

Strategie lecznicze w przypadku osteoporozy i osteopenii



Ruth Freeman, MD

Sześciesięcioletnia kobieta zgłasza się na coroczne badanie kontrolne. Stwierdzamy u niej zmniejszenie wzrostu o 4 cm. Zalecamy pilne badanie densytometryczne metodą dwufotonowej absorpcyjometrii rentgenowskiej (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA). T-score wynosi -1,5 odchylenia standardowego od normy (mała masa kostna, osteopenia). Pojawiają się pytania: Jak ją leczyć? Czy pacjentka wymaga leczenia farmakologicznego? Które z leków (bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego [SERM] czy parathormon [PTH]) będą dla niej najwłaściwsze? Na czym należy oprzeć terapię wobec możliwych licznych powikłań długotrwałego stosowania leków?

Kolejnym zagadnieniem jest intensywność terapii, która powinna być wystarczająca, ale nie nadmierna. Aby podjąć trafną decyzję dotyczącą leczenia, należy zapoznać się z wywiadem chorobowym oraz wynikami badań laboratoryjnych. Po przedstawieniu zaleceń dotyczących oceny stanu zdrowia pacjentki przejdziemy do omówienia trzech różnych scenariuszy postępowania.

Wywiad chorobowy

Wtedy, gdy T-score gęstości mineralnej kości wynosi -1,5 lub mniej, należy ocenić następujące czynniki:

- Choroby, które wpływają na stan tkanki kostnej (np. niewydolność nerek, choroby tarczycy, nadczynność przytarczyc, astma, choroby

układu pokarmowego, zapalenie stawów, zwłaszcza reumatoidalne, lub choroba nowotworowa).

- Jaki czas upłynął od menopauzy. Jeśli upłynęło ponad 10 lat, to dalszy spadek BMD może być wolniejszy. Jeśli ostatnia miesiączka wystąpiła u pacjentki w ciągu ośmiu ostatnich lat, to spadek gęstości kości może wynosić od 2 do 6% rocznie, co prowadzi do szybkiego zmniejszenia wytrzymałości tkanki kostnej.¹ Gęstość mineralna kości wzrasta o około 20% w okresie dojrzewania, aby zmniejszyć się o 20% po menopauzie. W takim przypadku gęstość mineralna kości pacjentki w ciągu pięciu najbliższych lat może się zmniejszyć do zakresu spełniającego kryteria osteoporozy.
- Wywiad w kierunku złamań związanych ze zwiększoną kruchością kości (np. złamań Collesa, najwcześniejszym występujących u osób ze zmniejszoną wytrzymałością tkanki kostnej).
- Wywiad rodzinny (np. złamanie lub osteoporoza u krewnego pierwszego stopnia).
- Stosowanie leków powodujących zmniejszenie gęstości kości (np. kortykosteroidy, tyroksyna, leki przeciwpadaczkowe, inhibitory aromatazy, gonadoliberyna, leki przeciwnowotworowe).
- Źródła wapnia i witaminy D oraz ogólny stan odżywienia.
- Systematyczny wysiłek fizyczny i jego rodzaj.
- Upadki w ciągu ostatniego roku.
- Palenie tytoniu, picie alkoholu lub używanie miękkich narkotyków.

Badania laboratoryjne

Należy zalecić wykonanie następujących badań dodatkowych:

- Stężenie 25-hydroksywitaminy D (25[OH]D)
- PTH
- Ogólne badania biochemiczne, takie jak stężenie kreatyniny, albumin, wapnia, fosforu, aktywność fosfatazy zasadowej, ocena czynności wątroby, morfologia krwi
- 24-godzinna zbiórka moczu w kierunku wydalania wapnia i kreatyniny (to ostatnie w celu zapewnienia dokładności zbiórki)
- TSH
- U kobiet po 60 r.ż. badanie elektroforetyczne białek surowicy (szpiczak mnogi powoduje obniżenie gęstości mineralnej kości i wymaga odpowiedniego leczenia)
- Badania DXA lub RTG kręgosłupa w projekcji bocznej w celu wykluczenia złamania kręgow
- Stężenie telopeptydu N w drugiej porannej porcji moczu lub w surowicy
- Stężenie telopeptydu C (odzwierciedla stężenie produktów rozpadu kolagenu pochodzenia kostnego).

