

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

⁴Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

⁵Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Andrije Štampara 42 ♦ 35000 Slavonski Brod

PREPORUKE HRVATSKOG REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU, DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE

RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY FOR PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Božidar Ćurković¹ ♦ Simeon Grazio² ♦ Đurđica Babić-Naglić¹
Branimir Anić³ ♦ Tonko Vlák⁴ ♦ Marino Hanih⁵

Sažetak

Osteoporoza je bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom i poremećenom mikroarhitekturom što za posljedicu ima krhkost kostiju i povećani rizik za nastanak prijeloma. Prevencija osteoporoze i nastanka osteoporotičnih prijeloma uključuje adekvatan unos kalcija i vitamina D, primjerenu fizičku aktivnost i izbjegavanje rizičnih čimbenika na koje se može utjecati. U dijagnostici osteoporoze dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (DXA) ili denzitometrija skeleta je i dalje zlatni standard. U liječenju osteoporoze nefarmakološ-

ki postupci su integralni dio liječenja. Bisfosfonati koji sadrže dušik u tjednom ili rjeđem doziranju su lijekovi prvog izbora i standardna terapija osteoporoze. Općenito, podjednako su djelotvorni na smanjenje rizika za nastanak vertebralnih prijeloma, a mogu se razlikovati u prevenciji nevertebralnih prijeloma i prijeloma kuka te prijeloma u osteoporozi uzrokovanom glukokortikoidima. Ispred Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a iznosimo preporuke za prevenciju, dijagnozu i liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

Ključne riječi

postmenopauzalna osteoporoza, prevencija, dijagnostika, liječenje

Summary

Osteoporosis is a disease characterized by loss of bone mass and the structural deterioration of bone tissue leading to increased bone fragility and fractures. Preventive measures for osteoporosis and osteoporotic fractures include adequate calcium and vitamin D intake, adequate physical activity and reduction of the risk factors can be influenced. Currently, measurement of bone mineral density using dual energy x-ray absorp-

tiometry (DXA) is still the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. Non-pharmacological therapy is the integral part of the management of osteoporosis. Nitrogen-containing bisphosphonates in weekly or more prolonged (monthly) dosing intervals are now the first-line osteoporosis therapy. Oral bisphosphonates show, generally, similar efficacy on vertebral fractures risk reduction. There, might be some differences among

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

bisphosphonates, regarding risk reduction of non-vertebral, hip and glucocorticoid related fractures. On behalf of Croatian Society of Rheumatology of Croatian

Medical Association we propose recommendations for the prevention, diagnosis and management of postmenopausal osteoporosis.

Key words

postmenopausal osteoporosis, prevention, diagnostics, treatment

Uvod

Osteoporoza je bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom i poremećenom mikroarhitekturom što za posljedicu ima krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Prevalencija osteoporoze u žena u

postmenopauzi je oko 20 % (1). Najvažnija posljedica osteoporoze su prijelomi. U Hrvatskoj se procjenjuje da oko 90000 muškaraca i 77000 žena starijih od 50 godina imaju vertebralni prijelom (2).

Prevenција

U prevenciji osteoporoze odgovarajući unos kalcija i vitamina D, izbjegavanje rizičnih čimbenika (alkohol, pušenje) te primjerena fizička aktivnost su elementi koji mogu povoljno utjecati na koštanu masu. Primjeren unos Ca iznosi između 500-1500 mg, a vitamina D3 800 IU. Kalcij je najbolje unositi hranom. Vitamin D3 povoljno utječe na neuromuskularne performanse, prevenciju padova, i posljedično na pojavnost nevertebralnih prijeloma (3,4,5). Fizička aktivnost je bitan element u prevenciji osteoporoze i prijeloma iako još nema konsenzusa o tipu vježbi, frekvenciji, in-

tenzitetu i trajanju (6,7,8,9,10). Epidemiološke studije, ipak, konzistentno ukazuju na manje prijeloma kuka u aktivnih žena bez obzira je li to rezultat direktnog djelovanja na kost ili poboljšanja koordinacije, balansa i mišićne snage što prevenira padove i/ili minimizira traumu pri padu (11,12). U načelu, preporučuju se dinamičke antigravitacijske vježbe, vježbe kojima se korigira postura i snaže ekstenzori kralježnice, vježbe balansa i vježbe pelvitrohanterne muskulature, a šetnja bi trebala biti ispekidana kratkim intervalima (npr. 1-2 minute) žustrog hoda.

