

## Osteoporoza pierwotna i wtórna. Wskazówki postępowania dla reumatologów

*Primary and secondary osteoporosis. Guidelines for rheumatologists*

Piotr Głuszko<sup>1</sup>, Roman Lorenc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

**Słowa kluczowe:** gęstość mineralna kości, ocena ryzyka złamań, leczenie osteoporozy.

**Key words:** bone mineral density, fracture risk assessment, treatment of osteoporosis.

### Streszczenie

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, a złamania kości decydują o obrazie klinicznym tego schorzenia. W pracy podano ogólne wytyczne postępowania z uwzględnieniem oceny ryzyka złamań, pomiaru gęstości mineralnej kości w procesie diagnostycznym, badania pacjentów, prowadzenia i monitorowania leczenia.

### Summary

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease and the clinical significance of osteoporosis lies in the fractures that arise. General guidance is provided and the following areas are reviewed: assessment of fracture risk, bone mineral density measurement for the diagnosis of osteoporosis, investigation of patients, general and pharmacological management of osteoporosis, monitoring of treatment.

### Definicje choroby

#### Definicja kliniczna

Według Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (*National Institutes of Health – NIH*) osteoporoza to choroba szkieletu charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem złamań kości w następstwie zmniejszenia ich odporności mechanicznej. Odporność mechaniczna kości jest warunkowana gęstością mineralną kości i jakością tkanki kostnej. Klinicznym przejawem osteoporozy są złamania kości.

**Złamanie osteoporotyczne** to złamanie niewspółmierne do sił je wywołujących, do którego dochodzi samoistnie lub po niewielkim urazie, np. po upadku z pozycji stojącej, po wykluczeniu innej przyczyny [1].

Do złamań prowadzi wiele niezależnych czynników zagrożenia złamaniem zestawionych w tabeli I. Częściowo odwracalne to te czynniki, które można zmodyfikować

zmianą trybu życia lub leczeniem farmakologicznym. Mierzalne to na przykład te, które wpływają na wielkość masy kostnej możliwej do zmierzenia techniką promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach (*dual-energy X-ray absorptiometry – DXA*).

Ocena ryzyka złamań stanowi podstawę kwalifikacji pacjenta do postępowania terapeutycznego: profilaktyki, rehabilitacji lub leczenia.

U chorego może równocześnie występować kilka czynników ryzyka złamań, a na wystąpienie złamania dodatkowo mają wpływ także uwarunkowania etniczne (mierzone ryzykiem złamań populacyjnych). Do oszacowania bezwzględnego ryzyka złamań (kręgu, bliższego odcinka kości udowej, kości przedramienia lub kości ramiennej) w ciągu najbliższych 10 lat dla poszczególnych grup populacyjnych i państw, u osób poprzednio nigdy nieleczonych, służy rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) algorytm FRAX™

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Piotr Głuszko, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 646 78 98, e-mail: piotr.gluszko@ir.ids.pl

**Praca wpłynęła:** 28.06.2012 r.

**Tabela I.** Niezależne czynniki zagrożenia złamaniem (modyfikacja wg Lorenc R, Głuszko P i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. Medycyna Praktyczna, wyd. spec. 1/2011 [1, 2])  
**Table I.** Independent risk factors of fractures (modified according Lorenc R, Głuszko P i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. Medycyna Praktyczna, wyd. spec. 1/2011 [1, 2])

Osteoporoza i osteomalacja (częściowo odwracalne, mierzalne BMD)
Wiek
Płeć
Skłonność do upadków (częściowo odwracalna)
Złamaniaiskoenergetyczne u rodziców
Niska wartość BMI
Dokonane złamanieiskoenergetyczne
Palenie papierosów
Leczenie glikokortykosteroidami (GKS) > 5 mg, ponad 3 miesiące
Spożywanie alkoholu > 3 jednostki dziennie (> 30 g/dobę czystego alkoholu)
Reumatoidalne zapalenie stawów
Podwyższone markery obrotu kostnego

BMD – gęstość mineralna kości (bone mineral density)

(WHO Fracture Risk Assessment Tool), dostępny na [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX) ([www.pfo.com.pl](http://www.pfo.com.pl) w wersji dla populacji polskiej) lub w postaci tabel. Do wstępnej oceny ryzyka zagrożenia złamaniem nie jest niezbędne wykonanie pomiaru gęstości mineralnej kości (bone mineral density – BMD), FRAX opiera się wówczas na wartości wskaźnika masy ciała (body mass index – BMI) (uwaga, należy dokładnie zmierzyć wzrost i zważyć chorego), uwzględnia ponadto wiek, płeć, ewentualne złamanieiskoenergetyczne u rodziców, dokonane złamanie u chorego, palenie papierosów, picie alkoholu, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), osteoporozy wtórne. W wersji FRAX z BMD pomiar DXA jest wykonywany jedynie w zakresie szyjki kości udowej.