Scenariusz 1

U przedstawionej pacjentki menopauza wystąpiła w 50 r.ż. Na zdjęciu bocznym kręgosłupa nie uwidoczniły się złamania, również w wywiadzie rodzinnym nie występowały osteoporoza i złamania. Matka pacjentki zmarła w 80 r.ż. z powodu choroby serca. Sama pacjentka przyjmuje jedynie leki hipotensyjne. Poza tym dotychczas nie chorowała. Miesiączkowała regularnie, urodziła troje dzieci. Czasami przyjmuje preparaty witaminowe, odżywia się racjonalnie, masa ciała jest prawidłowa, a wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) wynosi 23. Stwierdza się u niej niewielki niedobór witaminy D (24 ng/dl [zakres nor-

Dr Freeman, professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology and Women's Health, Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, członek NAMS Professional Education Committee.

my 30-100 ng/dl), wyniki pozostałych badań laboratoryjnych są prawidłowe. Wydalanie wapnia z moczem w zbiorce dobowej jest prawidłowe – 100 mg (zakres normy 100-250 mg). Biorąc pod uwagę wiek i T-score ryzyko wystąpienia złamania kości u omawianej pacjentki wynosi 10%.² Po dodaniu wszystkich innych występujących u niej czynników ryzyka i zastosowaniu narzędzia FRAX (zalecana przez WHO metoda obliczania 10-letniego ryzyka złamań) ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania w ciągu 10 lat wynosi u tej pacjentki 7,8%, a złamania w odcinku bliższym kości udowej 0,6%.^{3,4}

Plan postępowania dla scenariusza 1

- 1000 IU witaminy D₃ na dobę
- 1200 mg wapnia na dobę, najlepiej w pożywieniu, ale jeśli to konieczne, może być przyjmowany w postaci suplementów
- Zalecenie ćwiczeń fizycznych obciążających układ ruchu co najmniej 3 razy w tygodniu przez 30 minut
- Powtórzenie badania DXA po około 2 latach, ponieważ roczna utrata masy kostnej u tej pacjentki wynosi 1-1,5%.

Scenariusz 2

Menopauza u tej, obecnie 60-letniej, kobiety wystąpiła w 55 roku życia. Jej matka w wieku 76 lat doświadczyła złamania w odcinku bliższym kości udowej. Stężenie witaminy D w surowicy jest małe (20 ng/dl), podobnie jak wydalanie wapnia z moczem (60 mg/24 h), choć wydalanie kreatyniny jest prawidłowe (1 g/24 h), stężenie PTH jest prawidłowe, podobnie jak wyniki innych badań. Stężenie telopeptydu N wynosi 95 mmol/g kreatyniny (wynik prawidłowy przed menopauzą <36 mmol/g kreatyniny). Wskazuje to na zwiększoną utratę kolagenu typu I (główny typ kolagenu w tkance kostnej). Ryzyko złamania u tej kobiety jest prawdopodobnie dwukrotnie większe niż u pacjentki przedstawionej w scenariuszu 1.² Zgodnie z FRAX ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania w ciągu najbliższych 10 lat

wynosi u tej pacjentki 16%, a złamania w odcinku bliższym kości udowej 0,7%.³

Plan postępowania dla scenariusza 2

Postępowanie w przypadku tej pacjentki może być podobne do przedstawionego w scenariuszu 1, ale dawkę witaminy D należy zwiększyć do 1200 IU/24 h. Stężenie witaminy D u tej pacjentki wynosi 20 ng/dl, aby zwiększyć je o 5 ng/dl, należy zastosować dawkę przynajmniej 400 IU. Chcąc zwiększyć je do wartości przekraczającej 30 ng/dl, trzeba zalecić witaminę D w dawce przekraczającej 1000 IU/24 h.⁵

