

Farmakološko liječenje postmenopauzalne osteoporoze: smjernice vs. svakodnevna klinička praksa?

Pharmacological Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Guidelines vs. Daily Clinical Practice?

MIRSALA SOLAK

Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK Farmakološko liječenje osteoporoze indicirano je kod pacijenata visokog rizika za prijelom kosti kod kojih su isključeni sekundarni uzroci osteoporoze i koji nemaju kontraindikacije za primjenu terapije. Danas su nam na raspolaganju: četiri bisfosfonata (alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronatna kiselina), humano monoklonalno antitijelo na RANK ligand (denosumab; engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B*), analog paratiroidnog hormona (PTH, teriparatid) i selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM, raloksifen i bazedoksifen), te dva nova anabolika: analog PTH-sličnog proteina (abaloparatid) i humanizirano monoklonalno antitijelo na sklerostin (romosozumab). Abaloparatid i romosozumab još nisu dostupni u Hrvatskoj, a zoledronatna kiselina nije registrirana za liječenje osteoporoze, no koristi se u svakodnevnoj kliničkoj praksi za ovu indikaciju. Placebo-kontrolirana istraživanja pokazala su kako se farmakološkim liječenjem rizik za vertebralni prijelom može smanjiti za 30 – 70 %, za prijelom kuka do 50 %, a za ne-vertebralni za 15 – 35 %. U pacijenata visokog rizika za prijelom kao inicijalna farmakoterapija savjetuje se antiresorptivna terapija, dok se u onih s teškom osteoporozom i vrlo visokim rizikom za prijelom kao inicijalna terapija savjetuju anabolici. Hormonska terapija (estrogen i kombinacija estrogen/progestin) može se koristiti kod žena s postmenopauzalnom osteoporozom koje imaju perzistentne menopauzalne simptome i ne toleriraju drugu dostupnu terapiju za osteoporozu, uzevši u obzir potencijalne kontraindikacije i rizike. U odabiru optimalne terapije potrebno je u obzir uzeti individualni rizik za prijelom kod svakog pacijenta, te učinkovitost, cijenu, jednostavnost primjene i potencijalne nuspojave pojedinog lijeka.

KLJUČNE RIJEČI: osteoporozna, farmakoterapija, liječenje, antiresorptivna terapija, anabolici

SUMMARY Pharmacological treatment of osteoporosis is indicated in patients with a high risk of fracture, in whom secondary causes have been excluded, and who have no contraindications for therapy. Currently we have at our disposal: four bisphosphonates (alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronic acid), human monoclonal antibody to RANK ligand (denosumab), parathyroid hormone analogue (teriparatide), selective estrogen receptor modulators (raloxifene and bazedoxifene), and two new anabolics: a PTH-like protein analog (abaloparatide) and a humanized monoclonal antibody to sclerostin (romosozumab). Abaloparatide and romosozumab are not yet available in Croatia, and zoledronic acid is not registered for the treatment of osteoporosis, however it is used in daily clinical practice for this indication. Placebo-controlled studies have shown that with treatment the risk for vertebral fracture can be reduced by 30 - 70%, the risk for hip fracture by up to 50%, and for non-vertebral fractures by 15 - 35%. Antiresorptive treatment is recommended as initial therapy for patients with a high risk of fracture, while anabolics are recommended as initial therapy for severe osteoporosis and a very high risk of fracture. Hormonal therapy (estrogen and estrogen/progestin combination) can be used in women with postmenopausal osteoporosis who have persistent menopausal symptoms and can't tolerate other available treatment for osteoporosis, taking into account potential contraindications and risks. When choosing the optimal treatment we have to consider the individual risk for fracture in each patient, as well as the effectiveness, price, route of administration and potential side effects of pharmacotherapy.

KEY WORDS: osteoporosis, pharmacotherapy, treatment, antiresorptive treatment, anabolics



Terapijske mogućnosti – gdje smo danas?

Farmakološko liječenje osteoporoze indicirano je kod pacijenata visokog rizika za prijelom, kod kojih su isključeni sekundarni uzroci osteoporoze i koji nemaju kontraindikacije za primjenu terapije. Proteklih 30-ak godina svjedoci smo značajnih otkrića koja su unaprijedila naše znanje o patofiziologiji osteoporoze te omogućila razvoj novih lijekova. U 80-im godinama prošlog stoljeća liječnik je pacijentici s postmenopauzalnom osteoporozom mogao ponuditi hormonsko nadomjesno liječenje estrogenom s ili bez gestagena i eventualno kalcitonin, uz preparate kalcija i vitamin D. Danas su nam na raspolaganju: četiri bisfosfonata (alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronatna kiselina), huma-

ziologiji osteoporoze te omogućila razvoj novih lijekova. U 80-im godinama prošlog stoljeća liječnik je pacijentici s postmenopauzalnom osteoporozom mogao ponuditi hormonsko nadomjesno liječenje estrogenom s ili bez gestagena i eventualno kalcitonin, uz preparate kalcija i vitamin D. Danas su nam na raspolaganju: četiri bisfosfonata (alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronatna kiselina), huma-

no monoklonalno antitijelo na RANK ligand (denosumab; engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B*), analog paratiroidnog hormona, PTH (teriparatid) i selektivni modulatori estrogenskih receptora, SERM (raloksifen i bazedoksifen) (1). Na horizontu su dva nova anabolika: analog PTH-sličnog proteina (abaloparatid) i humanizirano monoklonalno antitijelo na sklerostin (romosozumab) (1). Placebo-kontrolirana istraživanja pokazala su kako se uz liječenje rizik za vertebralni prijelom može smanjiti za 30 – 70 %, uz određene lijekove za prijelom kuka do 50 %, a za ne-vertebralne za 15 – 35 %.