Wskaźnik ryzyka złamania wg FRAX (dla Polski) dla złamania głównego < 5% mówi o niskim zagrożeniu złamaniem, ponowna ocena powinna być dokonana po wystąpieniu nowych czynników zagrożenia złamaniem. Wartość 5–10% mówi o średnim zagrożeniu złamaniem, należy wówczas wykonać pomiar BMD (jeśli nie był ujęty w ocenie ryzyka)

i ponownie ocenić FRAX. Zalecane jest postępowanie profilaktyczne, polegające na eliminacji lub ograniczeniu czynników ryzyka występujących u chorego. Wartość > 10% świadczy o wysokim zagrożeniu złamaniem, wskazane jest leczenie, w tym farmakologiczne, po uprzedniej ocenie BMD i przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej (powyższe progi zagrożenia określił 25.06.2012 Zespół Ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii).

Algorytm FRAX nie znajduje zastosowania w młodszych grupach wiekowych (< 45 lat) i u osób już leczonych z powodu osteoporozy. Jest przydatny głównie w obliczaniu ryzyka w grupach kobiet po menopauzie i u starszych mężczyzn [2].

Algorytm FRAX nie uwzględnia też wszystkich czynników ryzyka złamań [1–3].

Z uwagi na ograniczenia metody FRAX™ za wskazania do obniżenia progu terapeutycznego należy uznać:

- osteoporozę w badaniu DXA kręgosłupa lędźwiowego (T-score < –2,5),
- stosowanie glikokortykosteroidów w dawce > 5 mg/dobę prednizonu, zwłaszcza przez dłuższy czas (> 3 miesięcy),
- długi czas trwania RZS, ale i innych zapalnych, układowych chorób reumatycznych,
- częste upadki,
- osteoporozy polekowe i inne osteoporozy wtórne,
- długotrwałe unieruchomienie chorego.

Narzędzie FRAX służy do wstępnego oszacowania ryzyka złamań, które może być obarczone błędem w przypadku pojedynczego chorego [1].

## Ocena densytometryczna masy kostnej

Według WHO wstępne rozpoznanie osteoporozy jest do pewnego stopnia spójne z pomiarami BMD, wykonanymi techniką DXA w szyjce kości udowej (lub kręgow lędźwiowych) u kobiet po menopauzie i mężczyzn. Niniejsze zalecenia zakładają cztery następujące zakresy wartości wskaźnika T (liczba odchyłeń standardowych od szczytowej masy kostnej):

- 1) **stan prawidłowy:** BMD, wskaźnik T  $\geq -1$  SD od średniej referencyjnej określonej dla młodych dorosłych (masa szczytowa),
- 2) **mała masa kostna (osteopenia):** BMD, wskaźnik T < –1 i > –2,5 SD,
- 3) **osteoporoza:** BMD, wskaźnik T  $\leq -2,5$  SD,
- 4) **ciężka osteoporoza:** BMD, wskaźnik T  $\leq -2,5$  SD i  $\geq 1$  złamanieiskoenergetyczne.

Jako wartości referencyjne wykorzystano bazę danych NHANES III z pomiarów w szyjce kości udowej u kobiet w wieku 20–29 lat. Sposób, miejsce i technikę dokonywania pomiarów opisują zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej (International Society for Clinical Densitometry – ISCD), które rekomenduje, aby wykonywać jednocześnie badanie kręgosłupa lędźwiowego i bliższego

końca kości udowej (b.k.k.u.). Osteoporozę rozpoznaje się wtedy, gdy wskaźnik T wynosi  $\leq -2,5$  SD w badaniu kręgosłupa lub szyjki kości udowej, lub całego bliższego odcinka kości udowej. Metoda ta ocenia jedynie gęstość mineralną kości bez całościowej oceny jej jakości [1, 2].

Za wskazania do przeprowadzenia kompleksowej oceny ryzyka złamań należy przyjąć:

- wiek > 40 lat, jeśli istnieje nakładanie innych czynników ryzyka, w tym podejrzenie osteoporozy wtórnej,
- wiek > 65 lat dla kobiet i > 70 lat dla mężczyzn,
- stan po złamaniu osteoporotycznym,
- obniżenie wzrostu > 4 cm.

Za niezależne i bezwzględne wskazanie do leczenia należy uznać wystąpienie złamania osteoporotycznego [1].

## Diagnostyka różnicowa

Wyróżnia się osteoporozę pierwotną i osteoporozy wtórne. Osteoporozy wtórne to takie, które są powodowane czynnikami innymi niż naturalne procesy starzenia i menopauzy.

Zakres najistotniejszych badań proponowanych w diagnostyce i różnicowaniu osteoporozy.

