



# Osteoporoza posteroïdowa

Robert S. Weinstein, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, the Center for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, the Department of Internal Medicine, and the Central Arkansas Veterans Healthcare System at the University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock

Glucocorticoid-Induced Bone Disease

N Engl J Med 2011;365:62-70

Tłum. lek. Paweł Traczewski

Artykuł rozpoczyna się opisem przypadku ilustrującym częsty problem kliniczny. Następnie prezentowane są dowody naukowe na poparcie różnych strategii postępowania, a po nich przegląd oficjalnych rekomendacji (jeśli takie istnieją). Na zakończenie autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

**55**-letnia kobieta z ciężką, uporczywą astmą, wymagającą w ciągu ostatnich 3 miesięcy leczenia glikokortykosteroidami, zgłosiła się do lekarza. Stosowała salbutamol, wziewny preparat flutykazonu z salmeterolem, montelukast i prednizon (w dawce 10 mg/24 h). W przeszłości była leczona prednizonem w dawkach 15 mg/24 h lub większych w sposób przerywany. Masa ciała pacjentki wynosiła 45,5 kg, wzrost 157,5 cm; BMI (*body mass index*; masa ciała w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu) 18. Osluchowo stwierdzono rozszpane świsty w fazie wydechu. Manualna kompresja klatki piersiowej i opukiwanie kręgosłupa dały nieswoiste wyniki. Jaka jest najwłaściwsza ocena kliniczna i postępowanie pozwalające zminimalizować u pacjentki ryzyko złamań?

## Problem kliniczny

Terapia glikokortykosteroidami jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy i prowadzi do powstania choroby z przyczyn jatrogennych.<sup>1-3</sup> Częstymi objawami są złamania, które występują u 30-50% pacjentów długotrwale leczonych glikokortykosteroidami.<sup>4</sup> Osteoporoza posteroïdowa dotyka przede wszystkim te struktury kostne, w których dominuje istota gąbczasta, takie jak odcinek lędźwiowy kręgosłupa i bliższy koniec kości udowej. U pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami utrata gęstości mineralnej kości w ciągu pierwszego roku następuje szybko (6-12% straty), później wolniej (ok. 3% rocznie).<sup>5</sup> Jednak ryzyko złamania wzrasta o 75% w ciągu pierwszych 3 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii, najczęściej jeszcze przed znacznym spadkiem gęstości mineralnej kości. To sugeruje, że glikokortykosteroidy mają niekorzystny wpływ na kości, którego nie można wykryć w badaniu densytometrycznym.<sup>6</sup> W kilku dużych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano silny związek pomiędzy stosowaniem glikokortykosteroidów a ryzykiem złamań.<sup>4,6,7</sup> Wzrost ryzyka złamań kręgow i bliższego końca kości udowej następuje w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia i zaobserwowano go już przy przyjmowaniu prednizolonu

w małych dawkach – 2,5-7,5 mg/24 h (wartość odpowiadająca 3,1-9,3 mg/24 h prednizonu). W badaniu kohortowym, do którego włączono pacjentów w wieku 18-64 lat, przewlekłe leczenie prednizonem w dawce 10 mg/24 h przez ponad 90 dni z powodu różnych wskazań, w porównaniu z grupą nieleczoną glikokortykosteroidami, było związane z 7-krotnym wzrostem liczby złamań bliższego końca kości udowej i 17-krotnym wzrostem liczby złamań kręgow.<sup>7</sup> Dodatkowo zaobserwowano wzrost ryzyka złamań w przypadku stosowania zarówno wziewnych glikokortykosteroidów, jak i glikokortykosteroidów doustnych przyjmowanych co drugi dzień lub w sposób przerywany.<sup>3</sup>

## Czynniki ryzyka związane z osteoporozą posteroïdową

Czynniki ryzyka związane z osteoporozą posteroïdową wymieniono w tabeli 1. Czynnikiem, którego znaczenie zostało uznane w minionej dekadzie, jest dehydrogenaza 11-β-hydroksysteroidowa (11-β-HSD – *11-β-hydroxysteroid dehydrogenase*), przedreceptorowy selektywny modulator działania glikokortykosteroidów.<sup>11</sup> Dwa izoenzymy – 11-β-HSD1 i 11-β-HSD2 – katalizują przekształcenie hormonalnie aktywnych glikokortykosteroidów (np. kortyzolu lub prednizolonu) do nieaktywnych (np. kortyzonu lub prednizonu). Aktywatorem jest enzym 11-β-HSD1, a dezaktywatorem enzym 11-β-HSD2. Zwiększone ryzyko złamań wskutek podawania glikokortykosteroidów osobom starszym może być wyjaśnione częściowo przez zwiększoną aktywność enzymu 11-β-HSD1, która następuje wraz z wiekiem. Ryzyko osteoporozy posteroïdowej wydaje się podobne u mężczyzn i kobiet oraz w różnych grupach etnicznych.<sup>13</sup>

## Patogeneza

Histomorfometryczne badania przeprowadzone u pacjentów z osteoporozą posteroïdową jednoznacznie pokazują, że mają oni mniejszą liczbę osteoblastów i częściej występuje u nich apoptoza osteocytów w porównaniu z grupami kontrolnymi<sup>1,3,4,14,15</sup> (ryc. 1). Zwiększona apoptoza osteocytów jest związana z obni-

**Tabela 1. Czynniki ryzyka osteoporozy posteroidej\***

Czynnik ryzyka	Dowody na udział w patogenezie
Zaawansowany wiek	U pacjentów w wieku 60-80 lat otrzymujących glikokortykosteroidy w porównaniu z pacjentami w wieku 18-31 lat względne ryzyko złamania kręgu wynosi 26 i w krótszym czasie od początku terapii dochodzi u nich do złamania <sup>8</sup>
Niski BMI (<24)†	Niski BMI jest czynnikiem ryzyka osteoporozy posteroidej i prawdopodobnie również złamań <sup>9</sup>
Choroba podstawowa	Reumatoidalne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna, zapalne choroby jelit, przewlekła choroba płuc i transplantacja są niezależnymi czynnikami ryzyka <sup>4</sup>
Częste złamania, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, częste upadki, dodatni wywiad rodzinny w kierunku złamań bliższego końca kości udowej	Są to niezależne czynniki ryzyka osteoporozy, ale nie przeprowadzono dużych badań dotyczących ich wpływu na złamania u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy
Genotyp receptora glikokortykosteroidowego	Osobnicza wrażliwość na glikokortykosteroidy może być regulowana przez polimorfizmy genu receptora glikokortykosteroidowego <sup>10</sup>
Zwiększona ekspresja 11β-HSD1	Ekspresja 11β-HSD1 zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta i czasem trwania glikokortykosteroidoterapii <sup>11</sup>
Wysoka dawka glikokortykosteroidów (wysoka bieżąca bądź skumulowana dawka, długi czas trwania terapii)	Ryzyko złamania rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasu trwania terapii; podawanie leku co drugi dzień lub drogą wziewną również niesie ryzyko osteoporozy posteroidej <sup>4,12</sup>
Niska gęstość mineralna kości	Do złamań indukowanych glikokortykosteroidami dochodzi niezależnie od spadku masy kości, ale pacjenci o bardzo niskiej gęstości mineralnej kości mogą być obciążeni większym ryzykiem <sup>4,8</sup>

\* 11β-HSD1 – dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidowa 1

† BMI – indeks masy ciała oznacza masę ciała w kilogramach podzieloną przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu.