Unatoč navedenim terapijskim opcijama odabir primjerene terapije često predstavlja izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a rukovodimo se saznanjima o učinkovitosti i sigurnosti pojedinog lijeka, cijeni te preferencijama pacijenta. Zanimljiva je analiza 26 studija (obuhvaćeno ukupno 15 348 žena s osteoporozom) koja je pokazala da su učinkovitost i sigurnost jednako važne, a potom jednostavnost primjene (preferiraju terapiju koja se uzima rjeđe i oralno ili injektabilnu ako taj način omogućuje rjeđu primjenu) (2).

Učinkovitost lijekova s antiresorptivnim djelovanjem na kost

Antiresorptivni lijekovi učinak ostvaruju inhibicijom regrutacije i aktivnosti osteoklasta što dovodi do usporavanja remodeliranja i razgradnje te povećane sekundarne mineralizacije kosti i posljedično povećane mineralne gustoće, BMD (engl. *bone mineral density*) (3).

Bisfosfonati su najčešće prvi izbor u liječenju osteoporoze, što je očekivano s obzirom na njihovu učinkovitost, povoljnu cijenu i sigurnost demonstriranu tijekom dugogodišnje primjene (više od 30 godina). Mehanizam djelovanja temelji se na izrazito visokom afinitetu prema kristalima hidrokisapatita u kostima i ciljanom odlaganju na mjesta aktivnog remodeliranja, gdje inhibiraju regrutiranje i funkciju osteoklasta, te dovode do njihove apoptoze. Jedinствена osobina bisfosfonata je produljen terapijski učinak nakon primjene koji je posljedica produljenog vezanja za mineralni matriks i „recikliranja“ vezanjem na susjedna područja u resorpcijskom području kosti. Najveći afinitet za odlaganje ima zoledronatna kiselina, pa alendronat i risedronat.

Za sve bisfosfonate postoje jaki dokazi iz randomiziranih istraživanja o njihovoj učinkovitosti, u usporedbi s placebo, u sprječavanju prijeloma kosti u postmenopauzalnih žena (4). Zanimljivo je da su se pokazali učinkoviti u smanjenju pojave prijeloma čak i prije učinka na BMD, što sugerira njihovu ulogu u stabilizaciji mikroarhitekture skeleta i smanjenja koštane pregradnje. Sistematizirana analiza objavljenih istraživanja Crandalla i suradnika potvrdila je učinkovitost alendronata, risedronata, ibandronata i zoledronatne kiseline u sprječavanju vertebralnih prijeloma, te alendronata, risedronata i zoledronatne kiseline u sprječavanju prijeloma

kuka i ne-vertebralnih prijeloma (4). Relativni rizik za vertebralni prijelom iznosio je 0,40 do 0,60, a 0,60 do 0,80 za ne-vertebralni prijelom, što znači da je potrebno liječiti 60 do 89 pacijenata kako bi se spriječio jedan vertebralni prijelom, odnosno 50 do 67 pacijenata da se spriječi jedan prijelom kuka tijekom razdoblja liječenja 1 – 3 godine (4). Uz navedeno, za alendronat imamo i konkretne dokaze za dugotrajnu učinkovitost u sprječavanju prijeloma. U randomiziranom istraživanju na 1099 postmenopauzalnih žena dokazana je učinkovitost u sprječavanju prijeloma i nakon prekidanja terapije nakon 5 godina primjene (5). Pokazano je umjereno smanjenje BMD-a i postepeni porast markera koštane pregradnje nakon prekida liječenja, no nije pokazan povećan rizik za prijelome (19 % pacijenata koji su nastavili terapiju i 18,9 % pacijenata koji su prestali uzimati terapiju; relativni rizik 1,00, 95 % CI 0,76 – 1,32), osim klinički značajnih vertebralnih prijeloma (5,3 % za placebo i 2,4 % za alendronat; relativni rizik 0,45, 95 % CI 0,24 – 0,85) (5). Učinak ibandronata na prijelom kuka nije jasan jer u placebo-kontroliranim istraživanjima prijelom kuka nije zasebno analiziran.

Najčešće propisivani bisfosfonati su oralni alendronat i risedronat koji se primjenjuju jednom tjedno. Odabir specifičnog bisfosfonata ovisi o više čimbenika, prednost ima oralna primjena ako pacijent nema patologiju jednjaka ili želuca te se može pridržavati uputa o načinu uzimanja lijeka. Ako ovi uvjeti nisu zadovoljeni, savjetuje se primjena zoledronatne kiseline i. v. U otprilike 30 % pacijenata nakon prve primjene zoledronatne kiseline i. v. javljaju se simptomi nalik gripi, a nakon oba modaliteta primjene bisfosfonata mogu se javiti bolovi u kostima i zglobovima. Kontraindikacije za primjenu ove skupine lijekova su značajno narušena bubrežna funkcija (eGFR < 30 ili < 35 mL/min, ovisno o pojedinom preparatu) i hipokalcemija. Osteonekroza čeljusti, nuspojava bisfosfonata koja se javlja kada se koriste u dozama za maligne bolesti i multipli mijelom, vrlo je rijetka u dozama koje se koriste za osteoporozu (1 na 10 000 do 100 000 pacijent-godina za primjenu < 5 godina u usporedbi s 1 do 10 na 100 pacijenata u dozama za maligne bolesti i multipli mijelom) (6).