Čimbenici rizika za osteoporotične prijelome

Čimbenici rizika za osteoporotične prijelome trebaju se promatrati neovisno od dijagnoze osteoporoze. Oni uključuju (1): stariju životnu dob; anamnezu prijeloma na slabu traumu; anamnezu prijeloma kuka u obitelji; uzimanje glukokortikoida (GK); udružene bolesti kao npr. reumatoidni artritis (RA); pušenje; prekomjerno konzumiranje alkohola; niski indeks tjelesne mase (BMI - od engl. body mass index, $<19 \text{ kg/m}^2$).

Rizični čimbenici za nastanak nevertebralnih prijeloma nedavno su izdvojeni od skupine autora (13): prevalentna nevertebralna fraktura; broj prevalentnih vertebralnih fraktura; niska vrijednost T-scorea u području kuka; niska serumska razina vitamina D3; starija životna dob; viša tjelesna visina.

Dijagnostika

Klinička obrada

Anamneza, obiteljska anamneza, mjerenje visine i težine, ciljani klinički pregled sustava za kretanje (postura, funkcija, procjena balansa i koordinacije), evaluacija gore navedenih čimbenika rizika i broja padova u zadnjih 12 mjeseci kao najvažnijeg pojedinačnog čimbenika za nastanak poglavito nevertebralnih prijeloma.

Dvoenergetska fotonska apsorpciometrija (DXA) je i dalje zlatni standard za procjenu rizika nastanka fraktura.

Kako je racionalno da se strategija liječenja temelji na procjeni 10-godišnjeg rizika značajnog osteoporotskog prijeloma (klinički prijelom kralježka, kuk, podlaktica ili humerus), nedavno je napravljen algoritam koji integrira težinu pojedinog kliničkog rizičnog čimbenika za frakturu s ili bez informacije o vrijednosti nalaza denzitometrije. Algoritam uključuje podatke o sljedećem: dob, spol, tjelesna težina, tjelesna visina, prethodni prijelom, prijelom kuka u roditelja, pušenje (sada), uzimanje glukokortikoida, reumatoidni artritis, sekundarna osteoporoza, konzumiranje alkohola više od 3 jedinice/dan i BMD vrijednost u području vrata femura. Dostupan je putem interneta (www.shef.ac.uk/FRAX) i nakon upisa podataka odmah se može dobiti izračun 10-godišnjeg rizika za prijelom kuka i za drugi značajni prijelom (14).

Prema novim europskim smjernicama za dijagnozu i liječenje osteoporoze vrijednosti denzitometrije skeleta u području femura su ključne u stupnjevanju kako slijedi: 1. Normalni nalaz: vrijednost BMD je viša od 1 standardne devijacije ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju ($T \text{ score} \geq -1SD$); 2. Osteopenija: vrijednost BMD je viša od 1 standardne devijacije ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju ali manja od 2,5 SD ($T \text{ score} < -1SD$ i $> -2,5SD$); 3. Osteoporoza: vrijednost BMD je 2,5 SD ili više ispod vrijednosti za mladu zdra-

vu populaciju (T score $\leq -2,5$ SD); 4. Teška osteoporoza: vrijednost BMD je 2,5 SD ili više ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju uz prisustvo jedne ili više niskoenergetskih fraktura (15).

Kako ima relativno nisku senzitivnost denzitometriju skeleta nije opravdano koristiti kao metodu probira u općoj populaciji. Racionalno ju je učiniti u bolesnika s povišenim rizikom za frakture te da će taj nalaz utjecati na odluku o liječenju. Preporuka je da ju se učini u svih žena starijih od 65 godina, u žena mlađih od 65 godina s prijelomom na slabu traumu ili dva čimbenika rizika (napr. rana menopauza, obiteljska anamneza prijeloma), u bolesnica s reumatoidnim artritisom i sistemskom terapijom glukokortikoidima (GK) duže od

Indikacije za farmakološko liječenje

Važno je napomenuti da se dijagnostički kriteriji razlikuju od intervencijskih kriterija, jer rizik za frakture značajno varira među populacijama, a na odluku o terapiji utječu brojni klinički i drugi čimbenici rizika, kao i farmakoekonomski aspekti, primarno odnos troškova i učinka.

U skladu s novim europskim smjernicama farmakološko liječenje bi trebalo razmotriti u sljedećim situacijama (15): prethodni prijelom na slabu traumu; dob ≥ 65 godina i postojanje rizičnih čimbenika; dob < 65 godina + sekundarni uzroci osteoporoze, pušenje cigareta ili unos alkohola više od 3 jedinice dnevno, ako je T-score $\leq -2,5$ SD; dob < 65 godina + terapija glukokorti-

Liječenje

Nefarmakološki postupci su integralni dio liječenja osteoporoze a odnose se na edukaciju bolesnika, primjerenu prehranu i fizičku aktivnost.

