

# Az osteoporosis ellátásának gyakorlata és eredményei Magyarországon

Poór Gyula

Az osteoporosis világszerte kiemelkedő népegészségügyi problémát jelent az extrém betegszám, valamint a következményes fracturákhoz társuló életminőség-romlás, rokkantság, a magasabb halálozás és a költségek miatt.

A szerző munkacsoportjának reprezentatív vizsgálatai szerint a hazai lakosság csontdenzitás-átlagértékei Európában a legalacsonyabbak, míg a csigolyadeformitás prevalenciája a legmagasabb értékek között helyezkedik el a nemzetközi összehasonlításban. Ez a felismerés vezetett el a Nemzeti Osteoporosis Program kidolgozásához, amelynek legfontosabb eleme egy szakorvosi együttműködésen alapuló, diagnosztikai műszerekkel felszerelt és kitüntetett terápiás lehetőségekkel rendelkező osteoporosis-centrum-hálózat kialakítása.

A centrumok tízéves működésének ismertetése kapcsán tárgyalásra kerülnek a betegség diagnosztizálásának, prevenciójának és terápiájának legfontosabb eszközei. Az osteoporosis diagnosztizálásának alapját a WHO-beosztás értelmében a kóros oszteodenzitometriás lelet adja, amelyhez az egyéb metabolikus csontbetegségek, valamint a szekunder osteoporosis-formák laboratóriumi és radiológiai kizárása is szükséges. Az osteoporosis kezelésének naprakész irányelvei azt jelentik, hogy elsősorban a magas csonttörési kockázatú betegek gyógyszeres kezelését preferáljuk olyan készítmények adásával, amelyeknek kiterjedt töréspreventív hatékonyságát „evidence based medicine” alapú vizsgálatok igazolták. Ezen készítmények közül kiemelkednek a nálunk széles körben használt, csontreszorpciót gátló biszfoszfónátok, míg a csontformációt serkentő teriparatid felhasználását az egészségbiztosítási támogatás bevezetése a jövőben számottevően növelheti. A specifikus antiporotikus szerek hatékonyságát növeli a kalciummal és D-vitaminnal való kiegészítés. A nemzetközileg elismert hazai ellátórendszer a magyar betegek részére európai polgárokhoz méltó esélyt kínál az osteoporosis megelőzésére és adekvát kezelésére.

**osteoporosis, csontdenzitás,  
Nemzeti Osteoporosis Program,  
szakorvosi centrumhálózat,  
diagnosztika, prevenció, terápia**

THE PRACTICE AND RESULTS  
OF OSTEOPOROSIS MANAGEMENT  
IN HUNGARY

Osteoporosis poses a major public health problem worldwide due to the extreme number of patients and to the deterioration of quality of life, disability, excess mortality and costs associated with consequent fractures. Representative studies of the author's group have previously shown that the average bone mineral density values of the Hungarian population are among the lowest in Europe while the prevalence of vertebral fractures is among the highest in international comparison. This revelation has led to the development of a National Osteoporosis Programme, the key element of which being the setting up of a network of osteoporosis centres that are based on the collaboration of various medical specialists, the availability of advanced diagnostic tools and outstanding therapeutic opportunities.

On describing the 10-year activity of the centres, the main diagnostic, prevention and management approaches of osteoporosis are discussed. According to the WHO classification the diagnosis of osteoporosis is based on a low bone mineral density finding supported by the laboratory and radiological exclusion of other metabolic bone diseases and secondary forms of osteoporosis. According to the up-to-date treatment guidelines of osteoporosis, when considering medical treatment, preference should be given to patients with high fracture risk in giving drugs with extensive antifracture efficacy that has been confirmed by studies of evidence-based medicine. Among these drugs the most important are the antiresorptive bisphosphonates that have widely been used in Hungary and the bone forming teriparatide that is expected to gain wider use in the near future with the introduction of public health insurance financing. The efficacy of these specific antiosteoporotics is increased by supplementation with calcium and vitamin D. The internationally acknowledged Hungarian osteoporosis management system offers to Hungarian patients outstanding standards for the prevention and management of osteoporosis.

**osteoporosis, bone mineral density,  
National Osteoporosis Programme,  
centralized network of specialists,  
diagnostics, prevention, management**

dr. Poór Gyula (levelezési cím/correspondence): Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport/  
National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Semmelweis University Medical School,  
Chair Group of Rheumatology;  
H-1023 Budapest, Frankel Leó u. 38–40. E-mail: poor.gyula@orfi.hu

Érkezett: 2006. február 20. Elfogadva: 2006. május 16.

Az oszteológia szakterülete a századfordulóra a medicina fejlődésének meghatározó tényezőjévé vált a nyolcvanas-kilencvenes években felgyorsult alapkutatások, valamint az eredmények sikeres diagnosztikus és terápiás alkalmazása révén. Mindez elsősorban az osteoporosis népegészségügyi jelentőségének széles körű felismerésével, és az ennek kapcsán született globális tenni akarással magyarázható.

A betegség Európában, az Egyesült Államokban és Japánban több mint 75 millió embert érint, és a születéskor várható élettartam növekedésével, valamint a civilizációs ártalmak erősödésével a betegek száma világszerte folyamatosan nő. A kórfolyamat legfontosabb következményének tekintett combnyaktáji törések számát 1990-ben még csak mintegy másfél millióra becsülték a világon, ez a szám 2025-re várhatóan már hárommillióra növekedhet, 2050-re pedig hatmillió fölé emelkedhet. Az osteoporoticus fracturákkal asszociált rokkantság, életminőség-romlás, a proximális femurtörésekhez és vertebrealis fracturákhoz társuló, igazoltan magasabb mortalitás, valamint az extrém direkt és indirekt költségek megkerülhetetlenné teszik az osteoporosis-kérdést minden felelősen gondolkodó egészségügyi kormányzat számára (1).