### A. Rutynowo

1. Wywiad i badanie przedmiotowe, w tym pomiar wzrostu i masy ciała.
2. Morfologia krwi, OB, stężenia w surowicy: wapnia, albuminy, kreatyniny i fosforanów.
3. Aktywność fosfatazy zasadowej i aminotransferaz.
4. Radiogram odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa w projekcji bocznej (identyfikacja złamań) lub innego odcinka kośćca w zależności od wskazań.
5. Densytometria (dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska) kręgosłupa lędźwiowego i b.k.k.u.

### B. Jeśli dostępne

1. Wskaźniki obrotu kostnego (markery), stężenie 25(OH)D, parathormonu, dobowe wydalanie wapnia z moczem.
2. Badanie bioptatu kostnego u wybranych chorych.

## Leczenie farmakologiczne

Kompleksowe działania profilaktyczne dotyczą wszystkich osób.

Leczenie farmakologiczne osteoporozy wraz z postępowaniem ukierunkowanym na eliminację modyfikowalnych czynników ryzyka złamań jest zalecane [1]:

- 1) u osób z wysokim 10-letnim ryzykiem złamań,
- 2) u chorych po złamaniu osteoporotycznym,
- 3) w szczególnych przypadkach lekarz może zdecydować o leczeniu farmakologicznym u osób ze średnim ryzykiem złamania.

### A. Wapń i witamina D

Podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia osteoporozy jest optymalizacja spożycia/suplementacja wapnia i właściwa podaż witaminy D.

W celach profilaktycznych u osób aktywnych fizycznie po 50. roku życia zaleca się podawanie 800 j. witaminy D<sub>3</sub> dziennie od października do kwietnia oraz ekspozycję na słońce ok. 20 min dziennie od maja do września.

U osób nieaktywnych, o ograniczonej mobilności, podawanie 800 j. witaminy D zalecane jest przez cały rok.

W ciężkim niedoborze witaminy D [stężenie w surowicy 25(OH)D < 10 ng/ml] zaleca się dawkę leczniczą witaminy D do 7000 j./dobę przez 3 miesiące. Konieczne jest monitorowanie co 1–3 miesiące stężenia w surowicy 25(OH)D, wapnia, aktywności fosfatazy alkalicznej, wydalania wapnia z moczem. Celem postępowania jest osiągnięcie optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy 30–80 ng/ml.

Podaż wapnia powinna być ustalana indywidualnie i zwykle jest to 1000–1500 mg/dobę. Normalizacja stężenia 25(OH)D w surowicy i wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz odpowiednia podaż białek i soli mineralnych w diecie warunkuje skuteczność farmakoterapii osteoporozy [1].

### B. Leki antyresorpcyjne

Bisfosfoniary doustne są zwykle lekami pierwszego wyboru u osób z niską masą kostną (T < 2,0 SD):

- 1) u kobiet po menopauzie: alendronian, ryzedronian lub ibandronian,
- 2) u mężczyzn: alendronian, ryzedronian,
- 3) u osób z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami (*glucocorticoid-induced osteoporosis* – GIO): alendronian, ryzedronian.

(Uwaga! Nie wszystkie bisfosfoniary posiadają rejestrację do stosowania u mężczyzn).

Wszystkie powyższe leki należy uważać za równorzędne. Preparaty przeznaczone do rzadszego stosowania (co tydzień, co miesiąc) poprawiają współpracę ze strony chrego. Warunkiem ich zastosowania jest uprzednie wyrównanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i odpowiednia podaż witaminy D [1].

W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do podawania bisfosfoniary doustnych podaje się bisfosfoniary dożylnie: zoledronian, ibandronian.

Szczególnie w przypadku:

- 1) przeciwwskazań do podawania bisfosfoniary doustnie (np. stan po resekcji żołądka, przepuklina rozworu przełykowego przepony i inne wymienione w charakterystyce produktu leczniczego),
- 2) wystąpienia nietolerancji preparatów doustnych bisfosfoniary rozumianej jako zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wystarczająco poważne dla decyzji o przerwaniu leczenia doustnego lub udoku-

- mentowany inny stan pacjenta uniemożliwiający regularne przyjmowanie bisfosfonianów doustnych,
- 3) gdy istnieją dodatkowe wskazania (np. unieruchomienie chorego po złamaniu),
  - 4) niepowodzenia terapii bisfosfonianem lub bisfosfonianami doustnymi w dawkach terapeutycznych.

Brytyjski *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), kierując się oceną kosztowej efektywności, podaje następujące kryteria wdrażania terapii doustnej [3, 4]:

gdy BMD mierzone metodą DXA dla bliższego końca kości udowej (pomiar w zakresie szyjki lub „total”) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosi:

- a) T-score < -4,0 SD dla chorych w wieku 60–69 lat,
- b) T-score < -3,0 SD dla chorych ≥ 70. roku życia,
- c) T-score < -2,5 u chorych, u których stwierdzono złamanie co najmniej jednego kręgu lub przebyte niskoenergetyczne złamanie bliższego końca kości udowej, lub co najmniej inne złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji pozakręgowej, należy rozważyć podawanie bisfosfonianów doustnie (zoledronian – kobiety i mężczyźni, ibandronian – kobiety) bądź wdrożyć leczenie denozumabem s.c.