Denosumab, humano monoklonalno antitijelo koje blokiranjem vezanja RANK liganda na RANK smanjuje formiranje, funkciju i preživljavanje osteoklasta, koristi se u drugoj liniji liječenja osteoporoze, kod osoba koje imaju nuspojave na bisfosfonate ili u slučajevima neučinkovitosti bisfosfonata. Kao prva linija liječenja može se koristiti kod pacijenata s visokim rizikom za prijelom, osoba koje ne toleriraju bisfosfonate (uključujući i i. v. primjenu) ili imaju značajno narušenu bubrežnu funkciju.

Denosumab se pokazao učinkovit u smanjenju rizika za vertebralni i ne-vertebralni prijelom te prijelom kuka, što se vidi već nakon prve godine liječenja. FREEDOM studija na 7 868 postmenopauzalnih žena s osteoporozom, u kojoj je

denosumab uspoređivan s placebom tijekom 3 godine, pokazala je rjeđu učestalost vertebralnih prijeloma (kumulativna incidencija 2,3 vs. 7,2 %, relativni rizik 0,32, 95 % CI 0,26 – 0,41), prijeloma kuka (0,7 vs. 1,2 %) i ne-vertebralnih prijeloma (6,5 vs. 8,5 %) kod pacijentica na denosumabu (7). Također, pokazala je poboljšanje BMD-a u području kuka i kralježnice (7). Štoviše, u ekstenziji FREEDOM studije na 4 550 ispitanica (2 343 na denosumabu i 2 207 na placebo) pokazalo se da utjecaj denosumaba na povećanje BMD-a progresivno raste tijekom dulje primjene (8). Nakon 5 godina primjene, u usporedbi s placebom, kumulativno poboljšanje BMD-a iznosilo je 18,4 % u području kralježnice i 8,3 % u području kuka, a nakon ukupno 10 godina liječenja 21,7 % u području kralježnice i 9,2 % u području kuka (9). Godišnja incidencija vertebralnih i ne-vertebralnih prijeloma u ispitanika na denosumabu ostala je niska u dugoročnom praćenju (kumulativna incidencija za novi vertebralni prijelom 5,5 %, a za ne-vertebralni 6,6 %) uz daljnji kontinuirani porast BMD-a i nizak rizik nuspojava (9).

Dok su dokazi za učinkovitost denosumaba u usporedbi s placebom jaki, nažalost, malo je istraživanja koja su izravno (*head-to-head*) uspoređivala učinak denosumaba i bisfosfonata ili teriparatida na BMD i/ili prijelome. Ona koja su uspoređivala denosumab i alendronat pokazala su jednak ili veći učinak denosumaba na porast BMD-a nakon godinu dana (razlika 0,6 % u području vrata kuka, 1,0 % trohanteru, 1,1 % kralježnici i 0,6 % podlaktici, $p < \text{ili} = 0,0002$ za sve lokacije uz denosumab) (10).

Zanimljivo je da se denosumab pokazao učinkovit i u poboljšanju mineralne gustoće kortikalne kosti koja dominira u podlaktici. Nedavno objavljeno istraživanje na 2 207 ispitanika iz ekstenzije FREEDOM studije pokazalo je dugoročnu (kod primjene duže od 3 godine) učinkovitost ovog lijeka u poboljšanju BMD-a i smanjenju rizika za prijelome podlaktice (11).

Prednost ovog lijeka je mogućnost primjene kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. Međutim, potreban je oprez jer su istraživanja na pacijentima s eGFR < 30 mL/min obuhvatila vrlo mali broj da bi se mogli izvući nedvojbeni zaključci o učinkovitosti i sigurnosti lijeka. Ako se odlučimo za primjenu denosumaba u ovoj skupini, moramo uzeti u obzir povećan rizik od hipokalcemije, stoga je kod njih potrebno pratiti kalcij u serumu 10-ak dana nakon primjene lijeka. Kod ostalih pacijenata nije potrebna rutinska kontrola serumskog kalcija. Također, prije primjene denosumaba kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, moramo biti sigurni da se ne radi o adinamičnoj kosti.

SERMovi su slabije potentni lijekovi za smanjenje rizika prijeloma kralježaka i koriste se prvenstveno u liječenju postmenopauzalne osteoporoze kod žena koje imaju kontraindikacije za primjenu bisfosfonata ili denosumaba, te povećan rizik karcinoma dojke. Placebo-kontrolirana istra-

živanja pokazala su njihovu učinkovitost u sprječavanju samo vertebralnih prijeloma, dok kod kuka i ne-vertebralnih prijeloma smanjenje rizika nije bilo statistički značajno (4). Zbog anti-estrogenog učinka najčešća nuspojava ove skupine lijekova su valovi topline, ali je povećan i rizik za vensku tromboemboliju nekoliko mjeseci nakon početka uzimanja terapije te, kod žena s kardiovaskularnim rizikom, za smrt od moždanog udara. Stoga se kod njihove primjene u ovih pacijentica savjetuje oprez.