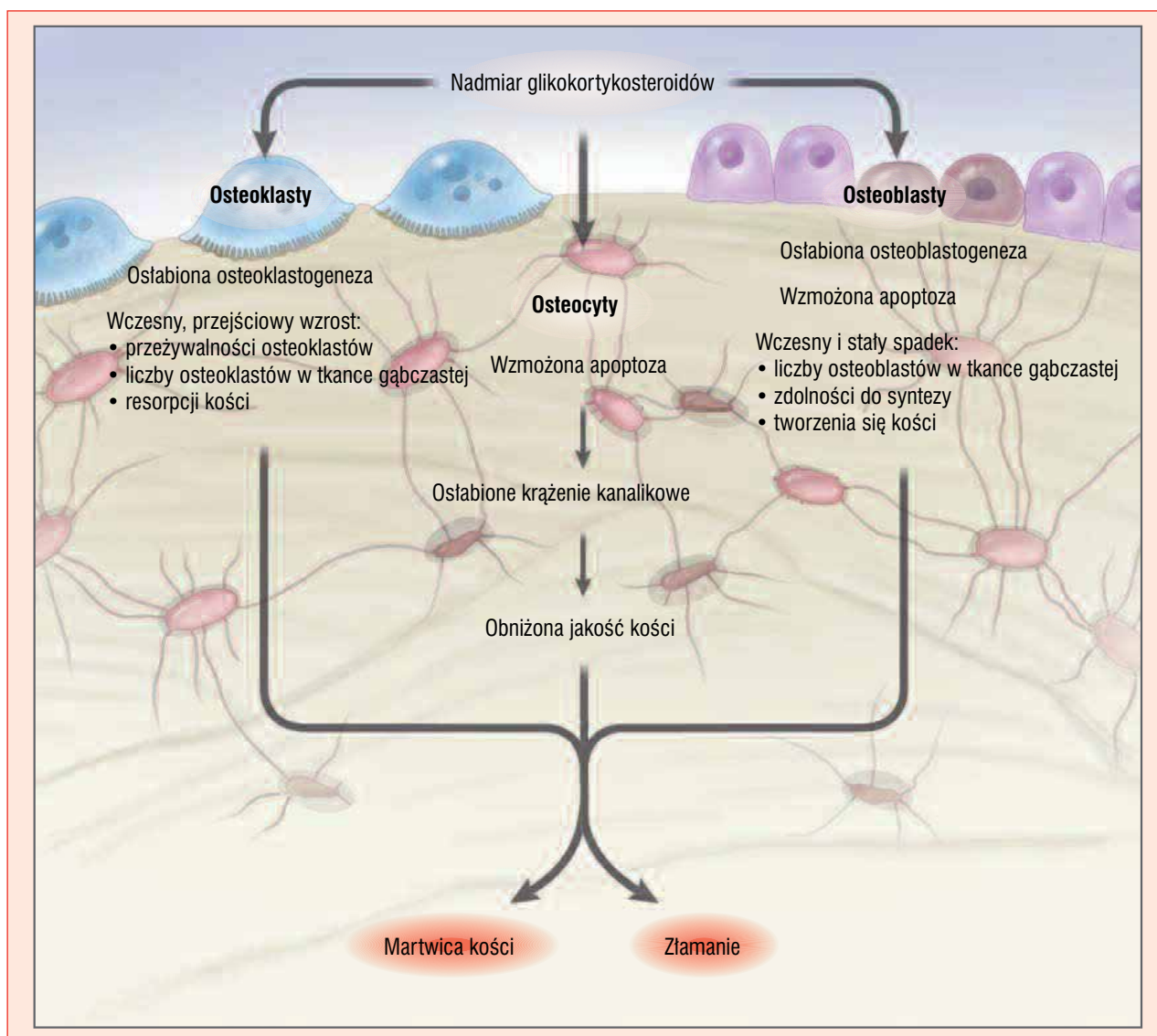
żeniem stężenia czynnika wzrostu śródbłonna, zmniejszeniem angiogenezy w układzie kostnym, ilości płynu tkankowego w obrębie kości i wytrzymałości kości.<sup>16</sup> Dlatego też indukowana przez glikokortykosteroidy apoptoza osteocytów może odpowiadać za utratę wytrzymałości kości, która poprzedza utratę ich gęstości mineralnej,<sup>17</sup> i obserwowaną niezgodność między gęstością mineralną kości a ryzykiem złamań u pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami.<sup>3,4</sup> Nadmiar glikokortykosteroidów bezpośrednio ogranicza także produkcję osteoklastów, jednak ich czas przeżycia zostaje wydłużony, osteoblastów natomiast skrócony. Dlatego też w trakcie długotrwałej terapii liczba osteoklastów zwykle utrzymuje się w granicach normy, podczas gdy liczba osteoblastów spada i procesy kościotwórcze są znacząco zredukowane.<sup>14,18</sup> Te histologiczne zjawiska w dużym stopniu kontrastują ze wzmożonym kościotwórczym i nasiloną resorpcją kości – zjawiskami typowymi dla osteo-

porozy postmenopauzalnej lub dla zwiększonej sekrecji parathormonu. Wskazuje to, że wbrew wcześniejszym hipotezom hipogonadyzm i wtórny hiperparatyroidyzm nie odgrywają głównej roli w patogenezie osteoporozy posteroidej.<sup>19-22</sup>

## Strategie i dowody naukowe

### Ocena kliniczna

Lekarze przepisujący glikokortykosteroidy powinni edukować pacjentów w kwestii możliwych działań niepożądanych i powikłań leczenia, do których należą nie tylko osteoporoza i martwica kości, ale także zaćma i jaskra, hipokaliemia, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, wzrost masy ciała, retencja płynów, podatność na wylewy podskórne, zmniejszona odporność na zakażenia, utrudniony proces gojenia ran, miopatie, niewydolność kory nadnerczy i zespół odstawienia glikokortykosteroidów.<sup>3</sup> Pacjenci przyjmujący długotrwanie glikokortyko-



**Rycina 1. Bezpośrednie efekty działania glikokortykosteroidów na komórki kości.**

Pokazano niekorzystne zmiany w szkielecie, spowodowane nadmiarem glikokortykosteroidów i prowadzące do osteoporozy i martwicy kości.