Dodatkowe ograniczenie wskazań wyrażone wartościami BMD zostało wprowadzone głównie ze względu na cenę przez agencje oceny technologii medycznych (HTA), w tym przypadku angielski NICE, jest to ograniczenie ekonomiczne (ew. próg przyszłej refundacji), a nie medyczne.

Niepowodzenie terapii bisfosfonianem/ami w dawkach terapeutycznych (alendronian lub ryzedronian, lub ibandronian p.o.) rozumiane jest jako wystąpienie nowego złamania niskoenergetycznego po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany, mierzonej w tym samym miejscu.

(Warunek: pomiar w tym samym miejscu, tym samym aparatem techniką DXA. Najmniejsza znacząca zmiana dla kręgow > 4%, dla szyjki kości udowej > 2%).

Należy założyć, że leczenie bisfosfonianami wdrożono zgodnie ze wskazaniami i prowadzono zgodnie z zasadami leczenia i w dobrej współpracy z pacjentem (*compliance*).

Podawanie bisfosfonianów w młodszych grupach wiekowych, najczęściej z powodu osteoporozy wtórnych, pozostaje w zakresie decyzji lekarza specjalisty w porozumieniu z pacjentką, z zachowaniem szczególnej ostrożności w grupie kobiet o potencjale rozrodczym.

**Denozumab** – ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące RANKL stanowi alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet z osteoporozą po menopauzie, niezależnie od wyjściowej aktywności markerów obrotu kostnego.

Dodatkowe i szczególne (poza ww. kryteriami densytometrycznymi) wskazania do zastosowania denozumabu stanowią: nietolerancja lub uczulenie na bisfosfonia-

ny oraz niewydolność nerek, określona klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min, a u mężczyzn hipogonadyzm w przebiegu leczenia raka stercza.

Zgodnie z aktualnym (24 kwietnia 2012 r.) Obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazaniem refundacyjnym denozumabu (Prolia) w Polsce jest „osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów”.

Podanie pozostałych leków antyresorpcyjnych z grupy preparatów hormonalnych rozważa się w przypadku przeciwwskazań do podania leków pierwszego wyboru, ich nieskuteczności lub istnienia wskazań dodatkowych.

**Raloksyfen p.o.** (z grupy SERM) oprócz zmniejszenia u kobiet po menopauzie ryzyka złamań kręgow zmniejsza ryzyko wystąpienia raka sutka.

**Kalcytonina** w inhalacjach donosowych u kobiet zmniejsza ryzyko złamań kręgow i ma działanie przeciwbólowe (uwaga: ryzyko rozwoju nowotworu).

**Hormonalne leczenie zastępcze** (HLZ) stosowane ze wskazań ginekologicznych u kobiet (np. objawy wypadowe) może przeciwdziałać osteoporozie i zmniejszać ryzyko złamań we wczesnym okresie po menopauzie. Uzupełnienie niedoborów testosteronu u mężczyzn zwiększa BMD, jednak wpływ testosteronu na redukcję ryzyka złamań nie został udowodniony.

### C. Leki o działaniu anabolicznym lub mieszanym

**Ranelinian strontu\*** może być stosowany jako lek pierwszego rzutu, ale zazwyczaj podaje się go u kobiet w przypadku:

- 1) niepowodzenia terapii bisfosfonianem/ami w dawkach terapeutycznych,
- 2) wystąpienia nietolerancji preparatów doustnych bisfosfonianów,
- 3) istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów.

Za dodatkowe wskazania przemawiające za wyborem ranelinianu można uznać:

- a) niski obrót kostny mierzony markerami,
- b) osteopenię (wskaźnik T od -1 do -2,5 SD), przy dużym zagrożeniu złamaniem (FRAX oraz inne czynniki),
- c) wiek > 80 lat.

W Wielkiej Brytanii NICE, kierując się przestankami ekonomicznymi, podaje ścisłe kryteria densytometryczne uzasadniające wdrażanie powyższych leków [4–6].

Podanie **teryparatydu** s.c. (analog parathormonu) należy rozważyć u kobiet i mężczyzn w przypadku:

- 1) niepowodzenia terapii bisfosfonianem/ami w dawkach terapeutycznych,

\*Protelos (ranelinian strontu) uzyskał w lipcu 2012 r. rejestrację do leczenia osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamania.