Hormonska terapija (estrogen i kombinacija estrogen/progestin) može se koristiti u prevenciji gubitka koštane mase i smanjenja rizika za prijelom kosti kod žena s perzistentnim menopauzalnim simptomima koje ne toleriraju drugu dostupnu terapiju za osteoporozu, unutar 10 godina od početka menopauze. Studija *Women's Health Initiative* pokazala je njihovu učinkovitost u smanjenju vertebralnog i prijeloma kuka kod pacijentica niskog rizika za prijelom, ali i povećan rizik za karcinom dojke, moždani udar, tromboemboliju i koronarnu bolest (12). Zbog navedenog njihova je primjena u prevenciji prijeloma tijekom proteklih godina bila ograničena. Godine 2017. objavljena je analiza 18 studija koje su ispitivale omjer rizika i koristi hormonske terapije kod postmenopauzalnih žena u dobi 53 – 79 godina te pokazala kako je u pacijentica samo na estrogenu značajno povećan rizik za moždani udar, vensku tromboemboliju, urinarnu inkontinenciju i bolest žučnjaka, dok su one pacijentice koje su koristile kombinaciju estrogena i progestina imale povećan rizik za invazivni karcinom dojke, demenciju, moždani udar, vensku tromboemboliju i bolest žučnjaka (13). Međutim, autori recentno objavljenoga preglednog članka naglašavaju kako ipak ima prostora za ovu terapiju kod određene skupine žena, a to su one mlađe od 60 godina (tj. unutar 10 godina od menopauze) jer korist nadilazi potencijalne rizike (14), s čime se slažu i neki drugi autori (3).

Učinkovitost lijekova s anaboličkim djelovanjem na kost

Anabolici učinak ostvaruju stimuliranjem popunjavanja remodeliranih dijelova kosti (3). Zanimljivo je da, za razliku od kroničnog izlaganja PTH i PTH-sličnom proteinu (PTHrP; engl. *PTH-related protein*) koje dovodi do resorpcije kosti, intermitentno izlaganje rekombinantnom obliku PTH-a i analogu PTHrP ima anabolički učinak, tj. dovodi do stimulacije izgradnje kosti, osobito u području kralježnice.

Teriparatid je rekombinantni oblik PTH-a koji je zadržao biološku aktivnost intaktnog peptida. Primjenjuje se kod pacijenata s teškom osteoporozom s višestrukim osteoporotičnim prijelomima kosti. Teriparatid stimulira izgradnju kosti, osobito trabekularne u kralješcima, stoga je očekivano učinkovit u smanjenju vertebralnih prijeloma, ali i ne-vertebralnih. U istraživanju na 1 637 postmenopauzalnih žena s ranijim vertebralnim prijelomima nakon 18 mjeseci lije-

TABLICA 1. Medikamentozna terapija dostupna za liječenje osteoporoze

	NAČIN PRIMJENE	SMANJENJE RIZIKA ZA PRIJELOM		
		KRALJEŽNICA	KUK	NE-VERTEBRALNI
Bisfosfonat				
alendronat	oralni	da	da	da
risedronat	oralni	da	da	da
ibandronat	oralni	da	ND*	ND*
zoledronatna kis.	intravenski	da	da	da
Inhibitor RANK liganda				
denosumab	supkutano	da	da	da
Estrogeni**				
estradiol	oralno, transdermalno	da	da	da
SERM				
raloksifen	oralno	da	ND*	ne
bazedoksifen	oralno	da	ND*	ne
Agonist PTH receptora				
teriparatid	supkutano	da	ND*	da
abaloparatid (dostupno samo u SAD-u)	supkutano	da	ND*	da

Prilagođeno prema ref. 3.

ND = nije definirano; *studije nisu imale dovoljnu snagu za dokaz učinka na smanjenje rizika za prijelom kuka i ne-vertebralne prijelome; **smanjenje rizika za prijelom dokazano samo kod nisko rizičnih ispitanika, odobreno za prevenciju, ali ne i za liječenje osteoporoze

čenja teriparatidom, u usporedbi s placebom, zabilježen je porast BMD-a u području kralježnice i vrata kuka uz rjeđu pojavu novih prijeloma u obje regije skeleta (15), a očitovao se već nakon šest mjeseci liječenja. Relativni rizik za vertebralne prijelome u usporedbi s placebom iznosio je 0,35 (95 % CI 0,22 – 0,55) i 0,31 (95 % CI 0,19 – 0,50) za dozu od 20 µg i 40 µg, a za ne-vertebralne prijelome 0,47 i 0,46 (95 % CI 0,25 – 0,88 i 0,25 – 0,861) (15). Zanimljivo je da se u kliničkoj praksi pokazalo kako teriparatid dovodi do smanjenja bolova u kralježnici iako mehanizam nije poznat.

Liječenje teriparatidom traje dvije godine, a nakon toga se, u cilju očuvanja postignutog učinka, nastavlja terapija nekim od lijekova s antiresorptivnim učinkom na kost.