Pacjentce należy przepisać lek o działaniu antyresorpcyjnym, na przykład estradiol w małej dawce (0,5 mg) w tabletkach lub przezskórnie,⁶ albo codzienne stosowanie raloksyfenu w tabletkach,⁷ kalcytoniny w aerozolu do nosa lub leku z grupy bisfosfonianów w postaci tabletki przyjmowanej codziennie lub raz w tygodniu (alendronian), raz w tygodniu lub raz w miesiącu (rezydronian), raz w miesiącu lub we wstrzyknięciu raz na trzy miesiące (ibandronian), czy nawet raz na rok (zolendronian).⁸

Wybór leku antyresorpcyjnego

Estrogeny i SERM. Od czasu opublikowania wyników badania Women's Health Initiative, wskazujących na zwiększone ryzyko raka piersi i innych chorób u kobiet przyjmujących estrogeny, propozycja stosowania ich spotyka się u wielu pacjentek z niechęcią.⁹ Tymczasem ryzyko w przypadku kobiet we wczesnym okresie po menopauzie jest bardzo małe, ponadto mamy już 60-letnie doświadczenie w stosowaniu estrogenów.¹⁰

Kobiety, u których nie będą stosowane estrogeny, mogą zgodzić się na przyjmowanie raloksyfenu należącego do SERM, który, jak wykazano, zmniejsza ryzyko raka piersi o 40%.¹¹ Zarówno estrogeny, jak i SERM zostały dopuszczone przez FDA do stosowania w prewencji osteoporozy jako leki o krótkotrwałym działaniu, które nie są deponowane w kości, przestają zatem działać po odstawieniu. Chociaż zarówno estrogeny stosowane doust-

nie, jak i raloksyfen podwajają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie wiekowej, jeśli u pacjentki nie występują zaburzenia krzepnięcia, ryzyko jest nadal bardzo małe.¹¹ Estrogeny stosowane przezskórnie nie zwiększają ryzyka zakrzepicy. U niektórych kobiet plastry zawierające bardzo małą dawkę estradiolu 0,014 mg wystarczają do zachowania wytrzymałości tkanki kostnej, nie wpływając jednocześnie na macicę i nie stwarzając konieczności stosowania progestagenu.¹⁰

Kalcytonina. Danych z badań klinicznych na to, że stosowanie kalcytoniny zapobiega złamaniom kości u kobiet po menopauzie jest mniej, ale te, które są dostępne, wskazują na jej skuteczność.¹² Kalcytonina łososiowa została dopuszczona przez FDA do stosowania w leczeniu osteoporozy po menopauzie, ale nie w jej prewencji.¹³

Bisfosfoniany. Leki z tej popularnej klasy blokują aktywność osteoklastów – komórek „kościoczernych” (proces resorpcji kości), które drążą zatoki, wypełniające się następnie osteoblastami odbudowującymi tkankę kostną. Jeżeli jednak dojdzie do nadmiernego i długotrwałego zahamowania cyklu resorpcji i odbudowy tkanki kostnej, kości mogą stać się kruche i jeszcze łatwiej ulegać złamaniom. Obserwowane były takie powikłania, jak martwica kości żuchwy i niezwykle złamania kości udowej, prawdopodobnie związane ze stosowaniem tych leków.¹⁴ Do powikłań tych dochodzi jednak niezmiernie rzadko. Bisfosfoniany pozostają w kościach długo (około 11 lat), ale ponieważ są stosowane dopiero od 12 lat, nie mamy tak długotrwałego doświadczenia z ich stosowaniem, jak w przypadku stosowania innych leków.