Brązowe zagęszczone komórki to apoptotyczne osteoblasty i osteocyty. Apoptotyczne osteocyty niszczą osteocytowo-jamkowato-kanalikową sieć.

steroidy powinni nosić bransoletkę z informacją o tym. Nierzadkie są procesy o błąd medyczny, spowodowane tym, że lekarz nie mógł udokumentować, że przekazał pacjentom informację o możliwych powikłaniach ze strony układu kostnego.<sup>23</sup> Powikłania te są często pomijane w rozmowach z pacjentami na temat glikokortykosteroidoterapii.<sup>13</sup>

Istotny jest pomiar wzrostu pacjenta ponieważ obniżenie wzrostu sugeruje częste złamania kręgow, co wiąże się z większym ryzykiem złamań w przyszłości. Przed włączeniem leczenia należy przeprowadzić badania laboratoryjne, które poza pomiarem stężenia glukozy, potasu i lipidów powinny obejmować oznaczenie stężenia 25-hydroksykalcysterolu, kreatyniny i wapnia. Obrót kostny po długotrwałej glikokortykosteroidoterapii jest niski, więc oznaczenia biochemicznych markerów me-

tabolizmu kości zwykle nie są przydatne.<sup>4,24-27</sup> Często zaleca się pomiar gęstości mineralnej kości i badanie morfologii kręgów lub wykonanie zdjęć przeglądowych RTG w celu oceny złamań kręgów, jednak dysproporcja między gęstością a rzeczywistym stanem tkanki kostnej w osteoporozie posteroioidowej czyni badanie densytometryczne mało czułym w wykrywaniu zwiększonego ryzyka złamań.<sup>2</sup> Badania oceniające gęstość tkanki kostnej mogą być jednak przydatne w monitorowaniu wyników leczenia. Wykorzystanie algorytmu prewencji złamań wg Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX – Fracture Risk Assessment Tool) nie jest zalecane w przypadku pacjentów z osteoporozą posteroioidową, ponieważ powoduje niedoszacowanie jej ryzyka, nie uwzględnia aktualnej i skumulowanej dawki glikokortykosteroidów oraz czasu trwania terapii. Co więcej, w algorytmie jest wy-

korzystywana gęstość mineralna kości szyjki kości udowej, podczas gdy u pacjentów z osteoporozą posteroიდową częstsze są złamania kręgow niż bliższego końca kości udowej, a uwzględnienie w nim czynników ryzyka typowych dla osteoporozы postmenopauzalnej może być nieodpowiednie w przypadku choroby wywołanej glikokortykosteroidoterapią.<sup>24</sup>

U pacjentów poddawanych glikokortykosteroidoterapii, którzy zgłaszają uporczywy ból w okolicy bioder, kolan lub barków, w szczególności towarzyszący ruchowi w stawie lub związany z tkiwością bądź ograniczonym zakresem ruchów, należy wykonać badanie metodą rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia martwicy kości.<sup>23</sup> Częstość martwicy kości wśród pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy ocenia się na 5-40%; większe dawki leków i dłuższy czas leczenia wiążą się z wyższym ryzykiem, chociaż choroba ta może wystąpić także w przypadku krótkotrwałej glikokortykosteroidoterapii z zastosowaniem dużych dawek leków, również podawanych dostawowo (typowo 40-80 mg metyloprednizolonu), i przy niewystępowaniu osteoporozы. Postulują się, że w patomechanizmie martwicy kości mogą brać udział zatory tłuszczowe, zakrzepica naczyń i apoptoza osteocytów.<sup>28,29</sup>

## Leczenie

Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia (1200 mg/24 h w dawce podzielonej) i witaminy D (800 do 2000 j./24 h), jednak nie jest to wystarczające postępowanie zapobiegające złamaniom.<sup>4,24-27</sup> Bisfosfoniany są uważane za leczenie I rzutu w osteoporozie posteroიდowej (tab. 2);<sup>4</sup> kwas alendronowy, kwas ryzedronowy i kwas zoledronowy są zaprobowane przez Food and Drug Administration (FDA) [a także European Medicines Agency (EMA) – przyp. red.] w tym wskazaniu, chociaż istnieją kontrowersje odnośnie do wielkości dawek i czasu trwania glikokortykosteroidoterapii, wymagających interwencji terapeutycznej w celu redukcji ryzyka złamań. W randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych z kontrolą placebo metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących pacjentów z różnymi chorobami podstawowymi, wykazano niezależne od wartości wyjściowych zwiększenie przez kwas alendronowy i ryzedronowy gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej, a także zmniejszenie ryzyka względnego wywołanych przez glikokortykosteroidy złamań kręgow o blisko 40%;<sup>4,27,32,33</sup> pacjenci biorący udział w tych badaniach zwykle otrzymywali 10-20 mg/24 h prednizonu lub ekwiwalent przez co najmniej rok przed rozpoczęciem badania, chociaż stosowane dawki i długość leczenia znacznie się różniły. W innym badaniu z randomizacją, obejmującym pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, nie stwierdzono przewagi kwasu zoledronowego nad ryzedronowym w aspekcie zwiększania gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.<sup>30</sup>

Kwas alendronowy ogranicza indukowaną przez glikokortykosteroidy apoptozę osteocytów,<sup>34</sup> co może mieć znaczenie w zachowaniu wytrzymałości tkanki kostnej.<sup>17</sup> Glikokortykosteroidy

działają jednak antagonistycznie w stosunku do bisfosfonianów zawierających azot w zakresie indukcji apoptozы osteoklastów i zapobieganiu resorpcji kości.<sup>35,36</sup> Być może konsekwencją tego jest obserwowana niższa skuteczność bisfosfonianów w zapobieganiu obniżaniu gęstości mineralnej kości u osób z osteoporozą posteroიდową niż z innymi formami osteoporozы. Średni procentowy wzrost gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej u pacjentów z osteoporozą posteroიდową po leczeniu kwasem alendronowym w dawce 10 mg/24 h przez 2 lata wyniósł odpowiednio 3,9% i 0,6% – znacząco mniej niż u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną (odpowiednio 7% i 3,6%) lub u mężczyzn z osteoporozą (odpowiednio 7% i 2,5%), mimo że ostatnie dwie grupy były średnio 10 lat starsze niż pacjenci z chorobą indukowaną glikokortykosteroidami.<sup>32,37,38</sup> Ponadto dowody naukowe potwierdzające zasadność stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozы indukowanej steroidami nie są tak silne jak w przypadku osteoporozы postmenopauzalnej; głównym punktem końcowym w badaniach była gęstość mineralna kości, a nie częstość złamań, czas trwania większości badań wynosił tylko 12 do 24 miesięcy i nie analizowano w nich złamań bliższego końca kości udowej.