Primjena lijekova u terapiji osteoporoze ima za cilj redukciju vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

Lijekovi prvog izbora

Bisfosfonati u tjednom ili rjeđem doziranju su lijekovi prvog izbora i standardna terapija osteoporoze. Općenito, podjednako su djelotvorni (oko 50 %) na smanjenje rizika za nastanak vertebralnih fraktura, a mogu se razlikovati u prevenciji nevertebralnih prijeloma i prijeloma kuka te prijeloma u osteoporozi uzrokovanog glukokortikoidima.

Alendronat je najviše i najduže ispitivan u prevenciji i liječenju osteoporoze. Tjedna primjena alendronata 70 mg tjedno (Fosamax-T[®]) danas se zamjenjuje s alendronatom (70 mg tjedno) u kombinaciji s kolekalciferolom (2800 IU) (Fosavance[®]), osim u bolesnika s oštećenjem bubrega u kojih se umjesto kolekalciferola propisuje aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol. Alendronat smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kao i rizik za nastanak prijeloma u bolesnika na GK terapiji (16,17,18).

Risedronat u tjednoj dozi od 35 mg (Actonel[®]) smanjuje rizik za vertebralne i nevertebralne prijelome

tri mjeseca. Za probir bolesnika može biti korisna UZV dijagnostika.

Rtg Th-L-S kralježnice (AP i LL) obvezno je učiniti ako se denzitometrijom nađe osteoporoza jer asimptomatski prijelomi kralježaka i degenerativne promjene mogu utjecati na nalaz denzitometrije s jedne strane, a s druge strane u žena s propisanom anti-resorptivnom terapijom imati ćemo bazalne kvalitativne i kvantitativne podatke (morfometrija). Jednako, imedijatnu, radiološku obradu treba učiniti u žena starijih od 60 godina s anamnezom naglo nastale boli u leđima.

Osnovne laboratorijske pretrage su: SE, KKS, Ca, P, AF, elektroforeza serumskih bjelancevina, a mogu se individualno proširiti u slučaju kliničke indikacije.

koidima (GK) peroralno ≥ 5 mg duže od 3 mjeseca ako je T-score $\leq -2,0$ SD; dob < 65 godina + obiteljska anamneza prijeloma kuka ako je T-score $\leq -1,0$ SD.

Dakle, algoritam liječenja predviđa liječenje za osobe s prethodnim prijelomom na malu traumu, a bez potrebe za nalazom denzitometrije, jer je prevalentni prijelom vrlo snažan čimbenik rizika za nove frakture i uglavnom je neovisan o BMD-u. Liječenje se, također, predviđa za bolesnike dobi 65 godina i više uz postojanje čimbenika rizika dok je za osobe mlađe od 65 godina potrebna stratifikacija prema nalazu BMD-a i drugim značajnim čimbenicima rizika za frakture (15).

kao i prijelome u bolesnika na GK terapiji (18,19). Risedronat pokazuje brz učinak na redukciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (20).

Ibandronat u mjesečnom doziranju od 150 mg (Bonviva[®]) ili intravenski 3 mg svaka 3 mjeseca smanjuje rizik za nastanak vertebralnih prijeloma a nevertebralnih prijeloma u podskupini bolesnica s 1 ili više prevalentnih prijeloma kralježnice i T-score-om na vratu femura lošijim od -3 SD (21,22,23).

Navedeni bisfosfonati imaju kontinuiran i dugotrajan učinak, podjednako se dobro podnose uz moguće razlike risedronata i alendronata u rizičnih bolesnika, iako to direktna usporedna studija ova dva lijeka u tjednom doziranju nije pokazala (24) te malo povišen rizik za blage i kratkotrajne simptome slične prehladi i to češće kod parenteralnog načina primjene ibandronata.

Lijekovi drugog izbora

Raloksifen (selektivni modulator estrogenih receptora) u dnevnoj dozi od 60 mg (Evista[®]) prevenira rizik nastanka vertebralnih fraktura (25). Indiciran je u žena koje ne mogu uzimati bisfosfonate ili u žena s povećanim rizikom za karcinom dojke. Povećan je rizik za flebotrombozu i osjećaj valova vrućine.