- 2) gdy leczenie bisfosfonianami, denozumabem i solami strontu jest przeciwwskazane, a ciężka osteoporoza jest potwierdzona badaniem DXA,
- 3) u chorych aktualnie leczonych glikokortykosteroidami przez ponad 3 miesiące w dawce dziennej 5 mg prednizonu (lub równoważnika) lub większej (lub też preparatami glikokortykosteroidów podawanymi pozajelitowo, np. w wielokrotnych pulsach dożylnych, których dawki można uznać za równoważne 5 mg/dobę prednizonu lub większe), u których wystąpiło kolejne osteoporotyczne złamanie główne, pomimo rocznego leczenia bisfosfonianami (patrz – niepowodzenie terapii).

*National Institute of Clinical Excellence*, uwzględniając koszty i efektywność leku w osteoporozie po menopauzie, podaje kryteria densytometryczne opłacalności tego leczenia w Wielkiej Brytanii [7]. Są one następujące:

wartość BMD mierzona metodą DXA dla bliższego końca kości udowej (pomiar w zakresie szyjki lub „total”) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosi:

- a) T-score < -4,0 SD dla pacjentek w wieku powyżej 65 lat,
- b) T-score < -3,5 SD oraz co najmniej dwa współistniejące złamania niskoenergetyczne dla pacjentek w wieku > 65 lat,
- c) T-score < -4,0 SD oraz co najmniej trzy współistniejące złamania niskoenergetyczne dla pacjentek w wieku od 55 do 64 lat.

Z uwagi na ograniczony czas leczenia (do 24 miesięcy) i wysoki koszt preparat powinien być podawany jako lek III rzutu po wyczerpaniu innych możliwości leczenia. Po zakończeniu leczenia parathormonem można kontynuować terapię bisfosfonianami (jeśli nie ma przeciwwskazań) [1, 7].

## Monitorowanie leczenia i aspekty bezpieczeństwa długotrwałej terapii

1. Do krótkoterminowej oceny skuteczności leczenia, głównie antyresorpcyjnego, może służyć oznaczanie markerów obrotu kostnego (po 3–6 miesiącach) [1].
2. Do długoterminowej oceny leczenia służy pomiar BMD metodą DXA zawsze w tej samej lokalizacji i najlepiej za pomocą tego samego aparatu (po 12–18 miesiącach).
3. Wskazany jest pomiar wzrostu pacjenta co 3–6 miesięcy i ewentualnie radiologiczna weryfikacja obecności nowych złamań.
4. Monitoring ma także na celu ocenę zdyscyplinowania pacjenta, wykrywanie nowych czynników ryzyka złamań (choroby, leki itp.) w celu ich eliminacji i ocenę bezpieczeństwa stosowanego leczenia (działania niepożądane).
5. Monitoring powinien uwzględniać pojawianie się nowych czynników ryzyka złamań.

## Czas leczenia

Bezpieczna, efektywna terapia lekami antyresorpcyjnymi nie powinna trwać dłużej, niż podawano dany lek w uznanych badaniach klinicznych z randomizacją.

Po 5 latach leczenia można rozważyć jego przerwanie przy poprawie masy kostnej, braku nowych złamań i braku pojawienia się nowych czynników ryzyka złamań. Zalecane jest dalsze monitorowanie stanu pacjenta, a czas przerwy w leczeniu należy ustalać indywidualnie. Wystąpienie działań niepożądanych jest wskazaniem do zaprzestania terapii danym lekiem.

W przypadku wystąpienia złamań atypowych podkrętarzowych nie ma obecnie udokumentowanych danych klinicznych wskazujących na skuteczne zastosowanie jakiegokolwiek leku w dalszej terapii. Przesłanki farmakologiczne i patomechanizm złamania mogą sugerować przydatność leczenia teryparatydem (PTH).

Zwykle czas stosowania hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) nie przekracza 5 lat. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo ponad 10-letniego stosowania bisfosfonianów, 8-letniego podawania ranelinianu strontu, 8-letniego podawania raloksyfenu, a obserwacje podawania denozumabu sięgają także 8 lat. Leczenie teryparatydem stosuje się raz w życiu nie dłużej niż przez 24 miesiące.

## Złamania atypowe

Złamania atypowe występują rzadko, odnotowywano je m.in. u pacjentów długotrwanie stosujących bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy. Często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są w badaniu RTG cechy złamań podkrętarzowych z przeciążenia, niektórzy pacjenci mają objawy kliniczne w postaci dolegliwości bólowych biodra lub uda. Złamania te mogą być „efektem klasy” i występować po długotrwałym leczeniu wszystkimi bisfosfonianami, choć opinie ekspertów nie są jednoznaczne. Niemniej jednak ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka pozostaje pozytywna wówczas, gdy leki te stosuje się zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Należy zalecić pacjentom, zwłaszcza leczonym bisfosfonianami dłużej niż 5 lat, aby zgłaszali pojawienie się jakichkolwiek dolegliwości bólowych w okolicach uda, biodra lub w pachwinie. W przypadku wystąpienia złamania po jednej stronie zalecane jest badanie kości udowej w drugiej kończynie, gdyż zmiany często występują obustronnie.