Hazánkban 2005-ben ünnepeltük az osteoporosis-ellátó rendszer működésének tízéves jubileumát. Az évforduló kiváló lehetőséget teremt az Európában példaértékűnek tartott hazai hálózat gyakorlatának és eredményeinek áttekintésére. A közlemény szerzőjét a számvetésre nemcsak az jogosítja fel, hogy elindítója volt a Nemzeti Osteoporosis Programnak, és ma is a centrumhálózat felelős vezetőjeként tevékenykedik, hanem a WHO osteoporosis elleni világprogramjának titkáráként és az ez irányú WHO-publikációk társszerzőjeként betöltött szerepe is, amely kellő alapot biztosít a nemzetközi összehasonlításra (2, 3).

## A betegség és következményeinek gyakorisága hazánkban

A kilencvenes évek derekáig nem álltak rendelkezésre az osteoporosis, a csigolyadeformitások (szinonimaként csigolyafracturák), valamint a csípőtáji combcsonttörések gyakoriságára vonatkozó reprezentatív országos adatok, az ez irányú erőfeszítések ellenére sem. Nem volt olyan országos osteoporosisprogram sem, amely megfelelő keretet biztosított volna a betegség átfogó kezeléséhez, és hiányoztak a diagnosztikus és terápiás tevékenységet szabályozó szakmai irányelvek is. A kilencvenes évek közepén láttak napvilágot az elsősorban nemzetközi együttműködésben végzett hazai epidemiológiai vizsgálatok első eredményei, amelyek közül kiemelkedtek az Európai Vertebrealis Osteoporosis Study (EVOS) megállapításai (4).

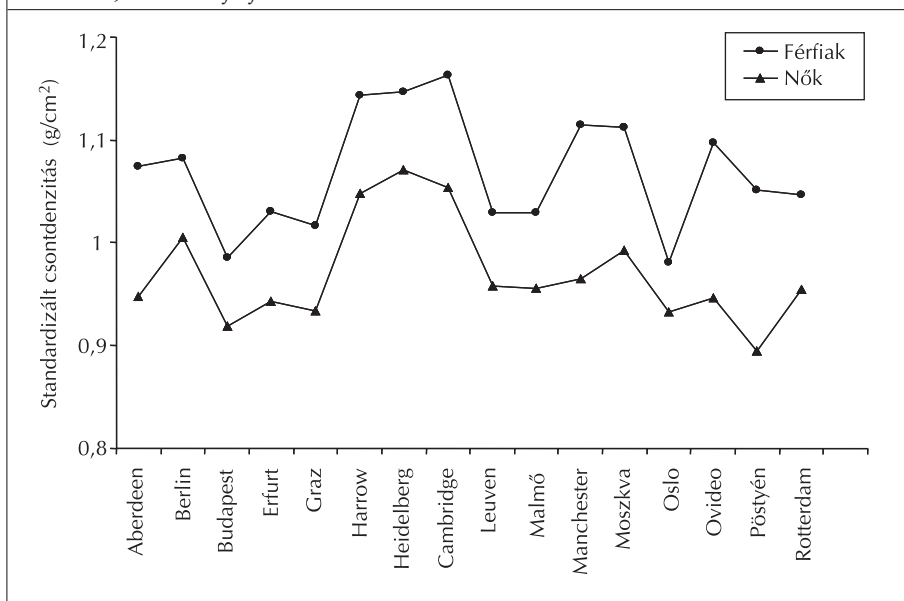
Az EVOS reprezentatív adatai szerint az osteoporosis oszteodenzitometriával észlelt, standardizált országos prevalenciája ötven év feletti nőknél 32,3%-nak (95% CI: 26,5–39,1), férfiaknál 23,6%-nak (95% CI: 18,0–29,2) bizonyult. Ötven év felett tehát megközelítőleg minden harmadik nő és minden negyedik férfi esetben kimutatható az osteoporosis, amely összességében azt jelenti, hogy a betegség Magyarországon mintegy 600 000 nőt és több mint 300 000 férfit érint. A hazai lakosság lumbalis gerincen mért csontdenzitás- (bone mineral density, BMD) átlagértékei (nők 0,92 g/cm<sup>2</sup>, férfiak 0,99 g/cm<sup>2</sup>) 15 európai centrum eredményeivel összehasonlítva mindkét nemből a legalacsonyabb értékek között helyezkednek el (1. ábra).

A csigolyadeformitások standardizált, ötven év feletti országos prevalenciáját nőknél 17,3%-nak (95% CI: 13,1–21,5), férfiakon 18,5%-nak (95% CI: 14,1–22,9) találtuk. A vizsgálati eredmények extrapolálása alapján elmondható, hogy a két nemből megközelítőleg hasonló nagyságrendű (nőkben: 319 000, 95% CI: 203 000–397 000; férfiakban 246 000, 95% CI: 188 000–305 000) csigolyadeformitás több mint 500 000 ötven év feletti főt érint Magyarországon (5). A csigolyadeformitás hazai gyakorisága a többi európai országgal összehasonlítva mindkét nemből egyaránt igen magasnak bizonyult, nőknél megközelítve, férfiaknál meg is haladva a kiemelkedően magas svédországi gyakoriságot (1. táblázat). Az is igazolást nyert, hogy a csigolyadeformitások extrém hazai gyakorisága háttérben az alacsony gerinc-BMD-értékek oki szerepe áll.

A proximális femurtörések hazai incidenciája 35 éves kor felett, az országos regisztrált morbiditási adatok alapján, nemzetközi összehasonlításban folyamatosan a magas

1. ÁBRA

A standardizált csontdenzitás átlagértéke a lumbalis csigolyákon, 16 európai centrumban, nőknél és férfiakon



értékek között helyezkedik el, az éves ráták nőknél 3,0–3,4 ezrelék, míg férfiakon 1,7–2,1 ezrelék között mozognak (6). Nőknél évente megközelítőleg 10 000, férfiakon majdnem 5000 combnyaktáji femurtörés alakul ki mérsékelt trauma hatására, nem patológiás háttérrel, feltételezhetően osteoporosis talaján. A combnyaktáji törések kiemelkedő népegészségügyi jelentőségét elsősorban az adja, hogy a fracturát követő 12 hónapon belül mintegy 20–36%-os extra mortalitás következik be, a törést nem szenvedett, hasonló korú populációhoz képest (7). A magas mortalitás a törés és a társbetegségek együtthatásával magyarázható. A fracturát követően a betegeknek csak megközelítőleg 40%-a nyeri vissza funkcionális állapotát egy évvel a törés után, a többiek életminősége jelentősen romlik, és egy részük tartósan rokkanttá válik (8). Az osteoporosis és a következményes törésekkel kapcsolatos direkt és indirekt költségek már a kilencvenes években megközelítették az évi 10 milliárd forintot.