Ova se terapija ne koristi kod pacijenata s primarnim i sekundarnim hiperparatireoidizmom, hiperkalcemijom i bolestima kod kojih je povećan rizik za osteosarkom (primjerice Pagetova bolest, maligna bolest sa sekundarizmom u kostima, stanje nakon zračenja kostiju), a s oprezom se treba razmotriti kod pacijenata s bubrežnim kamencima, bubrežnom insuficijencijom i drugim malignim bolestima. Važno je naglasiti da nakon 20 godina primjene u kliničkoj praksi nema dokaza da uzrokuje ili povećava rizik za osteosarkom kod ljudi, što je zabilježeno u pretkliničkim istraživanjima na štakorima.

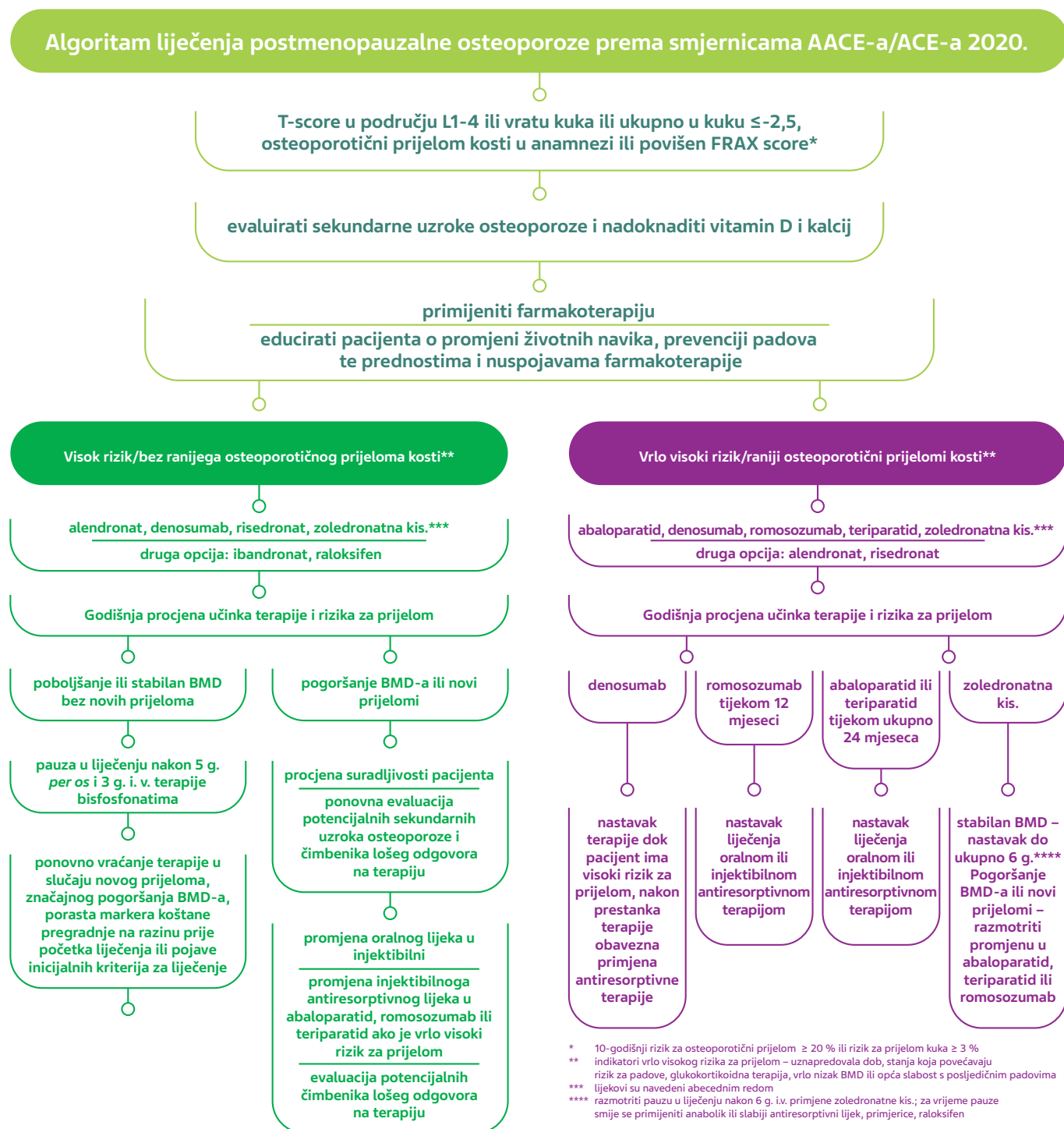
Abaloparatid je sintetski analog humanog PTHrP koji, slično teriparatidu, stimulira formiranje kosti, no za razliku od teriparatida stabilniji je i selektivnije se veže za receptor. Dostupan je u Sjedinjenim Američkim Državama od 2017. godine.

Romosozumab, humanizirano antitijelo na sklerostin, potentan je anaboličnik u smanjenju učestalosti prijeloma u usporedbi s placebom i alendronatom. Neka eksperimentalna istraživanja pokazala su da bi romosozumab mogao, osim anaboličkog, imati i antiresorptivni učinak na kost. Klinička je primjena dosad bila vrlo ograničena jer se radi o novom lijeku (odobren je od strane *Food and Drug Administration* 2019. godine). U tri randomizirana istraživanja registrirana je veća učestalost kardiovaskularnih događaja, stoga se ne savjetuje kod pacijenata koji su unazad godinu dana imali infarkt miokarda ili moždani udar, a kod pacijenata s poznatom kardiovaskularnom bolesti potreban je oprez te procjena koristi i rizika terapije. Kako se pokazalo da se njegovo anaboličko djelovanje značajno smanjuje nakon 12 mjeseci, primjena se savjetuje tijekom 12 mjeseci.