Kobieta przedstawiona w scenariuszu 2 będzie wprawdzie wymagać postępowania zapobiegawczego przez wiele lat (być może do końca życia), ale nie wystąpiło u niej złamanie. Bezpieczniejszym postępowaniem będzie zalecenie jej jednego z trzech starszych, lepiej znanych leków. Zarówno estrogeny, raloksyfen, jak i kalcytonina zmniejszają częstość występowania złamań o 50% (podobnie

jak bisfosfoniany), ale każdy z nich można odstawić, nie pozostawiając leku zmagazynowanego w ustroju. U omawianej pacjentki terapię rozpoczęlibyśmy od stosowania witaminy D i wapnia, a następnie dodalibyśmy jeden z tych trzech leków. Jeśli pacjentka nalega na zastosowanie bisfosfonianów, można na próbę zalecić lek przeznaczony do stosowania raz w tygodniu lub raz w miesiącu, ponieważ ich okres półtrwania może być krótszy niż leków stosowanych w dłuższych odstępach czasu. Podczas leczenia warto monitorować zakres zmniejszenia obrotu kostnego.

Scenariusz 3

U przedstawionej 60-letniej kobiety po menopauzie, z małą gęstością mineralną kości i T-score wynoszącym -1,5, do redukcji wzrostu doszło na skutek kompresyjnych złamań trzonów kręgow. Niezależnie od gęstości mineralnej kości należy rozpoznać u niej osteoporozę. Ryzyko wystąpienia kolejnego złamania kości u tej kobiety dwukrotnie przekracza szacowane prawdopodobieństwo, czyli przekracza 20% w ciągu 10 lat. Zastosowanie metody FRAX pozwala szacować, że ryzyko złamania jakiegokolwiek kości w ciągu najbliższych 10 lat wynosi 24%, a złamania w odcinku bliższym kości udowej 2,4%. W przypadku dodatkowych czynników ryzyka, takich jak np. długotrwałe stosowanie wziewnych leków steroidowych z powodu astmy, ryzyko to jest jeszcze większe. U pacjentki należy rozpocząć podawanie leku zwiększającego tworzenie masy kostnej – teryparatydu (rekombinowany ludzki PTH 1-34), który może zmniejszyć ryzyko złamania o 65% (w porównaniu z 50% przy zastosowaniu innych metod leczenia).¹⁵

Plan postępowania dla scenariusza 3

- Witamina D₃ w dawce 1000-2000 IU/24 h
- Wapń w dawce 1000-1500 mg/24 h w posiłkach lub w postaci suplementu
- Ocena ryzyka upadków
- Skierowanie do rehabilitanta, który zaleci odpowiedni trening opo-

rowy, aby zwiększyć wytrzymałość kości i trenować zmysł równowagi

- Teryparatyd w codziennych wstrzyknięciach podskórnych. Terapia ta nie jest wolna od wad: koszt wynoszący 600 dolarów miesięcznie, ograniczenie czasu leczenia do 2 lat. Stosowanie leku jest przeciwwskazane u osób, które przebyły radioterapię oraz jest nieskuteczne u osób, u których przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się zwiększone stężenie PTH.
- Leczenie antyresorpcyjne (np. bisfosfonianem) po dwóch latach stosowania teryparatydu, aby utrzymać gęstość kości i grubość jej warstwy korowej. Monitorowanie markerów obrotu kostnego po roku, aby uniknąć nadmiernego leczenia.¹⁶⁻¹⁸

Znaczenie stosowania witaminy D

Sześćdziesięcioletnia kobieta, u której T-score wynosi -1,5, może nie wymagać szczególnego leczenia, ale jedynie wprowadzenia zmian trybu życia. Jeśli występują u niej dodatkowe czynniki ryzyka, może potrzebować leków hamujących resorpcję, zwłaszcza jeśli doszło już u niej do złamania na skutek zmniejszenia wytrzymałości tkanek kostnej. Jeśli wystąpiło u niej niezwiązane z urazem złamanie kości, należy rozpoznać osteoporozę niezależnie od T-score. Zgodnie z NAMS i National Osteoporosis Foundation wszystkie kobiety po 50 r.ż. w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie powinny przyjmować witaminę D w dawce 800-1000 IU/24 h. Wiele kobiet wymaga zwiększenia dobowego spożycia wapnia w diecie lub w postaci suplementów (1200 mg/24 h). Aby wzmocnić kości, powinny również systematycznie wykonywać ćwiczenia zwiększające obciążenie układu ruchu.¹⁸

Jeśli u pacjentki stwierdza się bardzo małe stężenie witaminy D w surowicy (<10 ng/ml 25-hydroksywitaminy D), należy zalecić stosowanie witaminy D₂ w dawce 50 000 IU przyjmowanej co tydzień przez 8 tygodni. Dalsze leczenie będzie zależało od te-

go, czy uda się osiągnąć prawidłowe stężenie. Jeśli tak, może kontynuować stosowanie tego samego preparatu 2-3 razy w miesiącu lub przyjmować 2000 IU witaminy D₃/24 h.