Ograniczeniem doustnej terapii bisfosfonianami jest niedostateczne przestrzeganie planu leczenia – dobrze poznany problem, występujący także w przypadku preparatów podawanych raz na tydzień lub raz na miesiąc. Stosowanie wlewów z kwasu zoledronowego raz na rok pozwala go uniknąć i zapewnia ochronę układu kostnego. W celu zapewnienia ochrony przed złamaniami pacjentom, którzy otrzymywali długotrwałą glikokortykosteroidoterapię (np. 10 mg lub więcej prednizonu przez ponad 90 dni), dożylna terapia bisfosfonianami może przynieść większe korzyści niż terapia doustna.

Na podstawie szacunków, według których maksymalne wchłanianie kwasu alendronowego podawanego doustnie na czczo stanowi 0,7% wchłaniania tej samej dawki dożylnego kwasu zoledronowego, a jego potencjał molarny jest ok. 10-krotnie niższy, uważa się, że pacjent potrzebowałby 90 dni terapii kwasem alendronowym w dawce 70 mg na tydzień, aby uzyskać wartość odpowiadającą 5 mg kwasu zoledronowego podawanego przez 15 min.<sup>39</sup> Należy jednak dodać, że nie porównywano tych dawek z uwzględnieniem częstości złamań u pacjentów z osteoporozą posteroიდową. Ponieważ u pacjentów przerywających terapię bisfosfonianami i jednocześnie kontynuujących glikokortykosteroidoterapię obserwowano znaczącą utratę gęstości mineralnej kości, z reguły zaleca się kontynuację terapii bisfosfonianami przynajmniej tak długo, jak długo stosowane są glikokortykosteroidy.<sup>3,4,27,40</sup> Przerwy w terapii bisfosfonianami w czasie glikokortykosteroidoterapii nie są rekomendowane.

W trwającym 2 lata wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, w którym uczestniczyli pacjenci z martwicą głowy kości udowej, osoby otrzymujące kwas alendronowy w porównaniu z grupą kontrolną odczuwały zmniejszenie bólu, zmiany chorobowe rozszerzały się u nich później i rza-

Tabela 2. Leczenie osteoporozy posteroiadowej\*

Interwencja	Zalety	Wady
Bisfosfoniany Alendronian, 10 mg/24 h lub 70 mg/tydz., doustnie Ryzedronian, 5 mg/24 h lub 35 mg/tydz., doustnie	Hamowanie aktywności osteoklastów ogranicza utratę tkanki kostnej i prowadzi do zmniejszenia częstości złamań kręgow u pacjentów z osteoporozą posteroiadową; kwas alendronowy dodatkowo zapobiega indukowanej przez glikokortykosteroidy apoptozie osteocytów; wraz z zaprzestaniem glikokortykosteroidoterapii można zakończyć podawanie tych leków	Leki antyresorpcyjne nie wpływają bezpośrednio na zmniejszone tworzenie się kości, charakterystyczne dla osteoporozy posteroiadowej, nie wykazano też, żeby ich stosowanie redukowało liczbę złamań bliższego końca kości udowej; mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego; dyskomfort ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, martwica kości szczęki, zapalenie błony naczyniowej oka i w rzadkich przypadkach atypowe złamania kości udowej; bisfosfonianów należy unikać u pacjentów z klirensiem kreatyniny $\leq 30$ ml/min; pacjenci mają problem z przestąpieniem zaleceń dotyczących terapii doustnej; do zapewnienia ochrony szkieletu potrzeba więcej czasu niż w przypadku terapii dożylnych
Kwas zoledronowy 5 mg/rok dożylnie	Hamowanie aktywności osteoklastów zmniejsza utratę tkanki kostnej; w porównaniu z terapią doustną obserwuje się lepsze stosowanie się do zaleceń leczenia dożylnego i szybsze wystąpienie efektów działania leku; działania niepożądane ze strony układu pokarmowego są rzadkie	Reakcja ostrej fazy (zespół grypopodobny) może wystąpić w ciągu 2-3 dni i trwać 3 dni lub krócej, zwłaszcza po pierwszej dawce, <sup>30</sup> ale może być skutecznie leczona za pomocą paracetamolu lub ibuprofenu
Teryparatyd, 20 $\mu$ g/24 h, podawany podskórnie przez 2 lata; następnie tak długo jak prowadzona jest glikokortykosteroidoterapia, podawane są bisfosfoniany	Teryparatyd bezpośrednio przeciwdziała zwiększonej apoptozie osteoblastów i osteocytów, zmniejszaniu się liczby osteoblastów, osłabieniu procesów kościotwórczych, wytrzymałości kości, ce- chom typowym dla osteoporozy posteroiadowej, i zmniejsza ryzyko złamań kręgow	Koszty są większe niż w przypadku doustnych lub dożylnych bisfosfonianów; konieczne są codzienne iniekcje; odpowiedź na leczenie jest zmniejszona, gdy teryparatyd stosowany jest łącznie z glikokortykosteroidami w dużych dawkach; nie badano stosowania leku u pacjentów z podwyższonymi stężeniami parathormonu; działania niepożądane obejmują łagodną hiperkalcemię, ból głowy, nudności, skurcze mięśni nóg, zawroty głowy; należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącą kamicą nerkową; stężenie wapnia w osoczu powinno być kontrolowane przynajmniej co 16 h lub częściej po wstrzyknięciu, z dostosowaniem dawki wapnia, jeśli zajdzie potrzeba <sup>31</sup>
Denozumab, 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie	Denozumab jest silnym inhibitorem osteoklastów, latwym w stosowaniu; można przerwać terapię wraz z zaprzestaniem stosowania glikokortykosteroidów; można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny $\leq 30$ ml/min	Denozumab nie wpływa na zmniejszone kościotworzenie spowodowane nadmiarem glikokortykosteroidów; przed zastosowaniem leku należy wyrownąć hipokalcemię i niedobór witaminy D

\* Kwas alendronowy, kwas ryzedronowy, kwas zoledronowy zostały dopuszczone przez FDA w terapii osteoporozy posteroiadowej. W Europie w terapii osteoporozy posteroiadowej zostały zaaprobowane tylko schematy terapii doustnymi bisfosfonianami raz dziennie, kwasem zoledronowym i teryparatydem.