Smjernice vs. klinička praksa

Smjernice stručnih društava (AAACE/ACE, *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of*

TABLICA 2. Algoritam liječenja postmenopauzalne osteoporoze prema smjernicama AACE-a/ACE-a 2020.



* 10-godišnji rizik za osteoporotični prijelom $\geq 20\%$ ili rizik za prijelom kuka $\geq 3\%$

** indikatori vrlo visokog rizika za prijelom – uznapredovala dob, stanja koja povećavaju rizik za padove, glukokortikoidna terapija, vrlo nizak BMD ili opća slabost s posljedičnim padovima

*** lijekovi su navedeni abecednim redom

**** razmotriti pauzu u liječenju nakon 6 g. i.v. primjene zoledronatne kis.; za vrijeme pauze smije se primijeniti anabolik ili slabiji antiresorptivni lijek, primjerice, raloksifen

Prilagođeno prema ref. 16.

AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

Endocrinology; IOF/ESCEO, International Osteoporosis Foundation/European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis) u prvoj liniji liječenja pacijenata s visokim rizikom za prijelom savjetuju lijekove učinkovite u smanjenju vertebralnih, ne-vertebralnih i prijeloma kuka: alendronat, denosumab, risedronat i zoledronatnu kiselinu, a primjenu abaloparatida, denosu-

maba, romosozumaba, teriparatida i zoledronatne kiseline kod pacijenata vrlo visokog rizika za prijelom koji ne toleriraju oralnu terapiju (16, 17). Ibandronat i raloksifen mogu se uzeti u obzir kao inicijalna terapija kod nekih pacijenata koji trebaju terapiju učinkovitu samo u području kralježnice (16).

Nedavno objavljena metaanaliza isključivo randomiziranih

istraživanja provedenih u postmenopauzalnih žena s osteoporozom pokazala je značajno veće smanjenje relativnog rizika za prijelom uz dostupnu terapiju za područje kralježnice nego za prijelom kuka i ne-vertebralne prijelome, a *head-to-head* analiza ukazala je na najveću učinkovitost teriparatida, abaloparatida, denosumaba i romosozumaba u usporedbi s drugim lijekovima (18). Ibandronat je pokazao manju učinkovitost u usporedbi s drugim bisfosfonatima, što se pokazalo i za SERMove u usporedbi sa svim drugim lijekovima (18).

Lijekovi za liječenje osteoporoze prikazani su u tablici 1. (3), a algoritam liječenja u tablici 2. (16).

Koliko dugo liječiti osteoporozu? _____

Preporuke većine stručnih društava su da se nakon 3 – 5 godina liječenja **bisfosfonatima** napravi ponovna procjena rizika prijeloma kosti na temelju koje se donosi odluka o nastavku ili prekidu terapije (16, 17). Kod onih pacijenata kod kojih je rizik za prijelom i dalje povišen nastavlja se s terapijom, a ako je rizik nizak, opcija je pauza u liječenju koja može trajati do 5 godina. Ako u ovom razdoblju uslijedi značajniji gubitak BMD-a, prijelom kosti ili se pojave neki drugi čimbenici koji utječu na metabolizam kosti, terapija se može vratiti i ranije. Kod pacijenata vrlo visokog rizika za prijelom pauza u liječenju oralnim bisfosfonatima savjetuje se nakon 6 – 10 godina liječenja, a nakon 3 godine kod pacijenata na zoledronatnoj kiselini. Primjena zoledronatne kiseline može se nastaviti do ukupno 6 godina kod pacijenata vrlo visokog rizika za prijelom.

• *Drug holiday* za vrijeme liječenja bisfosfonatima

Zbog inhibicije aktivnosti osteoklasta i dugoročnog odlaganja bisfosfonata u kosti pojavila se bojazan da bi višegodišnja primjena mogla dovesti do kritične supresije remodeliranja kostiju i posljedičnih mikrofraktura. Istraživanja su pokazala veću učestalost atipičnih prijeloma femura kod pacijenata koji su liječeni bisfosfonatima duže od 5 do 8 godina (19). S druge strane, produljen antiresorptivni terapijski učinak bisfosfonata i nakon primjene omogućuje pauzu u liječenju, čime bi se smanjio rizik od eventualnih nuspojava.

Za sada nema jasnog konsenzusa koliko dugo je potrebno pacijente liječiti s **denosumabom**. Stručna društva preporučuju da se nakon 5 ili 10 godina primjene učini procjena rizika prijeloma kosti na temelju koje se donosi odluka o nastavku ili prekidu terapije. Ako se radi o pacijentima s visokim rizikom za prijelom, potrebno je nastaviti liječenje denosumabom ili drugom terapijom.