Za atypowe należy uznać złamanie (cechy główne):

- zlokalizowane w dowolnym miejscu trzonu kości udowej, w okolicy zlokalizowanej dystalnie od krętarza mniejszego, a proksymalnie od wyrostka międzyłytkiowego,
- powstające bez urazu lub na skutek niewielkiego urazu, takiego jak upadek z pozycji stojącej lub niższej,
- z poprzeczną lub skośną szczeliną złamania,
- gdy szczelina złamania całkowitego przebiega przez obie warstwy korowe i może towarzyszyć mu przyśrodkowo zlokalizowany ostry odłam kostny („medial spike”); szczelina złamania niecałkowitego przebiega tylko przez boczną warstwę korową.

Złamaniami atypowym mogą sprzyjać współistniejące zaburzenia [np. niedobór witaminy D, RZS, hipofosfatazja,

stosowanie takich leków, jak bisfosfoniany, glikokortykosteroidy (GKS), inhibitory pompy protonowej].

Złamania atypowe (tak jak i inne działania niepożądane leków) należy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, ul. Ząbkowska 41, 03-736 Warszawa, [www.urpl.gov.pl/formulndl.asp](http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp).

Za skutek działań niepożądanych bisfosfonianów podawanych przez dłuższy czas, zwłaszcza w dawkach onkologicznych, uważa się także martwicę kości żuchwy.

Zaleca się przerwanie kuracji bisfosfonianami przed zabiegami z zakresu chirurgii szczękowej.

## Osteoporozy wtórne

Osteoporozy wtórne są stosunkowo częste, przy czym u mężczyzn stanowią najczęstszą przyczynę obniżenia BMD. Złożony charakter zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i zróżnicowany charakter zmian kostnych w przebiegu licznych chorób, w tym chorób reumatycznych, niedoborów pokarmowych, działań niepożądanych leków i stosowanych procedur (np. dializy) wymagają szczegółowej diagnostyki różnicowej w ośrodkach specjalistycznych. Najczęstsze schorzenia i leki będące przyczyną osteoporozy wtórnych zestawiono w tabeli II.

Wszystkie ww. czynniki wpływają na wielkość masy kostnej, która może być mierzona za pomocą densytometrii DXA. Ryzyko złamań może być jednak większe, niż by to wynikało z wartości BMD.

## Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami

Szczególnie częstą formą osteoporozy polekowej jest osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami (GIO). Ryzyko złamań może być w tej postaci osteoporozy większe, niż wynika to z oceny ubytku BMD [1, 8].

### Postępowanie diagnostyczne

Należy ocenić występowanie innych potencjalnych czynników ryzyka złamań. Można wstępnie oszacować ryzyko złamań u osób po 45. roku życia za pomocą narzędzia FRAX dla populacji polskiej. Przewlekłe podawanie GKS w dawce powyżej 7,5 mg/dobę zwiększa obliczone ryzyko o ok. 15%. Ryzyko złamań mogą znacznie zwiększać także choroby podstawowe (leczone GKS), czego FRAX nie uwzględnia. Ryzyko złamań u osób przed 45. rokiem życia ocenia lekarz specjalista na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badań pracownianych. Pomiar BMD kręgów lub b.k.k.u. metodą DXA zaleca się przed rozpoczęciem lub w początkowej fazie przewlekłego (jw.) podawania GKS. Pomiar ten w tej samej lokalizacji należy powtarzać co 6–12 miesięcy, zaleca się co 3 miesiące mierzyć wzrost chorego. Stwier-

dzenie dokonanego złamania niskoenergetycznego u chorego (potwierdzone badaniem RTG lub morfometrycznie) jest bezwzględnym wskazaniem do wdrożenia leczenia. Należy ocenić czynność gonad (ryzyko hipogonadyzmu) oraz wydalanie wapnia z moczem. Wskazany jest (jeśli dostępny) pomiar stężenia 25(OH) witaminy D w surowicy.

### Postępowanie profilaktyczne

U wszystkich osób, u których planuje się lub już prowadzi leczenie GKS (prednizon lub jego równoważnik > 5 mg/dobę przez ponad 3 miesiące) podstawą profilaktyki jest suplementacja wapnia i podaż witaminy D – ok. 800–1000 j./dobę w celu zapewnienia optymalnego stężenia 25(OH)D