A betegség széles körű epidemiológiai vizsgálata egyértelművé tette, hogy az osteoporosis a legjelentősebb népbetegségek között szerepel Magyarországon, és a kérdés átfogó kezeléséhez meg kell teremteni a szervezeti kereteket. Olyan programot kellett alkotnunk, amelynek alapját a naprakész diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel rendelkező, betegcentrikus ellátórendszer kiépítése képezte.

## Nemzeti program, ellátórendszer

A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság (MOOT) kidolgozta és 1995-ben elindította a Nemzeti Osteoporosis Programot, amelyet a mindenkori egészségügyi kormányzatok is támogattak (9). A program legfontosabb eleme egy önálló, szakorvosi osteoporosis- és oszteológiai centrumhálózat létrehozása volt, ahol a szaktudás, a diagnosztikus műszerpark és a beteg számára kedvezményes gyógyszerrendelés biztosítása egyidejűleg, egy helyen van jelen. A hálózat filozófiáját az az alapelv képezte, hogy a többirányú, multidiszciplináris szakértelmet és a költséges technikai felszereléseket igénylő ellátást nem szétszórta, családorvosi szinten, hanem csak centralizáltan lehet eredményesen és költséghatékonyan működtetni.

A centrumokban a klinikai szakorvosok kötelező munkacsoportja (reumatológusok, belgyógyászok, nőgyógyászok, esetenként ortopéd orvosok, traumatológusok) mellett a diagnosztikában jártas radiológus és laboratóriumi szakemberek, valamint gyógytornászok dolgoznak együtt. A csontanyagcsere átfogó jellemzésére alkalmas laboratóriumi eljárások széles körű bevezetése mellett kulcskérdés volt a denzitometriás műszerpark kiépítése. Erre részben központi támogatásból, részben alapítványi és egyéb forrásokból került sor. Mára a centrális és perifériás mérésekre alkalmas denzitometriás műszerek, valamint a csontultrahangkészülékek száma Magyarországon meghaladja a kétszázat, ami a népességhez viszonyítva az Európai Unió átlagának felel meg. Hazai betegek esélyegyenlősé-

## 1. TÁBLÁZAT

*A csigolyadeformitás standardizált prevalenciája Magyarországon, és régiók szerint Európában, nemenként az Európai Vertebraalis Osteoporosis Study (EVOS) eredményei alapján*

	Nők (%)	Férfiak (%)
Magyarország	17,3	18,5
Kelet-Európa	11,1	11,3
Nyugat-Európa	11,4	11,6
Mediterrán országok	12,2	13,6
Skandinávia	20,0	16,2
Az EVOS-mintában összesen	12,0	12,2

gének biztosítása céljából hangsúlyt fektettünk arra, hogy az osteoporosis hatékony kezelésére kifejlesztett minden „evidence based” gyógyszer nálunk is elérhető legyen, és azt a centrumhálózat orvosa által történő rendelés esetén jelentős, 90%-os egészségbiztosítási ártámogatással kapják meg a rászorultak.

A rendszer jelenleg az országot behálózó, 117 osteoporosis-központból áll, ahol több mint 800 kolléga tevékenykedik. Lokális, regionális és országos centrumokat különböztetünk meg a betegellátás és a kompetencia szintje alapján. Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben (ORFI) és a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján működő Országos Osteoporosis Központ irányítja a hálózat egységeit, megadott szempontrendszer alapján évente akkreditálja azokat, és évi többszöri, többirányú képzés keretében gondoskodik a szakmai felkészültség szinten tartásáról és a rendszer minőségbiztosításáról. Ennek érdekében folyamatosan együttműködik a MOOT-tal, amely évente naprakész diagnosztikus és terápiás irányelveket ad ki az egységes szemléletű osteoporosis-betegellátás biztosítása érdekében.

A fentiekén kívül az egészségnevelés és ezáltal a prevenció is fontos szerephez jutott a nemzeti programban. Ennek eredményeképpen osteoporosis-betegegyesületek, -betegklubok jöttek létre, amelyek a széles körű PR-tevékenységgel együtt jelentősen hozzájárultak a lakosság ez irányú ismereteinek bővítéséhez. A szakorvosi tevékenységen alapuló centralizált ellátási rendszert mind a WHO, mind az Európai Unió szakemberei nagy elismeréssel fogadták, és magyar modellként más országok számára is követendő példaként ajánlják.

A Nemzeti Osteoporosis Program célkitűzései jelenleg a Népegészségügyi Program mozgásszervi alprogramjában is szerepelnek, és szervesen illeszkednek olyan speciális projektekhez, mint a MOOT „Ne törj!” programja, vagy az ORFI „Patikaprogramja”, amelyek a törést elszenvedett és ezért a további törések szempontjából magas kockázatú osteoporosisos betegek minél nagyobb számban történő kezelésbe vételét célozzák meg.

Az osteoporosis világszerte kiemelkedő népegészségügyi problémát jelent.

## 2. TÁBLÁZAT

Az oszteodenzitometriás diagnosztikai küszöbértékek és az osteoporosis gyakorlati definíciója a WHO szerint	
Definiált állapotok	Küszöbértékek
Normális érték	T-score $\geq -1$
Osteopenia	$-1 > \text{T-score} > -2,5$
Osteoporosis	T-score $\leq -2,5^*$
Súlyos osteoporosis	T-score $\leq -2,5$ + egy vagy több osteoporoticus törés

*\*Negatív laboratóriumi kalciumanyagcsere-paraméterek mellett. T-score: A fiatalkori csúcscsonttömeghez viszonyított oszteodenzitometriás (ODM) érték*

## A diagnosztika eszközei

Az osteoporosis a csontrendszer szisztémás, progresszív betegsége, amelyet a csontszövet szerkezetének megtartása mellett a csonttömeg fogyása, a csont mikroarchitektúrájának károsodása, és ezek következtében a csont törékenységének fokozódása jellemez (10). Ez a ma széles körben elfogadott patofiziológiai definíció a betegséget döntően a csontállomány mennyiségi csökkenésével jellemzi, ugyanakkor tudjuk, hogy újabb nézetek szerint az osteoporosis egyes típusainak kialakulásában mérsékelt D-vitamin-elégtelenség által okozott minőségi elváltozások is szerepet játszhatnak (11).