**Tabela 3. Wytyczne postępowania w osteoporozie indukowanej glikokortykosteroidami**

Parametr	American College of Rheumatology <sup>24</sup>	National Osteoporosis Foundation <sup>25</sup>	Royal College of Physicians of London <sup>26</sup>	Belgian Bone Club <sup>27</sup>
Dawka i czas trwania terapii glikokortykosteroidami wymagające interwencji farmakologicznej <sup>†</sup>	≥7,5 mg/24 h przez co najmniej 3 miesiące, ale u pacjentów z wyższym ryzykiem leczenie jakąkolwiek dawką i dowolnie długo	≥5 mg/24 h przez co najmniej 3 miesiące	Jakakolwiek doustna dawka leku przyjmowana przez co najmniej 3 miesiące przez pacjentów ≥65. r.ż. i z wcześniejszym złamaniem osteoporotycznym kości	≥9,3 mg/24 h przez przynajmniej 3 miesiące
Wartość progowa BMD dla rozpoczęcia leczenia, kiedy dawka i czas leczenia do niego kwalifikują	Wartość progowa jest oparta na algorytmie FRAX w połączeniu z „większą dzienną i skumulowaną dawką, stosowaniem dożylnym i malejącą BMD”	T-score -2,5, chyba że pacjent jest w grupie wysokiego ryzyka obliczonego na podstawie zmodyfikowanego algorytmu FRAX	T-score -1,5	T-score -1,0 do -1,5
Zalecane coroczne badanie BMD	Tak	Tak	Tak	Tak
Częste złamania kręgow jako uzasadnienie interwencji farmakologicznej	Tak	Tak	Tak	Tak
Suplementacja wapnia i witaminy D	1200-1500 mg wapnia/24 h i 800-1000 jednostek witaminy D/24 h dla wszystkich pacjentów <sup>‡</sup>	1200 mg wapnia/24 h i 2000 j. witaminy D/24 h dla wszystkich pacjentów <sup>‡</sup>	Tylko dla pacjentów z niską podażą wapnia (<1 g/24 h) lub niedoborem witaminy (nie zdefiniowano) <sup>‡</sup>	Dla wszystkich pacjentów
Interwencja farmakologiczna	Bisfosfoniany; teryparatyd przeznaczony tylko dla pacjentów z grupy najwyższego ryzyka złamań	Bisfosfoniany; teryparatyd przeznaczony tylko dla pacjentów z grupy najwyższego ryzyka złamań	Bisfosfoniany – leczenie I rzutu; następnie teryparatyd	Bisfosfoniany

\* BMD (*bone mineral density*) – gęstość mineralna kości, FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) – algorytm prewencji złamań.

<sup>†</sup> Dawki glikokortykosteroidów są podawane w formie ekwiwalentów dawek prednizonu.

<sup>‡</sup> Zalecana podaż wapnia odnosi się do całkowitej dziennej podaży (dieta i suplementy).

dziej konieczne było przeprowadzenie zabiegów operacyjnych.<sup>41</sup> Prospektywne obserwacyjne badanie wykazało, że u pacjentów z martwicą kości następuje trwała redukcja bólu i poprawa poruszania się w ciągu miesięcy od inicjacji terapii kwasem alendronowym.<sup>42</sup> W obu badaniach najczęstszą przyczyną martwicy kości było stosowanie glikokortykosteroidów.

Chociaż bisfosfoniany są przydatne w leczeniu martwicy bliższego końca kości udowej, ich stosowanie wiązane jest z roz-

wojem martwicy kości szczęki.<sup>43</sup> Objawem martwicy kości szczęki jest odsłonięta kość szczękowa, zmiana niegojąca się przez co najmniej 8 tygodni, która typowo pojawia się po ekstrakcji zęba lub innej inwazyjnej procedurze.<sup>43</sup> Najwięcej opisanych przypadków martwicy kości zanotowano wśród pacjentów z rakiem piersi powodującym osteolizę lub szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali często duże dawki dożylnych bisfosfonianów. U chorych z osteoporozą leczonych bisfosfonianami ryzyko

martwicy kości szczęki ocenia się na 1 na 10-100 tys. pacjentolat.<sup>43</sup> Przed przepisaniem pacjentowi tych leków należy przeprowadzić badanie jamy ustnej i zalecić konsultację dentystryczną. Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów i bisfosfonianów może nieznacznie zwiększyć ryzyko martwicy kości szczęki. Bisfosfoniany są także związane z atypowymi złamaniami podkrętarzowymi kości udowej, jednak jeśli ten związek rzeczywiście istnieje, ryzyko jest bardzo niskie (ok. 2 przypadków na 10 tys. pacjentolat).<sup>44</sup>

Alternatywą dla bisfosfonianów jest teryparatyd, rekombinowany fragment 1-34 parathormonu, który został zaaprobowany przez FDA [także EMA – przyp. red.] w leczeniu osteoporozy posteroideowej. W trwającym 18 miesięcy badaniu z randomizacją prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym teryparatyd z kwasem alendronowym u pacjentów z osteoporozą posteroideową teryparatyd zwiększał gęstość mineralną kości kręgosłupa w krótszym czasie i większym stopniu niż kwas alendronowy, a ponadto zmniejszał ryzyko złamań kręgow o 90%.<sup>45</sup> Parathormon podawany podskórnie raz dziennie zapobiega oczekiwanej nasileniu posteroideowej apoptozy osteoblastów i osteoklastów i zmniejszeniu liczby osteoblastów, procesów kościotwórczych i wytrzymałości kości.<sup>46</sup> Jednak efekt działania teryparatydu jest osłabiany przez glikokortykosteroidoterapię z zastosowaniem dużych dawek leku;<sup>47</sup> zaobserwowano słabszy wzrost gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u pacjentów przyjmujących prednizon w dawkach >15 mg/24 h w porównaniu z otrzymującymi dawki <5 mg/24 h. Dodatkowo czynniki osobnicze (np. choroba podstawowa, związana z nią utrata masy ciała, stosowane leki, upośledzona funkcja nerek i niskie poziomy insulino podobnego czynnika wzrostu I) mogą przyczynić się do obniżenia skuteczności teryparatydu u pacjentów z osteoporozą posteroideową w porównaniu z osteoporozą o innej etiologii.<sup>46</sup> Do wad terapii teryparatydem należą wysokie koszty leczenia i ryzyko łagodnej hiperkalcemii (tab. 2).<sup>31</sup>