**Tabela II.** Najczęstsze przyczyny osteoporozy wtórnej [wg 1]

*Table II. Common causes of secondary osteoporosis [1]*

Nieleczony hipogonadyzm
Przedłużone unieruchomienie
Choroby przewodu pokarmowego
Cukrzyca typu 1
Nadczynność przytarczyc i tarczycy
Choroba Cushinga
Przewlekła obturacyjna choroba płuc
RZS i inne zapalne układowe choroby reumatyczne
Przeszczepy narządów
Niedobór witaminy D, Ca, białka
Glikokortykosteroidy, stosowane w dawce powyżej 5 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon), dłużej niż 3 miesiące
Hormony tarczycy w dawkach supresyjnych
Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital)
Agoniści GnRH
Inhibitory aromatazy
Antymetabolity i leki immunosupresyjne
Niefrakcjonowane heparyny i doustne antykoagulanty
Tiazolidinediony (cukrzyca)
Inhibitory pompy protonowej
Inhibitory lipazy (stosowane w leczeniu otyłości)

w surowicy  $> 30 \text{ ng/ml} < 80 \text{ ng/ml}$ . Należy ustalić i ewentualnie wyeliminować współistniejące czynniki ryzyka złamań (np. palenie papierosów). Dawka dobową i czas stosowania GKS powinny być ograniczone do niezbędnego, skutecznego klinicznie minimum. Efektywne leczenie choroby podstawowej stanowi warunek prawidłowego postępowania w GIO. „Bezpiecznej” dawki GKS, bez względu na drogę podania i rodzaj preparatu, nie określono. Zalecane są: odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, ćwiczenia, rehabilitacja, ocena ryzyka i profilaktyka upadków [1, 8].

Zalecane jest także rozważenie profilaktyki farmakologicznej przez zastosowanie bisfosfonianu *p.o.*, zwłaszcza u osób w wieku  $> 65$  lat otrzymujących prednizon (lub równoważnik) w dawce  $> 5 \text{ mg/dobę}$  przez ponad 3 miesiące [1, 8].

### Leczenie farmakologiczne

Za wskazanie do leczenia farmakologicznego osób otrzymujących prednizon (lub równoważnik) przez ponad 3 miesiące należy uznać:

- dokonane złamanieiskoenergetyczne (nawet bez pomiaru BMD),
- wiek  $> 50$ . roku życia, BMD i wskaźnik  $T < -1,5 \text{ SD}$ , a u kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50. rokiem życia uwzględnienie wskaźnika  $Z < -1,5 \text{ SD}$ ,
- średnie ( $> 5\%$ ) 10-letnie ryzyko złamań,
- u wszystkich dorosłych, u których planuje się podawanie prednizonu (lub równoważnika) w dawce  $> 7,5 \text{ mg/dobę}$  przez ponad 3 miesiące można rozważyć podawanie zapobiegawcze doustnego bisfosfonianu (takie postępowanie zalecane obecnie przez ekspertów amerykańskich i europejskich [1, 8] wykracza poza ścisły zapis rejestracyjny leku), zwłaszcza jeśli współistnieją inne czynniki ryzyka złamań,
- wiek chorego  $> 65$  lat może stanowić wskazanie do wdrożenia farmakoterapii profilaktycznej (przeciwzłamaniowej), nawet jeśli nie występują inne czynniki ryzyka złamań.

### Bisfosfoniany

Lekami pierwszego rzutu w osteoporozie indukowanej GKS są alendronian i ryzedronian podawane doustnie. U młodych kobiet w okresie rozrodczym podawanie bisfosfonianu może wywierać niekorzystne działanie na rozwój płodu, dlatego leczenie takie należy dokładnie rozważyć i omówić z pacjentką.

Do leczenia bisfosfonianami doustnymi (kwasem zole-dronowym) można zakwalifikować chorych ze średnim 10-letnim ryzykiem zagrożenia złamaniemiskoenergetycznym, liczonym metodą FRAX, oraz obniżeniem BMD mierzonym w kręgosłupie lub szyjce/total kości udowej  $T\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$  i/lub dokonanymi złamaniami, u których wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania bisfosfo-

nianów doustnych lub nieskuteczne okazało się standardowe leczenie osteoporozy doustnymi lekami z grupy bisfosfonianów w połączeniu ze związkami wapnia i witaminą D.

Wyrównanie niedoborów witaminy D [stężenie  $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml} < 80 \text{ ng/ml}$ ] i suplementacja wapniem stanowią niezbędny warunek prowadzenia leczenia GIO.

