3. Ritkán az alsó végtag nagy csontjai is meggörbülhetnek
4. A csontok érzékenyek, esetleg spontán fájdalom is van
5. Ritkán tetánia is kialakul (főként felszívódási zavarban)
6. Időskorban: osteoporosisra emlékeztető tünetek, törések

A panaszok azonban gyakran jellegtelenek, melyeket az öregséggel magyaráznak

b. Laboratóriumi tünetek

1. A szérumban kalcium és foszfát kicsi, vagy kis-normális
2. A szérumban alkalikus foszfatáze aktivitás nagy
3. A szérumban oszteokalcin tartalma nagyobb
4. A szérumban 25OHD_3 tartalma kicsi
5. A vizelet kalcium-ürítés kicsi
6. Radiológiai tünetek
 - a. aspecifikus diffúz ásványi anyagtartalom-csökkenés
 - b. Looser zónák, Milkman szindróma
 - c. patológiás törések (gyakran a Looser zónáknál)

Az osteomalacia terápia

1. D-vitamin (D_2 vagy D_3). Kezdetben napi $50\ 000\ \text{E}$ per os néhány napig, majd fenntartó kezelésként napi $400\text{-}1000\ \text{E}$ adandó.
2. Megfelelő mennyiségű kalcium bevitele (táplálkozás, tabletta).
3. Idősebb korban, vagy akár csak kissé beszűkült vesefunkciójú betegen az aktivált

metabolit (1-alpha, vagy calcitriol, napi 0,5-1 µg) preferálása. (Ilyenkor gyógyszeres kalcium bevitel általában nem szükséges
Időskorban a latens osteomalacia igen gyakori, 10-30 %!

Pajzsmirigybetegségek

A hyperthyreosis syndroma (Basedow kór, kompenzált, vagy dekompenzált toxicus pajzsmirigy adenoma) osteopeniát okoz.

Diagnózis: TSH, fT3, fT4. Pajzsmirigy scintigraphia, UH. Aspirációs cytologia

Terápia: az alapbetegségtől függ.

1. Basedow kór. Thyreostaticus vagy definitív (radiojód, műtét) kezelés
2. Toxicus adenoma: definitív kezelés
3. Hypothyreosis substitutios kezelésekor a dózist úgy kell megválasztani, hogy a TSH érték a normális felső határérték körül legyen
4. Totális thyreoidectomia után a nagy adagban adott pajzsmirigy-hormon pótlás mellett a csontvédelem fontos ! (prevenció)

Fontos megjegyzés: a kompenzált toxicus adenoma is okozhat csontvesztést!

A mellékvesekéreg betegségei

Hyperfunctiós kórképek

1. Centralis Cushing (diencephalicus vagy pituiter)
2. Mellékvese eredetű (adenoma, kétoldali göbös hyperplasia)
3. Daganatos (nem mellékvese) ACTH túltermelés
4. Iatrogén (steroid OP, l. külön)

Diagnózis

1. hormonmeghatározások (cortisol napszaki ritmus, szabad cortisol ürítés, suppressiók próbák)
2. Képpalkotó vizsgálatok (sella CT vagy MR, mellékvese UH vagy CT, mellékvese scintigraphia)
3. Daganatos (ectopiás ACTH) esetben a primer tumor megkeresése

Terápia

1. Centralis esetben transsphenoidalis műtét (esetleg + irradiatio)
2. Mellékvese eredetű Cushingban a mellékvesedaganat eltávolítása
3. Ectopiás ACTH tulprodumcióban, ha a primer betegség nem gyógyítható: enzimbénitók adása

4. Iatrogén esetben

A legkevésbé porogén steroid választása, a legkisebb hatékony dózis megkeresése (általában a 7,5 mg Prednisolon, vagy ezzel ekvivalens steroid dózisznál nagyobb adagok a porogének). A steroid adása a legrövidebb ideig tartson. Általában a néhány hétig tartó kortikoszteroid kezelés nem okoz csontvesztést. Számos betegség pl. rheumatoid arthritis, autoimmun kórképek, astma bronchiale, Crohn betegség) önmagában is porogén.

A leggyorsabb a csontvesztés a kezelés első félévében, de lassúbb ütemben ezután is folytatódik. A csont minősége is romlik.

A kezelésben elsőként választandó szerek a biszfoszfonátok.

Ismeretes, hogy a legnagyobb csontvesztés a tartós kezelés első (fél)évében történik, ezért gyakoribb ODM (már fél éves kezelés után) szükséges.

A már kialakult osteoporosis esetén kalcium és D vitamin adása (elvileg oki terapia, a tapasztalatok azonban a várakozást nem igazolták. Az aktív D vitaminokra ugyenez vonatkozik).

Biszfoszfonátok adása (Alendronát, napi 10 mg, vagy heti 1 alkalommal 70 mg).

HPK (a már tárgyalt elveknek megfelelően), férfiakon testosteron

Szóba jönnek az anabolikus steroidok (norandrostenolon dekanóát, havi 50 mg i.m.)

Hypadrenia esetén

Addison kóros nőkn a menepausa kapcsán számítani kell gyors csontvesztésre, tehát itt a preventív HPK, esetleg anabolikus steroid indolt. (Férfiakon testosteron)

Vesebetegségeket kísérő osteoporosis

Uraemiás csontdystrophia (külön bizottság foglalkozik a kérdéssel)

Általános elvek

Kissé változnak a kezelési elvek, ha a beteg

- még nem szorul dialízisre
- hemodialízissel kezelt
- peritonealis dialízissel kezelt

Terápia

1. Kalcium kezelés (a mellékpajzsmirigy túlműködés visszaszorítására
Kalcium karbonát 2-12 g (együttal savkötő is)
2. Aktív D vitamin (Rocaltrol, Alfa-D3) 0,25-1 µg adása. Dialízisre még nem szorulókon: óvatosság
3. A nem reagáló esetekben: parathyreoidectomia

Vigyázat: a lassú turn-overű esetekben a kezelés problematikus, ajánlatos a kalcium és az aktív D vitamin adagon változtatni, műtét nem jön szóba.