A betegség diagnosztizálására a mindennapi gyakorlatban a WHO 1994-ben kiadott definícióját használjuk. E szerint osteoporosist jelent a fiatalkori csúcscsonttömegnél 2,5 vagy több szórásegységgel (SD) kisebb oszteodenzitometriás érték (T-score) normális laboratóriumi kalciumanyagcsere-paraméterek mellett (10). Az oszteodenzitométerrel (ODM) mért T-score-értékek alapján húzzuk meg a normális, valamint a különböző fokban csökkent csontsűrűségértékek tartományát (2. táblázat). Annak ellenére, hogy világszerte és Magyarországon is a fent leírt oszteodenzitometriás küszöbértéket használjuk nemcsak az osteoporosis diagnosztizálására, hanem általában a terápiás intervenciók bevezetésére is, az osteoporosis eredeti

WHO-definíciója számos vonatkozásban elgondolkodtató. Eredetileg ez a határérték csak nőkre vonatkozott, de mivel nem született külön definíció a férfiakra, a gyakorlatban automatikusan mindkét nemre vonatkoztatjuk. A T-score-értékek optimálisan a beteg mért abszolút denzitásértéknek és a saját populáció fiatalkori maximális csontdenzitás-értékeinek a viszonyát tükrözik, ugyanakkor tudjuk, hogy a nálunk használatban lévő ODM-készülékek legtöbbje nem hazai, hanem külföldi populációs normálértékeket tartalmaz. Maga a mérés többféle technikával végezhető, és ezek különböző eredményeket adnak, még akkor is, ha az ezektől eltérő alapon működő kvantitatív csontultrahang (QUS) mérési eredményeit nem tekintjük adekvátnak. Külön probléma a mérés anatómiai helye, hiszen az eredeti WHO-definíció nem jelöli ki a preferált axiális vagy perifériás skeletális mérési pontot, ami ugyanannál a betegnél különböző csontdenzitásértékeket eredményez. A 2004-ben kiadott újabb WHO-állásfoglalás már mind a mérési hely, mind a technika vonatkozásában egyértelműbb lett, és a proximális femur (total hip vagy neck) felett a DEXA- (dual energy X-ray absorptiometry) technikával történő méréseket ajánlja gold standardként (2). Ennek külön előnye van a combnyaktáji törések előrejelzésében is, hiszen a lokális törési rizikó becslése a kérdéses helyen mért BMD alapján a legpontosabb.

Hangsúlyozni szeretném, hogy az ODM-mel igazolt 2,5 alatti T-score-érték önmagában még nem jelent osteoporosist, az csak akkor mondható ki, ha a kalcium-anyagcsere rutin laboratóriumi vizsgálataival kizárunk más metabolikus csontbetegséget (például osteomalacia, hyperparathyreosis, Paget-kór) (3. táblázat). A következő diagnosztikai lépés az osteoporosis szekunder formáinak leválasztása (4. táblázat), amelyhez az anamnézis és a fizikális vizsgálat mellett az általános laboratóriumi vizsgálatok nyújthatnak komoly támpontot. Ezek elmaradása következtében sok szekunder formát elnézhetünk, ezért például a pajzsmirigy-paraméterek, elsősorban a pajzsmirigyhormon elválasztását serkentő hormon (TSH) levétele minden osteoporosisos betegnél kötelező. Miután eljutottunk a primer osteoporosis diagnózisához, a következő feladatunk – a kezelés megkezdése előtt – a csontátépülés (remodelling) turnover-ének felmérése. A csontformá-

## 3. TÁBLÁZAT

A metabolikus csontbetegségek legfontosabb laboratóriumi jellemzői

Generalizált csontbetegségek	Szérum-kalciumszint	Szérum-foszfátszint	Vizelet-kalcium-szint	Vizelet-foszfát-szint	Alkalikus-foszfataz-szint	TRP (%)
Osteoporosis	N	N	N	N	N	N
Osteomalacia	↓ vagy N	↓	↓	↓ vagy N	↑	N
Primer hyperparathyreosis	↑	↓	↑	↑	↑	↓
Szekunder hyperparathyreosis	N vagy ↑	N vagy ↑	↓	N vagy ↑	↑	↓
Paget-kór	N	N	N	N	↑	N

*N: normális; ↓: csökkent; ↑: emelkedett; TRP: a foszfát tubularis reabszorpciója*

## 4. TÁBLÁZAT

*A szekunder osteoporosishoz vezető gyakoribb állapotok*

- Endokrin kórképek: hyperthyreosis, Cushing-szindróma, hypogonadismus (korai vagy művi menopauza, extrém fizikai terhelés vagy anorexia nervosa okozta amenorrhoea, kasztráció), 1-es típusú diabetes mellitus, hypopituitarismus, hyperprolactinaemia.
- Neoplasmák: myeloma multiplex, lymphomák, leukaemiák, mastocytosis.
- Gastrointestinalis malabsorptio, májbetegségek: gastrectomia, coeliakia, laktózintolerancia, krónikus gyulladós bélbetegségek, cirrhosis hepatis.
- Krónikus gyulladós reumatológiai megbetegedések: rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus és egyéb autoimmun kórképek, ankylotizáló spondylitis és egyéb SNSA.
- Krónikus tüdőbetegségek (COPD).
- Krónikus neurológiai kórképek.
- Krónikus vesebetegségek, renalis hypercalciuria.
- Transzplantáció után.
- Tartós gyógyszeresedés: glükokortikoidok, excesszív thyreoidszubsztitúció, kemoterápia, immunszuppresszív szerek, antikoagulánsok (heparin), antiepileptikumok, GNRH-agonisták és -antagonisták.

*COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; GNRH: gonadotropin releasing hormone; SNSA: szeregatóv spondylarthritisek*

ció és a csontreszorpció biokémiai markereinek ismerete (5. táblázat) nemcsak a diagnózis felállítása, hanem a törési rizikó becslése, a gyógyszeres terápia indikációja és a későbbiekben a kezelés hatékonyságának lemérése szempontjából is fontos. Az osteoporosis genetikai faktorainak analízise ma még nem jelent olyan biztos információt, hogy a rutin szűrővizsgálatok közé emeljük. A D-vitamin-receptor- (VDR) és az ösztrogénreceptor- (ER) allélek betegséget prognosztizáló szerepe nem vált be széles körben, jelenleg a COL1A1-génpolimorfizmusok elemzése tűnik a legígéretesebbnek.

A hagyományos radiológiai vizsgálatnak az osteoporosis diagnosztizálásban nincs szerepe, ugyanakkor más technikákkal együtt (például CT-, MR-, csontizotóp-vizsgálatok) nélkülözhetetlen az egyéb metabolikus csontbetegségek (calcipeniás osteopathiák) és az osteoporosis szekunder formáinak differenciálásában. A következményes fracturák, elsősorban a gyakoribb csigolyadeformitások kórismézése is a radiológus feladata, ehhez sajnos a hazai gyakorlatban a szükségesnél kevesebbet használják a szemikvantitatív morfometriás lehetőségeket. A kötelezően elvégzendő háti és ágyéki gerincfelvételen talált csigolyafractura nemcsak a beteg panaszait magyarázhatja meg, de a következő törés fokozott kockázatának igazolásával (12) segít a terápia indikálásában, illetve később a hatékonyság le mérésében.

## Prevenció, szűrés

Az osteoporosis megelőzésének két útját a populációs stratégia, valamint a szűrési stratégia jelenti. A populációs stratégia abból indul ki, hogy az egész populációban centrálisan alkalmazott megelőzés (például a kalciumpótlás, a D-vitamin-szupplementáció, a mozgásprogram stb.) növeli a csontdenzitást, és ezzel csök-

## 5. TÁBLÁZAT

*A csontformáció és csontreszorpció legfontosabb, specifikus biokémiai markerei*

## Csontformáció:

- Teljes és csontspecifikus alkalikus foszfatáz (szérum).
- Oszteokalcin (szérum).
- C- és N-terminális I. típusú kollagénextenziós propeptidek (szérum).

## Csontreszorpció:

- Kollagén kereszt kötések (vizelet és szérum):
  - piridinolin- és deoxipiridinolin-keresztláncok,
  - C- és N-telopeptidek (CTX és NTX),
  - $\beta$ -crosslaps.
- Hidroxiprolin (vizelet).

kenti az osteoporosis előfordulását. A szűrési stratégia lehet nem célzott, amikor korhoz kötötten vagy az egyén kezdeményezésére történik denzitometriás szűrővizsgálat és alacsony csontdenzitás esetén intervenció. A célzott szűrési stratégia a kockázati tényezők megléte alapján jelöli ki a szürendő populációt. Osteoporosis esetén azonban a genetikai vagy az életmódbeli rizikótényezők prediktív ereje jelenleg még kevés a szükséges találati pontosság biztosításához. Ez csak néhány erős rizikófaktor esetén valósulhat meg, amelyek részben alkatiak (például a vékony csontú testalkat), részben hormonálisak (például az amenorrhoea, a menstruációs ciklus zavarai) vagy pedig a szekunder osteoporosishoz vezető betegségek fennállásakor realizálódnak. A WHO megítélése szerint az osteoporosis megelőzése csak az utóbbi esetben tűnik kormányzati szempontból költség hatékonynak (2). A hazai gyakorlatban gondot jelent, hogy nem válik el a

## 6. TÁBLÁZAT

*Az osteoporosisra ható gyógyszerek felosztása a hatásmechanizmus alapján*

- A csontreszorpciót gátló szerek:
- biszfoszfonátok,
  - szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok,
  - kalcitonin,
  - hormonpótlás ösztrogénekkkel,
  - tibolon,
  - kalcium,
  - RANKL elleni monoklonális ellenanyag.
- A csontformációt serkentő szerek:
- teriparatid,
  - szerves fluoridok.
- Összetett támadáspontú szerek:
- D-vitamin és aktivált formái,
  - stroncium-ranelát,
  - anabolikus szteroidok,
  - thiazid diuretikumok,
  - statinok(?).

*RANKL: az NF- $\kappa$ B- ( $\kappa$ B-nukleáris faktor) receptor-aktivátor ligandja*

szűrővizsgálatok szakmai indokoltsága az egyéni iniciatívától, ezért nem biztos, hogy az ODM-vizsgálatok hasznosulása a legmegfelelőbb.

Az osteoporosis prevencióján túl kiemelt jelentőségű a már osteoporosisos betegek törési kockázatának felbecsülése és megelőzése. Ez részben a csontozat erejének gyengeségét jelző paraméterekkel (alacsony csontdenzitás, magas turnover, lezajlott korábbi osteoporoticus törés) kapcsolatos, részben elesésekre hajlamosító faktorokkal (látászavar, cardiovascularis vagy neurológiai betegségek, gyógyszeresedés, lakáskörülmények stb.) hozható összefüggésbe. A gyógyszeres kezelés mellett a kezelőorvosnak mindent meg kell tennie az osteoporosisban szenvedő betegek törési rizikójának egyéb úton való csökkentésére.

## Terápiás lehetőségek

A primer osteoporosis diagnózisának felállítása után megkezdhető kezelés célkitűzései többirányúak, kiemelt fontosságú a csonttörési kockázat individuális csökkentése (13). Ezt részben a csontszilárdság fokozásával érjük el, amelyhez a csontdenzitás növelése, a csontminőség javítása és a kórosan fokozott csontturnover csökkentése együttesen járulhat hozzá, részben az esések számának és a trauma hatásának redukálása révén. Az individuális törési kockázat redukciója hosszabb távon el kell, hogy vezessen a fracturák számának csökkenéséhez a populációban, a kezelés community-based hatékonyságát demonstrálva. A terápia másik fontos célja a fracturát szenvedett osteoporosisos beteg életminőségének javítása és fenntartása a tüneti kezelés, valamint a rehabilitáció eszközeivel. Ez utóbbi magában foglalja az akut csigolyafracturák reumatológiai ellátását – az ischias infúziós kezelésektől és

a lokális injekcióktól a fizioterápiás kezeléseken át a fokozatos mobilizáció és izomerősítés eszköztáráig – és a combnyaktáji törések utáni rehabilitációt, amelyben a gyógytornának van kulcsszerepe. A vázolt két terápia egymás fontos kiegészítője, és míg a fracturák utáni tüneti, rehabilitatív kezelésnek rövid távon, addig a töréspreventív intervenciónak hosszú távon van hatása.