Stroncijev ranelat u dnevnoj dozi 2 grama (Osseor®) prevenira rizik vertebralnih prijeloma a nevertebralnih prijeloma u podskupini bolesnica (≥74 godine s T score-om na vratu femura ≤ -3) (26,27). Uz gastrointestinalne nuspojave može imati trombotičke nuspojave i nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava. Europska medicinska agencija - EMEA (European Medicines Agency) je upozorila na mogućnost nastanka "DRESS" sindroma, vitalno ugrožavajućeg sindroma (osip, eozinofilija i sistemski simptomi) u ranoj fazi (3-6 tjedana) liječenja stroncijevim ranelatom s osipom, temperaturom, limfadenopatijom, leukocitozom i štetnim učincima na jetru bubrege i pluća.

Kalcitonin i.m., s.c. ili kao nazalni spray (Miacalcic 200 IU®) smanjuje incidenciju vertebralnih prijeloma (28). Indiciran je nakon svježeg vertebralnog prijeloma kao analgetik u prvih 2-3 mjeseca. Može izazvati crvenilo lica, mučninu ili iritaciju sluznice nosa.

Zaključak

Primjeren unos Ca i vitamina D3, primjerena fizička aktivnost i farmakološka terapija u kojoj su bisfosfonati u tjednom ili rjeđem doziranju lijekovi prvog izbora imaju pozitivne učinke na smanjenje rizika nastanka vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Uspješnost te-

Teriparatid (Forteo®) u dnevnoj dozi od 20 µg s.c. prevenira vertebralne prijelome i nevertebralne prijelome (slabija čvrstoća dokaza za prijelom kuka), a indiciran je u teškoj osteoporozi nakon 2 ili više prijeloma (29). Liječenje se provodi do 18 mjeseci. Nije definiran učinak na kortikalnu kost. Može dovesti do vrtoglavice, dispneje, urtikarije, kao i lokalnih kožnih reakcija na mjestu uboda.

Značajna sastavnica liječenja svih bolesti, a poglavito kronične i asimptomatske bolesti kao što je osteoporoza je adherencija bolesnika liječenju. Slaba adherencija je povezana sa smanjenim povišenjem vrijednosti BMD-a ili promjene biljega koštane pregradnje u odnosu na očekivane, što za posljedicu ima povišenje rizika za frakture (30). Stoga je potrebno nastojati poboljšati adherenciju liječenju gdje, uz učestalost doziranja, najvažniju ulogu imaju dobra komunikacija bolesnik-liječnik i monitiranje bolesnika.

rapije prati se denzitometrijom skeleta najranije nakon 1,5-2 godine, u bolesnika s visokim rizikom za frakture i češće, a iz posebnih razloga može se periodično pratiti radiološka progresija (kralježnica), te biljezi koštane pregradnje (nakon 3-6 mjeseci primjene).

Literatura

1. Kanis J, Borgstrom F, De Lart C. i sur. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* 2005; 16:581-589.
2. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:42-47.
3. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:903-906.
4. Bischoff HA, Stakelin HB, Dick W. i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2003; 18: 343-351.
5. Larsen ER, Masekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Min Res* 2004; 19:370-378.
6. Drinkwater BL. Weight-bearing exercise and bone mass. *Phys Med Rehabil Clinics NA* 1995; 6:567-578.
7. Gleeson PB, Protas EJ, LeBlanc A. i sur. Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1990; 5:153.
8. Rockwell JC, Sorensen AM, Baker S. i sur. Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 988-993.
9. Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9:201.
10. Bonaiuto D, Shea B, Iovine R. i sur. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD000333.
11. Cooper C, Barker DJP, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *Br Med J* 1988; 297:1443.
12. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK. i sur. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World Study. *Epidemiology* 1991; 2:16.
13. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in post-menopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2006.064071.
14. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19:385-397.
15. Kanis JA, Burlet N, Cooper C. i sur. u ime European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19:399-428.
16. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. i sur. (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendrona-

te in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.

17. Black DM, Cummings SR, Karpf JA. i sur. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.

18. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. ACR Ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.

19. Harris ST, Watts NB, Genat HK. i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.

20. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34.

21. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C. i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2004;19:1241-1249.

22. Reginster JY, Adami S, Lakatos P. i sur. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-661.

23. Eisman JA, Civitelli R, Adami S. i sur. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.

24. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL. i sur. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Min Res* 2005;20:141-151.

25. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD. i sur. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-3617.

26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.

27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2816-2822.

28. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K. i sur. (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-276.

29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.

30. Reginster JY, Rabenda V. Adherence to anti-osteoporotic treatment: does it really matter? *Future Rheumatol* 2006;1:37-40.