Inną opcją terapeutyczną, która może być skuteczna, jest stosowanie denozumabu, ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciw ligandowi RANK (RANKL – *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*). Denozumab został zaaprobowany przez FDA [i EMA – przyp. red.] w prewencji złamań kręgow, pozakręgosłupowych i bliższego końca kości udowej u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną, jednak nie w leczeniu osteoporozy posteroideowej.<sup>48</sup> Podawany we wstrzyknięciach podskórnych co 6 miesięcy lek szybko zmniejsza resorpcję kości. W analizie podgrup w trwającym 12 miesięcy badaniu klinicznym z randomizacją i kontrolą placebo nad zastosowaniem denozumabu u pacjentów poddawanych terapii reumatoidalnego zapalenia stawów metotreksatem, u osób otrzymujących denozumab, prednizon ( $\leq 15$  mg/24 h) i metotreksat obserwowano podobne wzrosty gęstości mineralnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i regionu obejmującego szyjkę, krętarz większy oraz obszar międzykrętarzowy (*total hip*) jak u tych, którzy otrzymywali denozumab i metotreksat bez prednizonu, a częstość działań niepożądanych

w obu grupach była podobna.<sup>49</sup> Denozumab może mieć znaczenie w leczeniu pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, którzy mają stałe stężenie wapnia w surowicy i nie kwalifikują się do terapii bisfosfonianami lub teryparatydem ze względu na działania niepożądane, niewydolność nerek w wywiadzie, chociaż podobnie jak w przypadku innych preparatów dane dotyczące wpływu denozumabu na ryzyko złamań wymagają uzupełnienia.

W celu zmniejszenia bólu po złamaniami kręgow czasami wykonuje się werrebro- i kyfoplastykę, jednak w kontrolowanych badaniach nie wykazano wyższości tych zabiegów nad placebo. Jednocześnie są one obciążone ryzykiem wycieku cementu i zwiększenia zagrożenia dodatkowymi złamaniami u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy.<sup>50</sup>

### Zagadnienia wymagające wyjaśnienia

W celu trafnego przewidywania ryzyka złamań i ustalenia klinicznych progów interwencji terapeutycznej u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy konieczne jest zebranie większej liczby danych naukowych.<sup>2</sup> Należy stosować metody edukowania lekarzy uświadamiające jak ważne jest udzielanie porad dotyczących ryzyka złamań pacjentom otrzymującym długotrwałą glikokortykosteroidoterapię. Konieczne są dodatkowe badania aby określić minimalną dawkę glikokortykosteroidów i czas trwania terapii wymagające interwencji zapobiegającej powstawaniu złamań i aby lepiej zrozumieć w jaki sposób inne czynniki ryzyka złamań powinny być uwzględniane w decyzjach terapeutycznych. Niektórzy lekarze przepisują leki zapobiegające złamaniom praktycznie każdemu pacjentowi, który wymaga glikokortykosteroidoterapii, i zaprzestają stosowania ich tylko w przypadku jej przerwania. Tymczasem korzyści, zagrożenia i efektywność kosztów takiej strategii w porównaniu z bardziej wybiórczym podejściem do rozpoczęcia farmakoterapii nie zostały określone. Nie ma żadnych dowodów na to, że leki stosowane w zapobieganiu złamaniom są potrzebne w przypadku okazjonalnego stosowania glikokortykosteroidów w ilości zawartej w jednym opakowaniu, pojedynczej w ciągu roku, krótkotrwałej (np. 7 do 10 dni) terapii dożylniej lub doustnej (skumulowana dawka <1 g) lub terapii substytucyjnej u pacjentów z niedoczynnością przysadki, nadnerczy albo przerostem kory nadnerczy, pod warunkiem że dawki substytucyjne nie są zbyt duże.

### Zalecenia

Zalecenia American College of Rheumatology, National Osteoporosis Foundation, Royal College of Physicians i Belgium Bone Club różnią się między sobą (tab. 3).<sup>24-27</sup> Podstawą tych rekomendacji są powszechnie uznany wczesny wzrost ryzyka złamań związany ze stosowaniem glikokortykosteroidów, brak pewności co do minimalnej dawki i czasu trwania glikokortykosteroidoterapii, które nie zwiększają ryzyka, i dostępne badania pokazujące wzrost gęstości kości (i w niektórych przypadkach redukcję częstości złamań kręgow) po zastosowaniu leków antyresorpcyjnych u osób długotrwałe przyjmujących glikokortykosteroidy (najczęściej

w dawkach 10-20 mg/24 h prednizonu). Brak jednak danych o wysokim poziomie wiarygodności pozwalających dokładnie określić ryzyko złamań związanych ze stosowaniem prednizonu w dawkach mniejszych niż 5-7,5 mg/24 h lub z glikokortykosteroidów w schematach przerywanych. Nie wiadomo także, jakie jest najwłaściwsze postępowanie u osób poddawanych takiemu leczeniu.

## Wnioski i rekomendacje

Pacjentka, opisana na początku artykułu, która jest szczupłą, przyjmowała prednizon w dawce 10 mg/24 h przez 3 miesiące, a wcześniej glikokortykosteroidy w większych dawkach, jest w grupie wysokiego ryzyka rozwoju osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami. Chcąc stopniowo zredukować dawkę prednizonu należy zastosować inne, możliwe jak najskuteczniejsze leczenie przeciwastmatyczne. Analiza skuteczności leczenia powinna uwzględniać badanie gęstości mineralnej kości. Radziłbym także ocenić morfologię kręgow lub wykonać zdjęcia przeglądowe RTG w celu wykrycia złamań kręgow. Należy również odpowiednio zwiększyć podaż wapnia i witaminy D. Jeśli nie można odstawić prednizonu (lub jeśli pacjentka ma niską gęstość mineralną kości albo złamania kręgow), to ze względu na przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów, a także wiek i niskie BMI, powinno się doradzić pacjentce inne terapie w celu redukcji ryzyka złamań, np. zarejestrowane przez FDA (i EMA – przyp. red.) w tych wskazaniach bisfosfoniary (kwas alendro-

nowy, ryzedronowy i zoledronowy) i teryparatydy, które powinny być stosowane przez cały okres przyjmowania prednizonu. Ponieważ brakuje danych pochodzących z badań klinicznych, porównujących bezpośrednio ryzyko złamań związane z różnymi rodzajami terapii, wybór leku powinien być uzależniony od jego ceny, wygody stosowania i działań niepożądanych. Kwas zoledronowy i teryparatydy ze względu na szybsze działanie w porównaniu z bisfosfoniarami mogą być korzystniejsze, ale trzeba też wziąć pod uwagę wyższą cenę tych leków i – w przypadku teryparatydy – konieczność wykonywania codziennych wstrzyknięć.