• *Rebound effect* nakon denosumaba

Poznato je da nakon prestanka liječenja ovim lijekom markeri koštane pregradnje brzo rastu iznad normalnih vrijednosti, da bi se postepeno vratili na razine od prije liječenja, a BMD se za to vrijeme smanjuje i posljedično ra-

ste rizik za prijelom. Štoviše, objavljene su serije slučajeva pacijenata koji su imali multiple prijelome kralježaka 8 – 16 mjeseci nakon prekida terapije (20), stoga je nakon prestanka liječenja denosumabom potrebno nastaviti antiresorptivnu ili drugu terapiju kako bi se spriječio *rebound effect* i smanjio očekivani brzi gubitak koštane mase i posljedično povećan rizik za prijelom. U ovih pacijenata ne preporučuje se vertebroplastika jer sam zahvat dovodi do novih prijeloma (20). Čini se kako je glavna odrednica izraženosti *rebound effecta* i gubitka koštane mase nakon prekida liječenja denosumabom duljina trajanja liječenja ovim lijekom, te da je prisutna samo tijekom prve godine nakon prestanka primjene. Upravo zbog *rebound effecta* nakon prekida liječenja denosumabom primjena ovog lijeka je prihvatljivija opcija kod starijih osoba kod kojih se planira doživotno liječenje osteoporoze.

Liječenje **teriparatidom** i **abaloparatidom** provodi se tijekom 2 godine, a romosozumabom godinu dana, nakon čega je potrebno nastaviti liječenje jednim od bisfosfonata ili denosumabom.

Kombinacije lijekova za osteoporozu – sekvencionalno vs. istovremeno _____

Uzevši u obzir činjenicu da je osteoporoza kronična bolest te za prosječni životni vijek u razvijenim zemljama raste, za očekivati je da će određeni broj pacijenata trebati više lijekova tijekom života. Također, potrebno je uzeti u obzir pacijente kod kojih inicijalna terapija neće biti učinkovita.

Dokaze za nastavak liječenja nakon primjene jednog bisfosfonata imamo i za bisfosfonate i za denosumab. U istraživanju na gotovo 650 postmenopauzalnih žena liječenih alendronatom tijekom prosječno 6,3 godine, koje su randomizirane u skupinu na denosumabu i skupinu na zoledronatnoj kiselini tijekom dodatnih 12 mjeseci, dokazan je porast BMD-a u području kralježnice i kuka, izraženije u skupini na denosumabu, dok su se markeri koštane pregradnje smanjili, osobito u skupini na denosumabu (21).

Iako se primjena anabolika savjetuje prije antiresorptivne terapije, to nije uvijek moguće u kliničkoj praksi. Stoga se nakon bisfosfonata u određenih pacijenata može primijeniti anabolik. Studija VERO, u kojoj su pacijentice s teškom postmenopauzalnom osteoporozom nakon prosječno 3,7 godina liječenja risedronatom primale teriparatid, pokazala je manje vertebralnih i klinički značajnih prijeloma kod pacijentica liječenih teriparatidom u usporedbi s onim kod kojih je nastavljeno liječenje risedronatom (22).

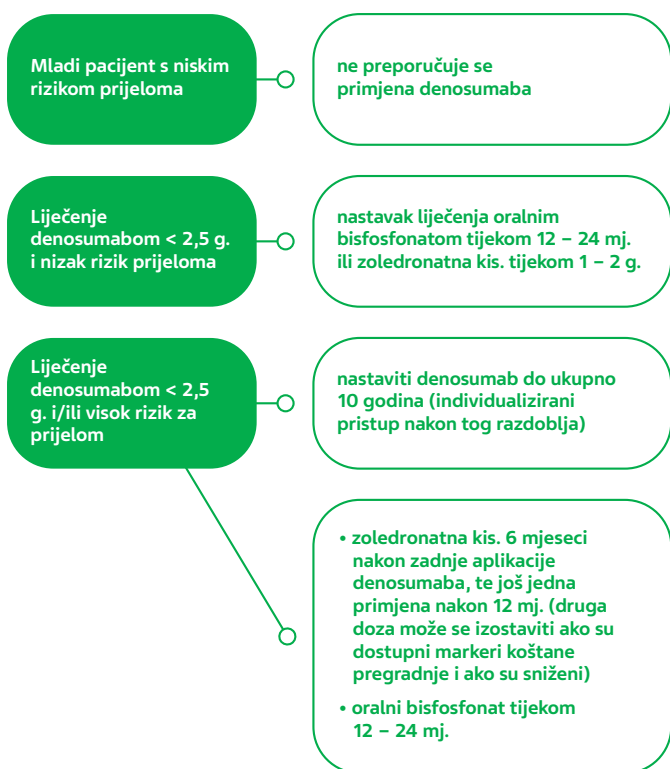
S obzirom na mehanizam djelovanja denosumaba, nakon prekida njegove primjene doći će do smanjenja BMD-a, stoga je potrebno nastaviti liječenje drugom terapijom, bisfosfonatom ili teriparatidom, iako se primjena teriparatida, ako je moguće, savjetuje prije denosumaba. U istraživanju koje je ispitalo sekvencionalnu primjenu denosumaba i teri-

paratida u postmenopauzalnih žena tijekom 2 godine, pokazalo se da su ispitanice koje su primale teriparatid nakon denosumaba imale prolazni pad BMD-a u području kralježnice i kuka, nakon čega je uslijedio porast, dok je u skupini koja je primala denosumab nakon teriparatida bio prisutan stalni porast BMD-a (23). Ukupni porast BMD-a bio je veći u skupini koja je prvo primala teriparatid (kralježnica 18,3 vs. 14 %, ukupni kuk 6,6 vs. 2,8 % i vrat kuka 8,3 vs. 4,9 %) (23). Rizik za prijelom nije ispitan. Za sada stručna društva ne preporučuju primjenu teriparatida nakon denosumaba.