Vérképzőszervi megbetegedések

Az alapbetegség kezelése

Tüneti kezelés (főleg hypercalcaemiában)

Biszfoszfonátok (Bonafos, Lodronát, Alendronát) viszonylag nagy adagban

Jelentős hypercalcaemia esetén 1-3 napig biszfoszfonát infúzió (Pamidronát). Egyes malignus lymphomákban pamidronát infúzió (havonta egy alkalommal 60-90 mg igen kedvező hatású).

Krónikus májbetegségekb, felszívódási zavarokban, illetve egyes gyógyszerek tartós szedése kapcsán (heparin, kumarinok, egyes antiepileptikumok) csontvesztésre lehet számítani.

Reumatológiai kórképekhez csatlakozó osteoporosis

Rheumatoid arthritis (RA)

Patomechanizmus

Az osteoporosis a RA jellemző extraarticularis manifesztációja. Kialakulásában egyrészt az alapbetegség miatt fokozottan termelődő gyulladásos citokinek (interleukin-1, tumor nekrosis faktor-alfa), másrészt pedig a krónikus kortikoszteroid kezelés, a csökkent fizikai aktivitás, az immobilizáció játszik szerepet. A RA-t lokalizált és generalizált osteoporosis kísérheti:

1. a lokalizált, periarticularis osteoporosis a betegség korai radiológiai tünete, amelynek kialakulásában a helyileg felszaporodó gyulladásos citokinek játszanak szerepet;
2. a generalizált osteoporosis kialakulása összefüggést mutat a betegség aktivitásával és az immobilitással (HAQ index). Trabekuláris és kortikális csontvesztés. Mind a csigolyatörés, mind a combnyaktörés incidenciája kb. kétszer nagyobb, mint a nemben és korban megfelelő kontroll csoportban.

Kezelés

Általános irányelvek:

1. a betegség aktivitásának csökkentése;
2. a fizikai aktivitás növelése, az immobilitás kerülése (gyógytorna, járásgyakorlatok);
3. a megfelelő bázisterápiás szer megválasztása (heti 7,5 mg metotrexát is csökkenti a trabekuláris csonttömeget);
4. a szükséges legkisebb kortikoszteroid dózis alkalmazása tartós kezelés esetén. Az optimális szteroid készítmény kiválasztása (rövid plazma-, ill. biológiai felezési idő).

Speciális megfontolások:

Olyan beteg esetében, akinél:

1. csigolyafractura nincs,
2. a kortikoszteroid adagja napi 10 mg-nál kevesebb prednizolon-ekvivalens dózis,
3. életkora 65 év alatt van,
4. a BMD T-score $-1,5$ felett van,

az osteoporosis-ellenes kezelést nem szükséges elindítani. Egy év múlva osteodenzitometriás kontroll szükséges. Ha a csontvesztés a csigolyákon nagyobb, mint 4 %, vagy a combnyakon nagyobb, mint 7 %, a kezelés elkezdése indokolt.

Olyan beteg esetében, akinek:

1. csigolyafracturája nincs,
2. a kortikoszteroid adagja napi 10 mg-nál nagyobb prednizolon-ekvivalens dózis,
3. életkora 65 év felett van,
4. a BMD T-score $-1,5$ alatt van,

az osteoporosis elleni kezelést el kell kezdeni. Az osteodenzitometriás kontroll 6 hónaponként szükséges.

Olyan beteg esetében, akinek már a kortikoszteroid elkezdésekor csigolyatörése van, illetve csontdenzitás értéke bármelyik mérési helyen $-2,5$ alatt van, minden életkorban és kis szteroid dózis esetén is el kell kezdeni a kezelést.

Alkalmazható gyógyszerek:

1. biszfoszfónátok (ciklikus etidronát, folyamatos alendronát);
2. premenopauzás nőkben ösztradiol, postmenopausás nőkben kombinált nőihormon pótlás;
3. tesztoszteron a hypogonadismusban szenvedő férfiakban;
4. kalcium és D-vitamin adása;
5. Kalcitriol adása biszfoszfónát intolerancia, fiatal életkor esetén.

Spondylitis ankylopoetica

Mind az axillaris, mind az appendicularis csontrendszer csontvesztése előfordulhat. A syndesmophyták kialakulása miatt egyes betegekben a lumbalis csigolya BMD növekedhet. A nagyobb törési kockázathoz a gerinc fokozott rigiditása is hozzájárulhat.

Szisztémás autoimmun betegségek

A csontvesztés részben az alapbetegséghez (pl. SLE), részben a kezeléshez kapcsolható. Az autoimmun kórképekben kialakuló csontvesztés kezelésében ugyanazon szempontok érvényesek, mint a RA kezelésére, azonban egységes elvek kevésbé alakultak ki.

IV. rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al: A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Eng J Med 1999;341:1249-1255.
2. Fitzpatrick LA: Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002;77:453-468.
3. Adler RA, Hochberg MC: Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arch Intern Med 2003;163:2619-2624.
4. Murphy NM, Carrol P: The effect of physical activity and its interaction with nutrition on bone health. Proc Nutr Soc 2003;62:829-838.
5. Inaba M: Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. J Bone Miner Res 2004;22:287-292.
6. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone mIner Res 2004;doi:10.1359/JBMR.040134.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.