Doktor Weinstein zgłasza posiadanie patentu na modele *in vitro* i *in vivo* związków chemicznych wykorzystywanych do badań przesiewowych w celu zapobiegania osteoporozie posteroideowej. Nie zgłoszono innych możliwych konfliktów interesów dotyczących tego artykułu.

Pełna treść pisemnych deklaracji przekazanych przez autora jest dostępna wraz z pełnym tekstem artykułu pod adresem NEJM.org

Składam podziękowania doktorom Stavrosowi C. Manolagasowi, Charlesowi A. O'Brienowi i Robertowi L. Jilce za pomocne rozmowy. Dr Pauli J. Anderson (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences) dziękuję za pomoc przy opisie przypadku, a doktorom Paulowi D. Millerowi, Nelsonowi B. Wattsowi, Robertowi A. Adlerowi i Henry G. Bone'owi za przejrzanie wcześniejszej wersji tekstu.

From The New England Journal of Medicine 2011;365:62-70. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Adres do korespondencji: Dr. Weinstein, Division of Endocrinology and Metabolism, University of Arkansas for Medical Sciences, 4301 W. Markham St., Slot 587, Little Rock, AR 72205-7199, USA, e-mail: weinsteinroberts@uams.edu.

### Piśmiennictwo:

1. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
2. Angeli A, Guglielmi G, D'Avolio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
3. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Rosen C, ed. *The ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: ASBMR, 2008:267-72.
4. Adler RA, Curtis JR, Saag K, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. *Osteoporosis*. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego, CA: Elsevier-Academic Press, 2008:1135-66.
5. LoCasio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
6. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
7. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323-8.
8. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1671-7.
9. Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, et al. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1997;61:377-81.
10. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5804-10.
11. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, et al. Osteoblastic 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002;17:979-86.
12. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-8.
13. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005;52:2485-94.
14. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
15. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
16. Weinstein RS, Wan C, Liu Q, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell* 2010;9:147-61.
17. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
18. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147:5592-9.
19. Weinstein RS, Jia D, Powers CC, et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology* 2004;145:1980-7.
20. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, et al. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:801-6.
21. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1779-84.
22. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a reexamination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033-41.
23. Mankin HF. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;326:1473-9.
24. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
25. National osteoporosis foundation's clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2009.
26. Bone and Tooth Society of Great Britain. Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. London: Royal College of Physicians, 2003.
27. Devogelaer J-P, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006;17:8-19.
28. Calder JDF, Buttery L, Revell PA, et al. Apoptosis – a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:1209-13.



29. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2907-12.
30. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
31. Miller PD. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:12-6.
32. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
33. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
34. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74.
35. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009;360:53-62.
36. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.
37. Liberman UA, Weiss SR, Bröl J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
38. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
39. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego, CA: Academic Press, 2000:42.
40. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1102-8.
41. Lai K-A, Shen W-J, Yang C-Y, et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis: a randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2155-9.
42. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: followup to eight years. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:1013-8.
43. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
44. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
45. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
46. Weinstein RS, Jilka RJ, Roberson PK, et al. Intermittent parathyroid hormone administration counteracts the adverse effects of glucocorticoids on osteoblast and osteocyte viability, bone formation, and strength in mice. *Endocrinology* 2010;151:2641-9.
47. Devogelaer J-P, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2010;37:141-8.
48. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65. [Erratum, *N Engl J Med* 2009;361:1914.]
49. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872-5.
50. Syed MI, Patel NA, Jan S, et al. Symptomatic refractures after vertebroplasty in patients with steroid-induced osteoporosis. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1938-43.



### Komentarz:

lek. Przemysław Borowy<sup>1</sup>

dr hab. med. Edward Czerwiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krakowskie Centrum Medyczne, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Chorób Kości i Stawów Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

**O**steoporoza indukowana glikokortykosteroidami to najczęstsza postać osteoporozy wtórnej. W Polsce glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w terapii chorób reumatycznych, alergicznych i autoimmunologicznych, ponieważ są lekami tanimi, szybko działającymi i często niezastąpionymi. Szacuje się, że przyjmuje je ok. 1% pacjentów.<sup>1</sup> Coraz więcej wiemy o ich działaniach niepożądanych, czego wyrazem jest prezentowany artykuł. Coraz lepsze zrozumienie sposobu działania tych leków na kości pozwoli zaplanować terapię zapobiegającą działaniom niepożądanym.

Po pierwsze, glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko złamania szybko, bo już w pierwszych 3 miesiącach stosowania, zanim ich wpływ na kości jest widoczny w jakimkolwiek badaniu obrazowym. Powinniśmy więc już na etapie ich wdrażania planować profilaktykę, bo wynik badania densytometrycznego metodą rentgenowskiej absorpcjometrii podwójnej energii (DEXA – *dual-energy X-ray absorptiometry*) może pozostać prawidłowy nawet przez 6 miesięcy. Bierne oczekiwanie na spadek gęstości mineralnej kości w tym badaniu może doprowadzić do złamania. Przydatne tu będą algorytmy zaproponowane w konsensusach czterech towarzystw naukowych: American College of Rheumatology, National Osteoporosis Foundation, Royal College of Physicians of London, Belgian Bone Club (tab. 3). Dla lekarza praktyka istotne będą ich wspólne elementy:

- wdrożenie terapii zawsze w chwili pojawienia się złamania lub po jego udokumentowaniu w przeszłości
- prowadzenie terapii przez czas równy stosowaniu glikokortykosteroidów
- obowiązkowa suplementacja wapnia i witaminy D
- zlecane coroczne badanie densytometryczne metodą DEXA
- stosowanie bisfosfonianów jako leków I rzutu
- stosowanie teryparatydu tylko u osób z grupy wysokiego ryzyka złamania lub z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów.