Az utóbbi másfél évtizedben ugrásszerűen fejlődött a gyógyszeres kezelés, amelynek várható eredménye, hogy optimális esetben, a terápia első két-három évében a trabecularis csontdenzitás mintegy 7–10%-kal nő, aminek a következtében a törési rizikó felére csökkenhet. Természetesen a kezelés további éveiben még fokozódhat a csontdenzitás ezenfelül is: a legrégebben használt biszfoszfonátkészítmény, az alendronát esetében kontrollált vizsgálatban, tízéves kezelést követően a csontsűrűség-nyereség majdnem elérte a 15%-ot (14).

A modern terápiás irányelvek azt jelentik, hogy elsősorban a magas csonttörési kockázatú betegek gyógyszeres kezelését preferáljuk olyan készítmények alkalmazásával, amelyek töréspreventív hatékonyságát multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolták. További alapelvként leszögezhető, hogy a készítményeket monoterápiában adjuk, kalcium- és D-vitamin-kiegészítéssel. Az egyéb gyógyszer-kombinációkat kerüljük, mivel nem várható tőlük további denzitásnövelés, ugyanakkor nőhet a mellékhatások előfordulása. Fontos a minimálisan egy éven túli, tartós kezelés, és a betegek osteoporosis-centrumban történő monitorozása. Ez a potenciális mellékhatások megfigyelésén túl kiterjed a hatékonyság lemerésére, erre szolgál a denzitometriás kontroll, a specifikus biokémiai markerek vizsgálata és az incidens törések regisztrálása. A csontdenzitás ismételt mérésére optimálisan, a terápia megkezdését követően általában 12–18 hónapon belül kerülhet sor, korábbi kontroll esetén a mérési technikai hibahatára elfedheti a denzitás valódi változását. Fontos kiemelni, hogy az egymás utáni mérések csak akkor használhatók fel a terápia monitorozására, ha azok ugyanabban az ODM-laborban, ugyanazon a gépen, ugyanazon az anatómiai helyen, és azonos körülmények között (asszisztens általi betegpozicionálás stb.) készültek. A csontforgalom biokémiai markereinek követése az ODM-nél gyorsabban, már három-hat hónap múlva felvilágosítással szolgálhat a terápia hatékonyságáról. Sajnálatos, hogy ezen vizsgálatok értékei egyénenként is nagy variabilitást mutatnak, amely hozzájárulhatott ahhoz, hogy a hazai osteoporosis-centrumok egy részében ezek nem kerültek bevezetésre. A kezelés alatt bekövetkező új vertebrális vagy perifériás osteoporoticus törések nem jelentik a terápia eredménytelenségét, hiszen az a magas törési kockázatot csak csökkenteni tudja, teljesen eliminálni nem.

Az antiporoticus készítmények hatásmechanizmusuk alapján az osteoclast-csontreszorpció gátlásán vagy az osteoblast-csontformáció serkentésén keresztül hatnak, egyes szerek kombinált, illetve az előzőektől eltérő támadásponttal rendelkeznek (6. táblázat). A gyógyszerek EBM-alapú hatékonysága alapján három csoportot különíthetünk el (7. táblázat). Az első szín-

tet azok a készítmények jelentik, amelyek mögött csak a csontdenzitás növelését igazoló tanulmányok állnak, a második csoport gyógyszerei a vertebralis fracturák számát is csökkentik, a legfelső szintre rangsorolt készítmények mindezekén túl a proximalis femurtörések redukciója terén is hatékonyak bizonyultak.

Az anti-reszorptív készítmények közül a *biszfosfonátok* képezik ma az osteoporosis kezelésének legígéretesebb molekulacsoportját. Alacsony intestinalis abszorpció után a vegyület a remodellálás helyszínén erősen kötődik a hidroxipatit-kristályhoz és felhalmozódik az osteoclastokban. Az erős anti-reszorptív hatás elsősorban az osteoclast-differenciálódás és -aktivitás gátlásán alapul. Az igen hatékony nitrogéntartalmú biszfosfonátok (alendronát, risedronát, ibandronát, a bevezetés előtt álló zoledronát stb.) intracelluláris hatásmechanizmusának útja a mevalonátmetabolizmus blokkolásán át vezet. A legtöbb jó minőségű tanulmányban vizsgált alendronát (15), valamint a risedronát (16) esetében nemcsak a csontdenzitást növelő és vertebralis fracturákat csökkentő, hanem a proximalis femurtöréseket redukáló effektus is igazolást nyert. Mindkét gyógyszernél a napi adagolás helyett a heti egyszeri (70, illetve 35 mg-os) készítményeket preferáljuk, amikor is az esetenként gondot jelentő felső gastrointestinalis mellékhatások (ulcusos anamnézis kontraindikáció!) száma kevesebb. A hatékonyság kalciummal és D-vitaminnal kiegészített szervezetben jobb, ezért előnyös a kombináció.

A *szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok* (SERM) közül hazánkban forgalomban lévő raloxifen a csontsűrűség viszonylag szerényebb növelése mellett jelentősen csökkenti a vertebralis fracturák számát, feltételezhetően a csontminőség javításán keresztül is (17). A kezelés során csökken az emlőrák előfordulása, és cardiovascularis preventív hatása is valószínűleg bizonyítást nyer. Nem növeli az endometriumcarcinoma kockázatát, ugyanakkor nem adható thromboemboliás rizikó esetén. Mivel a hőhullámok a gyógyszer adása mellett egyes esetekben visszatérhetnek, a készítmény a klimaxos időszak lezárta után alkalmazható. A napi dózis 60 mg.