Nowe metody leczenia

Niedawno FDA wyraziła zgodę na stosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy. Denosumab jest pierwszym lekiem pochodzenia biologicznego przeznaczonym do stosowania w przypadkach utraty masy kostnej spowodowanej osteoporozą. Ten lek hamuje RANKL, czynnik biorący udział w resorpcji kości, będący produktem osteoklastów.¹⁹ Przeznaczony jest do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych dwa razy w roku. Ranelinian strontu powinien hamować resorpcję i sprzyjać tworzeniu kości.²⁰ Choć FDA nie wydała jeszcze zgody na wprowadzenie go do użycia, stosowany jest już w Europie. Niewykluczone jest wprowadzenie do stosowania nowszej postaci PTH (pełnej cząsteczki 1-84 aminokwasów), która będzie prawdopodobnie równie skuteczna jak teryparatyd stanowiący fragment cząsteczki PTH. Badaniom poddawane są nowsze leki z grupy SERM – bazedoksyfen i lasofoksyfen.^{21,22}

Autorka nie zgłosiła konfliktu interesów.

(**Uwaga:** Przedstawione opinie są opiniami autorów i nie muszą być zgodne z oficjalnym stanowiskiem NAMS lub Contemporary OB/GYN).

Contemporary OB/GYN, Vol. 51, No. 11, November 2010, p. 34. Management strategies for osteoporosis and osteopenia.

PIŚMIENICTWO

1. Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, et al. Amount of bone loss in relation to time around the final menstrual period and follicle-stimulating hormone staging of the transmenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2155-2162.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(12):989-995.
3. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med.* 2010;122(1):82-90.
4. World Health Organisation Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX 3.1: WHO Fracture Risk Assessment Tool. 2010. www.shef.ac.uk/frax. Accessed October 12, 2010.
5. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new

effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-322.

6. Christiansen C, Christensen MS, Larsen NE, Transbøl IB. Pathophysiological mechanisms of estrogen effect on bone metabolism. Dose-response relationships in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(6):1124-1130.

7. Bolognese MA. SERMs and SERMs with estrogen for postmenopausal osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010. Epub ahead of print.

8. Dominguez LJ, Scalisi R, Barbagallo M. Therapeutic options in osteoporosis. *Acta Biomed*. 2010;81(suppl 1):55-65.

9. Lee E, Maneno MK, Wutoh AK, Zuckerman IH. Long-term effect of the Women's Health Initiative study on antiosteoporosis medication prescribing. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(5):847-854.

10. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-255.

11. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, 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(7):637-645.

12. Miller PD, Derman RJ. What is the best balance of benefits and risks among antiresorptive therapies for postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2010. Epub ahead of print.

13. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):273-284.

14. Schmidt GA, Horner KE, McDanel DL, Ross MB, Moores KG. Risks and benefits of long-term bisphosphonate therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(12):994-1001.

15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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(19):1434-1441.

16. Maric M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1079-1084.

17. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555-1565.

18. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25-54.

19. Lewiecki EM. Denosumab—an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(3):467-476.

20. Boonen S. Addressing the age-related needs of osteoporotic patients with strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2010;21(suppl 2):S415-S423.

21. Borgström F, Ström O, Kleman M, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX® algorithm in a European perspective. *Osteoporos Int*. 2010. Epub ahead of print.

22. Cummings SR, Eastell R, Ensrud K, et al. The effects of lasofoxifene on fractures and breast cancer: 3-year results from the PEARL trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S81.