Suplementacja wapnia i witaminy D ma podstawowe znaczenie ze względu na powszechne ich niedobory, niezależnie od choroby podstawowej, wieku i płci. Szacuje się, że dotyczy ona od 50-80% populacji Europy.<sup>2</sup> Przed wdrożeniem leczenia należy oznaczyć 25(OH)D.<sup>3</sup> Dawki wapnia, a tym

bardziej witaminy D, powinny być większe niż w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wybierając sposób suplementacji i dawki, należy uwzględnić patofizjologię choroby podstawowej (np. upośledzenie wchłaniania w nieswoistych zapaleniach jelit, defekt metabolizmu witaminy D w autoimmunologicznych chorobach skóry, wątroby czy nerek).

Dla wszystkich lekarzy praktyków najbardziej kontrowersyjny jest moment rozpoczynania leczenia farmakologicznego. Badania kliniczne dowiodły, że bisfosfoniany są skuteczne w przypadku udokumentowanej resorpcji  $<-2,0$  wg T-score. W osteoporozie posteroïdowej ich skuteczność wykazano już przy T-score  $<-1,0$ , co znalazło się w zaleceniach Belgian Bone Club. Rozpoczynanie leczenia na podstawie ryzyka obliczonego za pomocą algorytmu FRAX, proponowane w zaleceniach American College of Rheumatology, budzi wiele wątpliwości. W artykule autorzy słusznie podkreślają, że FRAX nie doszacowuje ryzyka złamania, ale w najnowszym opracowaniu wykazano, że dotyczy to dawek prednizonu  $>7,5$  mg.<sup>4</sup> Przy dawkach  $<2,5$  mg ryzyko złamania wyliczone na podstawie algorytmu FRAX jest zawyżone.<sup>4</sup> Trudno nie zgodzić się z autorami, że algorytm FRAX nie powinien być zalecany w przypadku osteoporozy posteroïdowej, ponieważ nie uwzględnia dawki aktualnej, skumulowanej, czasu leczenia oraz odrębności mechanizmów menopauzy i działania glikokortykosteroidów. Według nas na podstawie ryzyka wyliczonego za pomocą FRAX nie można definiować progę rozpoczęcia terapii. Wydaje się jednak, że można traktować ten algorytm jako narzędzie oceny współistniejących czynników ryzyka, które nakładają się na te zależne od glikokortykosteroidoterapii. Z tego powodu sugerujemy, by terapię rozpocząć w zależności od 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania i wartości T-score.<sup>5</sup>

Warto podkreślić, że nie ma bezpiecznych dawek glikokortykosteroidów, jeśli chodzi o wywoływanie osteoporozy. Przedstawione w publikacji dane o ryzyku związanym z przyjmowaniem wżewnych preparatów są lakoniczne. To wprowadza nieco zamieszania i wymaga komentarza. Większość danych i opinii ekspertów sugeruje wzrost ryzyka złamania w przypadku stosowania beklometazonu w dawce  $>800$   $\mu$ g/24 h lub innych glikokortykosteroidów w dawkach równoważnych.<sup>4</sup> Nie ma jednak uznanych sposobów przeciwdziałania temu ryzyku.

Autorzy opisując patomechanizm i bardzo dokładnie definiując czynniki ryzyka osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami, pominięli wpływ tych leków na układ RANK/ligand RANK. Glikokortykosteroidy powodują wzrost ekspresji RANKL i zmniejszenie stężenia osteoprotegeryny, co może zwiększać resorpcję indukowaną działaniem osteoklastów. Daje to podstawę do wykorzystania denozumabu w terapii, jednak dane kliniczne są niewystarczające, by go stosować.<sup>6</sup> Pozytywne doniesienie dotyczy również ranelinianu strontu, który zwiększa gęstość mineralną kości u pacjentów leczonych glikokorty-

kosteroidami. Opisano je tylko w jednym badaniu klinicznym.<sup>7</sup> Z leków zarejestrowanych w Polsce najczęściej wykorzystuje się kwas alendronowy i kwas ryzedronowy – przede wszystkim ze względu na cenę. Jednorazowy wlew kwasu zoledronowego jest obiecującą opcją terapeutyczną, która ze względu na słabsze stosowanie się do zaleceń lekarskich w przypadku dawek doustnych może być skuteczniejsza i bezpieczniejsza. Mało jest danych mówiących o skuteczności kwasu ibandronowego w leczeniu osteoporozy posteroïdowej. W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych na małej grupie pacjentów z toczniem układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, polimialgią reumatyczną lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc udowodniono wzrost gęstości mineralnej kości, ale bez znamiennej redukcji ryzyka złamania, dlatego kwas ibandronowy w żadnej postaci nie jest rekomendowany do takiej terapii.<sup>8,9</sup>

Dysponujemy lekami, które mają udowodnioną skuteczność i mimo wielu ograniczeń powinny być powszechniej stosowane. Niestety, według danych brytyjskich leczy się nie więcej niż 1,8% osób wymagających terapii.<sup>10</sup> Artykuł porządkuje aktualną wiedzę na temat osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami, lecz specjaliści nie znajdują w nim odpowiedzi na pytania, jak postępować u chorych stosujących okresowo duże dawki dożylne tych leków (np. pulsy metyloprednizolonu w dawce 1000 mg/24 h), co robić u chorych w przeszłości leczonych glikokortykosteroidami, jaką terapię zastosować u młodych kobiet mogących zająć w ciąży, czy leczyć pacjentów przyjmujących przez 1-3 miesiące doustne glikokortykosteroidy, itp. Niewątpliwie nasze działania powinny być wszechstronne – należy brać pod uwagę różnorodny wpływ glikokortykosteroidów na kość, zmniejszenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym przy zwiększonej kalciurii oraz miopatię posteroïdową.

#### Piśmiennictwo:

1. Foltyn W, Kos-Kudła B, Marek B, et al. Osteoporoza posteroïdowa. Endokrynologia Polska T58; 2/2007 ISSN 0423.104X
2. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – A.D. 2009. Wiadomości Lekarskie 2009, LXII,3:204-207.
3. Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Management Update. Curr Osteoporos Rep 2010;8:10-14.
4. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Glucocorticoids: The Impact of the Use of Glucocorticoids on the Estimate by FRAX of the 10 Year Risk of Fracture. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health 2011;14(3):212e219.
5. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. Medycyna Praktyczna: Reumatologia. Wyd. Spec. 2011/01.
6. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis 2009 Sep 6 [Epub ahead of print].
7. Ringe JD. Strontium ranelate: an effective solution for diverse fracture risks. Osteoporos Int 2010;21(Suppl2):S431-S436.
8. Ringe JD, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. Osteoporos Int 2003;14:801-807.
9. Edmund KL, et al. Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. Arthritis Research & Therapy 2010;12:R198.
10. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15:993-1000.