A *kalcitonin* hatékonysága csak a trabecularis struktúrájú csigolyákon figyelhető meg mérsékelt denzitásnövelés és fracturacsökkentés formájában. Kompresziós csigolyatörések okozta heveny fájdalom esetén analgetikus hatását is kihasználjuk. Egyébként a gyógyszer ma már inkább a biszfosfonát- és SERM-készítmények kontraindikációja esetén adjuk, mindig kalciummal együtt. Injekciós formában általában másnaponta 100 NE (kéthetes szünetekkel), nasalis spray formában másnaponta 200 NE az előírt dózis legalább egy évig, a mellékhatások nem gyakoriak.

Az *ösztrogénekkal* történő hormonpótlásról az utóbbi évek vizsgálatai alapján megváltozott a felfogásunk (18). A kezelés a csontrendszer vonatkozásában továbbra is előnyösnek mondható, beleértve a proximalis femurtörések redukcióját is. A problémát a leírt komoly mellékhatások, nevezetesen a cardiovascularis szövődmények, a stroke és az emlőrák hormonpótlás

## 7. TÁBLÁZAT

### Az osteoporosis elleni szerek hatékonyságának szintjei

Csontdenzitás ↑ + vertebralis fracturák ↓ + nem vertebralis törések ↓	alendronát*, risedronát*, teriparatid*, stroncium-ranelát*, kalcium + D <sub>3</sub> -vitamin(?), hormonpótló szerek* (mellékhatások!)?
Csontdenzitás ↑ + vertebralis fracturák ↓	raloxifen*, kalcitonin*, etidronát*, monofluorofoszfát(?), D-vitamin-származékok
Csontdenzitás ↑	kalcium, D <sub>3</sub> -vitamin, tibolon, anabolikus szteroidok

\*Multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította hatását.  
↓: csökkentés; ↑: fokozás

mellett jelentősen megnőtt incidenciája jelenti. Mindezt akkor is figyelembe kell venni, ha ezek a megfigyelések a progeszteronnal opponált, konjugált ösztrogén hosszabb ideig tartó orális adását követően születtek. Ezért az ezeket az eredményeket érdemben megcáfoló újabb vizsgálatokig nem javasolt az ösztrogének adása az osteoporosis tartós kezelése céljából, erre vannak más, kevés mellékhatással járó, hatékony készítmények. Mindez nem vonatkozik az ösztrogének különböző formáinak rövid távú alkalmazására, megfelelő nőgyógyászati indikáció esetén. A *tibolon* szintetikus készítmény, amely a szervezetben szövetspecifikusan metabolizálódva ösztrogén-, progeszteron- és androgénszerű hatást fejt ki. Hatékonyak bizonyultak a csontvesztés gátlásában, azonban nincsenek érdemi adataink a szer törések elleni hatásáról. A menopauzára jellemző tüneteket csökkenti, és pozitívan befolyásolja a libidót. Bár a *kalcium* a *parathormon*- (PTH) szekréció visszaszorításával anti-reszorptív hatású, ez a gyenge effektus nem elegendő a már kialakult osteoporosis önálló kezelésére.

A csontformációt serkentő készítmények közül egyértelműen kiemelkedik a *teriparatid*, amely egy parathormon-1-34-analóg (19). A csontképzést nemcsak az aktív, hanem a nyugvó csontfelszínen is fokozza, többek között lining cella aktiválással. Az injekciót napi kis dózisban (20 µg), 18 hónapig adva a fiziológiás csonttömeg jelentős növelése, valamint a vertebralis és nem vertebralis fracturák számának szignifikáns csökkenése érhető el. Többszörös csigolyatörésekkel járó súlyos osteoporosis esetén is jó hatású, a mellékhatást esetenként a hypercalcaemia jelenti. Alkalmazásával lehetőség nyílik majd az osteoporosis szekvenciális kezelésére, amikor is az anti-reszorptív szerekkel történő csontdepressziót a PTH-val való aktiválás váltja. A hazánkban regisztrált készítmény jelenleg csak egyedi méltányosság alapján

igényelhető, remélhetőleg a jövőben társadalombiztosítási támogatásban fog részesülni.

A szerves fluorid-*monofluorofoszfát* nemcsak a csontsűrűsége, hanem a vertebralis törések kialakulására is jó hatással volt kisebb vizsgálatokban. A kalciummal együtt kiszerelt monofluorofoszfát rágótabletta kis dózisban (napi 10–15 mg) nemcsak nőkben, hanem férfiakban is hatásos.

Az összetett támadáspontú szerek közül a *D-vitamin* és aktív metabolitja, a kalcitriol, valamint a szintetikus analóg alphacalcidol ( $1\text{-}\alpha\text{-OHD}_3$ ) elsősorban az idősebb korban, sokszor osteomaláciával együtt előforduló osteoporosis gyógyszerei (20). A D-vitaminok mérsékelten növelik a csontdenzitást. Az aktivált származékok vertebralis fracturát, valamint a kalciummal együtt adott natív készítmények femurtöréseket csökkentő hatásáról olvashatók publikációk, de ezeket a tapasztalatokat még nem erősítették meg multicentrikus kontrollált vizsgálatokkal. A napi dózis a natív készítményből 400–800 NE, az aktiváltból 0,25–1  $\mu\text{g}$ . Indokolt a szérum- és vizeletkalcium-szint ellenőrzése a nephrolithiasis elkerülése céljából, különösen aktív származékok adásakor. A betegek D-vitamin-ellátottsága normális máj- és vesebeli aktiválás esetén napfény- és UV-expozícióval is javítható.

A nemrég regisztrált szerves *stroncium-raneláttal* még nincsenek komoly hazai tapasztalataink (21). Nemzetközi vizsgálat alapján a gyógyszer a csontképzés fokozásával és a reszorpció gátlásával egyaránt csökkenti a vertebralis és nem vertebralis fracturák kialakulását.

Az *anabolikus szteroidoknak* és az *androgéneknek* elsősorban a hypogonadizmussal járó férfi osteoporosis eseteiben van létjogosultságuk. Alkalmazásukat negatív cardiovascularis hatásuk limitálja.

A *thiazid diuretikumok* kalciumot retineáló renalis hatása előnyösen befolyásolhatja a csonttömeget hypercalciuriás vagy hypertoniás betegeknél, de a szer osteoporosis kezelésére nincs regisztrálva.