### Teryparaty

Proponujemy, by do leczenia teryparatydem byli kwalifikowani chorzy, u których stwierdzano wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne spowodowane osteoporozą wywołaną przewlekłym podawaniem GKS z różnych wskazań oraz spełniający poniższe kryteria:

- Osoby obu płci w wieku  $\geq 18$  lat.
- Osoby aktualnie leczone GKS systemowymi w minimalnej dawce dobowej  $5 \text{ mg}$  prednizonu lub jego ekwiwalentu przez co najmniej pół roku (lub preparatami GKS podawanymi w wielokrotnych pulsach doustnych w terapeutycznych interwałach czasowych, lub preparatami depo, których dawkowanie można uznać za równoważne, lub większe niż  $5 \text{ mg}$  prednizonu na dobę w wymiarze 6 miesięcy).
- Osoby, u których wystąpiło kolejne (stwierdzone na podstawie kryteriów radiologicznych) świeże złamanie główne (kręgu,iskoenergetyczne złamanie b.k.k.u., kości ramiennej, kości przedramienia w dystalnym odcinku) w czasie przyjmowania GKS, pomimo leczenia profilaktycznego bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych (alendronian, ryzedronian, zoledronian) przez minimum 12 miesięcy lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów.
- Osoby, u których stwierdzono w pomiarze b.k.k.u. (pomiar w zakresie szyjki lub „total” metodą DXA) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa  $T\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$ . U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50. rokiem życia ocenie podlega wartość  $Z\text{-score}$ , która powinna wynosić  $< -2,5 \text{ SD}$ .

Osoby, u których wykazano prawidłowe stężenie witaminy D i wapnia. Wyrównanie niedoborów witaminy D [stężenie  $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml} < 80 \text{ ng/ml}$ ] i suplementacja wapnia jest warunkiem niezbędnym do zakwalifikowania chorego do leczenia.

Uwaga! W przypadku kobiet w okresie przed menopauzą wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia parathormonem [1].

### Postępowanie w innych osteoporozach wtórnych

Postępowanie w zależności od przyczyny osteoporozy opisano w polskich Zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie (Lorenc R. i wsp.

**Tabela III.** Czynniki ryzyka upadku [wg 1]  
**Table III.** Risk factors for falls [1]

<p><b>A. Związane z pacjentem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– upadki w wywiadach, lęk przed upadkiem</li> <li>– osłabienie siły mięśniowej</li> <li>– zaburzenia chodu i/lub równowagi, obecność przewlekłych chorób upośledzających funkcję narządu ruchu, stosowanie urządzeń wspomagających chód</li> <li>– ból i zapalenia stawów</li> <li>– upośledzenie widzenia</li> <li>– upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, zaburzenia pamięci</li> <li>– nietrzymanie moczu</li> <li>– stosowanie więcej niż 4 leków oraz leków psychotropowych i przeciwnadciśnieniowych</li> <li>– wiek powyżej 65 lat</li> <li>– niska masa ciała</li> </ul>
<p><b>B. Zewnętrzne (środowiskowe)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– złe oświetlenie, np. mieszkania</li> <li>– przeszkody na drodze przemieszczania (ruchome przedmioty, przewody)</li> <li>– śliskie, nierówne powierzchnie (np. chodniki pokryte lodem lub śniegiem)</li> <li>– brak udogodnień ułatwiających zmianę pozycji (np. barierki ułatwiających zmianę pozycji w toalecie, łazience, mat antypoślizgowych w wannie lub brodziku)</li> <li>– transport i ruch publiczny (niedostosowane środki komunikacji, brak umiejętności wsiadania i wysiadania z samochodów osobowych, brak podjazdów, wind lub schodów ruchomych)</li> </ul>

Medycyna Praktyczna, wyd. spec. 1/2011) oraz w zaleceniach konsultantów krajowych [1]. Zazwyczaj skuteczne leczenie choroby podstawowej (np. RZS, celiakii) lub usunięcie innej przyczyny osteoporozy wtórnej (np. leku) warunkuje redukcję ryzyka złamań.

## Zasady postępowania rehabilitacyjnego w osteoporozie

Rehabilitacja oraz zapobieganie upadkom powinno obejmować wszystkie osoby po 50. roku życia, niezależnie od aktualnego ryzyka złamań, a w szczególnych przypadkach również osoby w młodszych grupach wiekowych [1]. Wzmożenie aktywności fizycznej, prowadzenie odpowiednich ćwiczeń gimnastycznych, fizykoterapia, stosowanie właściwego zaopatrzenia ortopedycznego, a zwłaszcza ograniczanie ryzyka upadków i urazów, powinno być prowadzone we współpracy ze specjalistą rehabilitacji medycznej.

nej. Najczęstsze przyczyny powodujące zwiększenie częstości upadków zestawiono w tabeli III.

Rehabilitacja, leczenie ruchem, odpowiednia dieta oraz edukacja pacjentów w celu wyeliminowania modyfikowalnych czynników ryzyka złamań warunkują skuteczność kompleksowej terapii.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

1. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. Medycyna Praktyczna, wyd. spec. 1/2011.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al., on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399-428.
3. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 871-879.
4. Alendronate, etidronate, risedronate, raloksifene, and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 180 (amended), July 2010.
5. Alendronate, etidronate, risedronate, raloksifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (amended), July 2010.
6. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 204, October 2010.
7. Alendronate, etidronate, risedronate, raloksifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (amended), July 2010.
8. Lecommas S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2012; 23: 2257-2276.