A koleszterinszintézist csökkentő *statinok* egyes adatok szerint növelhetik a csontdenzitást, de ennek megerősítésére is még prospektív vizsgálatok szükségesek. A különböző *biológiai szerek* primer és szekunder osteoporosisban való alkalmazása és ezen belül a RANKL elleni monoklonális ellenanyag, az osteoprotegerin, a növekedési faktorok (IGF, TGF- $\beta$  stb.) és a BMP (csont morfogenikus protein) adása, valamint a citokinek (például IL- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) gátlása a közeljövőben új perspektívát jelenthet a klinikai gyakorlat számára.

Hazánkban minden olyan EBM-alapú, innovatív antiporoticus készítmény regisztrálva van, amelynek hatékonysága gyógyszervizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban másutt igazolást nyert. Ma-

#### A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ, OSTEOPOROSIS ELLENI GYÓGYSZEREK GYÁRI ELNEVEZÉSE ÉS HATÓANYAGA

Biszfoszfonátok:	
Alendrowin, Alendron,	alendronat
Alendronat, Trabecan,	
Alendromax, Fosamax, Sedron,	
Fosavance	
Bonviva	ibandronat
Actonel	risedronat
Protelos	stroncium-ranelat
Evista	raloxifen
Calco, Miacalcic	kalcitonin
Livial	tibolon
Forsteo	teriparatid
Osteo D, Rocaltrol	kalcitriol
Alpha D <sub>3</sub>	alfacalcidol

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: [www.pharmindex.hu](http://www.pharmindex.hu)

gyarországon a mintegy 900 000 osteoporosisos egyénből hozzávetőleg 140–150 000 beteget kezelünk, ami megközelíti a fejlett egészségüggyel rendelkező országok átlagát. Hangsúlyt kell fektetnünk arra, hogy a leírt terápiás irányelveknek megfelelően a hazai gyakorlatban a nagy törési kockázatú betegek mindenképpen kezelésben részesüljenek, és a leghatékonyabb készítmények még nagyobb arányban kerüljenek felhasználásra.

### Egyéni esélyteremtés és populációs egészségnyereség

Magyarországon az elmúlt tíz évben az osteoporosis-ellátás területén egy olyan jól működő állami rendszert sikerült kiépítenünk, amely a hazai betegek részére európai polgárokhoz méltó esélyt kínál a betegség megelőzésére, adekvát kezelésére és a szövődmények számának csökkentésére. Az osteoporosis-szakorvosi centrumhálózat szakmai háttere, diagnosztikus felszereltsége, az évi egyszeri térítésmentes denzitometriás vizsgálat, a legjobb készítmények hazai hozzáféréseinek biztosítása és 90%-os támogatása kiváló lehetőséget kínál az osteoporosisos betegek felépülésére. Természetesen a rendszer csak akkor hatékony, ha az egyén is mindent megtesz a saját egészsége érdekében. Ezért próbáltuk PR-tevékenységgel és a betegklubmozgalom életre hívásával a betegségről és a megelőzést szolgáló helyes életmódról szóló lakossági információkat növelni. Ez a célzott egészségügyi ismeretanyag a populációs egészségnyereség olyan része, amelyet nem tudunk számokkal kifejezni, és csak hosszú távon fog igazán kamatozni. Munkánkban már most is jelentkező hozadéka az a tény, hogy az életmódbeli rizikótényezők erősödése ellenére az osteoporoticus fracturák száma nem nőtt, sőt, a combnyaktáji törések és a vertebralis

Osteoporosist jelent a fiatal-kori csúcscsont-tömegnél 2,5 vagy több szóráségyessel kisebb oszteodenzitometriás érték (T-score) normális laboratóriumi kalciumanyag-csere-paraméterek mellett.

fracturák vonatkozásában némi csökkenés is tapasztalható (6, 22). Ez a betegek életminőségének javulását, a rokkantság és a mortalitás csökkenését vonja majd maga után.

Dolgunk természetesen nem kevés, hiszen a körülöttünk lévő világ dinamikusan fejlődik, és a hazai osteoporosisos betegek pillanatnyilag előnyös pozíció-

it hosszú távon meg kell őriznünk. A „Csont és ízület évtizedében”, visszanézve az elmúlt tíz évre, jóleső érzéssel tölthet el minden aktív közreműködőt, hogy ezen a területen egy nemzetközileg elismert, követendő ellátási modellt tudtunk felmutatni Európának, és nem nekünk kellett ismét mások elképzeléseihez igazodnunk.

## IRODALOM

1. WHO Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. WHO Technical Report Series 919. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. WHO Scientific Group. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series 921. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Genant HK, Cooper C, Poór Gy, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendation of the World Health Organization task-force for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;10:259-64.
4. Poór Gy. Az osteoporosis, a csigolyadeformitások és a proximális femurtörések klinikai-epidemiológiai vonatkozásai. Akadémiai doktori értekezés. Budapest: 1999.
5. Poór Gy, Kiss Cs, Szilágyi M, Mituszova M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al. A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: Az Európai Vertebrális Osteoporosis Study. *Orv Hetil* 1997;138:2647-52.
6. Somogyi P, Bossányi A, Krícsfalusy M, Schreithofer L, Rápolthy I, Udvardy Cs, et al. Az osteoporosis eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont* 2000;3:111-7.
7. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2004;15:38-42.
8. Poór Gy, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton LJ. Age-related hip fractures in men: Clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporosis Int* 1995;5:419-26.
9. Poór Gy, Holló I és a MOOT vezetősége. A Nemzeti Osteoporosis Program irányelvei. *Orv Hetil* 1995;136:2913-8.
10. WHO Scientific Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: World Health Organization; 1994.
11. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1706-9.
12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39.
13. Lakatos P, Horváth Cs, Takács I, Marton I, Poór Gy, Holló I, et al. Ajánlás a korrall járó osteoporosisos gyógyszerezésére 2005-ben. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2005;10:447-54.
14. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
15. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;288:321-33.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of the risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
17. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;17:321-33.
19. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
20. Reginster JY, Lecart MP, Richy F. Importance of alfacalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss. *J Rheumatol (Suppl)* 2005;76:21-5.
21. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
22. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.