Budući da imamo dokaze za učinkovitu i sigurnu primjenu alendronata i zoledronatne kiseline nakon denosumaba, preporuke su stručnih društava, pa tako i ECTS-a (*European Calcified Tissue Society*), da se kod pacijenata koji su kraće vrijeme primali denosumab (< 2,5 godine) nastavi primjena oralnog bisfosfonata ili zoledronatne kiseline 1 – 2 godine, ovisno o markerima koštane pregradnje i BMD-u. Kod pacijenata koji su dulje od 2,5 godine primali denosumab se preporuča zoledronatna kiselina 6 mjeseci nakon zadnje aplikacije denosumaba, te potom još jedna doza nakon sljedećih 6 mjeseci, također ovisno o markerima koštane pregradnje (prikazano u grafu 1.) (24).

S obzirom na mehanizam djelovanja anabolika, nakon njihove primjene potrebno je nastaviti liječenje anti-resorptivnom terapijom kako bi se održao pozitivan učinak na BMD. Dosad je najbolje dokazan pozitivan učinak na održavanje

GRAF 1. Preporuke *European Calcified Tissue Society* za nastavak liječenja nakon prestanka primjene denosumaba



Prilagođeno prema ref. 24.

BMD-a u području kralježnice i kuka i smanjenje prijeloma s primjenom alendronata i denosumaba nakon teriparatida (25), iako je sve više istraživanja na abaloparatidu i romosozumabu.

Dosadašnja istraživanja o istovremenoj primjeni lijekova za osteoporozu dosad su kao ishod uzimale samo BMD (ne i prijelom kosti). U istraživanju na više od 400 postmenopauzalnih žena istovremena primjena teriparatida i jedne doze zoledronatne kiseline nije se pokazala učinkovitija u povećanju BMD-a u području kralježnice u usporedbi sa samim teriparatidom tijekom 12 mjeseci (26). S druge strane, istraživanje DATA o istovremenoj primjeni teriparatida i denosumaba pokazalo je značajniji porast BMD-a kod pacijenata koji su primali kombinaciju u usporedbi sa svakim lijekom pojedinačno, no markeri koštane pregradnje su u skupini na kombinaciji ostali jednaki kao u skupini koja je primala samo denosumab, što ukazuje da ovaj lijek najvjerojatnije oslabljuje anabolički učinak teriparatida (27).

Stručna društva za sada ne savjetuju istovremenu primjenu lijekova za osteoporozu jer nemamo dovoljno saznanja o učinku i posljedicama na metabolizam kosti (16).

Praćenje učinka liječenja

Konačni cilj liječenja osteoporoze je smanjenje rizika za prijelom kosti, što je u kliničkim istraživanjima koja kratko traju teško evaluirati. Unatoč tome, smjernice za praćenje učinka liječenja moraju biti praktične i primjenjive u svakodnevnom kliničkom radu. Prema AACE-u stabilan ili poboljšan BMD, bez novih osteoporotičnih prijeloma kostiju, smatra se dobrim učinkom liječenja osteoporoze (16). Ako za vrijeme liječenja dođe do značajnog pogoršanja BMD-a ili nastanu dva ili više prijeloma kosti, potrebno je ponovno razmotriti postoje li sekundarni uzroci osteoporoze i promijeniti terapiju. Prema smjericama AACE-a i IOF-a jedan novi prijelom uz terapiju ne smatra se neuspjehom liječenja jer liječenje ne može u potpunosti otkloniti rizik za prijelom, može ga samo smanjiti. Stoga je neminovno da se kod određenog broja liječenih pacijenata dogodi novi prijelom kosti, bilo da se radi o kralješku, kuku ili podlaktici (16, 28). Važno je napomenuti da se u tom kontekstu prijelomi u području lubanje, šaka, stopala, prstiju i skočnih zglobova ne smatraju kao osteoporotični.

Nema jasnog konsenzusa koje parametre koristiti u praćenju učinka liječenja osteoporoze. Kliničko praćenje novih prijeloma jedan je od parametara, a denzitometrija kosti metoda koja se najčešće koristi, međutim, pozitivni učinci u smanjenju prijeloma ne moraju se očitovati u promjeni BMD-a na denzitometriji kosti. Marker koštane pregradnje korisni su samo kod male skupine pacijenata i ne savjetuje se rutinsko mjerenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Kod pacijenata koji su započeli liječenje, denzitometrija kosti savjetuje se nakon 2 godine, a nakon toga, ako je BMD

stabilan ili u poboljšanju, rjeđe. Dok dio stručnjaka smatra da je pad BMD-a odraz neuspjeha liječenja, drugi misle kako pad BMD-a < 5 % može biti posljedica greške u mjerenju i savjetuju nastavak terapije i ponavljanje denzitometrije kosti za 2 godine. Ako je smanjenje BMD-a > 5 % na najmanje 2 denzitometrije, savjetuju promjenu terapije po principu: 1. slabi anti-resorptivni lijek zamijeniti potentnijim anti-resorptivnim lijekom, 2. lijek koji se uzima oralno zamijeniti injektibilnim kako bi se eliminirao faktor slabe apsorpcije i 3. potentan anti-resorptivni lijek zamijeniti anabolikom (28). Slaba suradljivost pri uzimanju bisfosfonata je dobro poznat problem, kako iz literature (prema nekim studijama 1/3 do 1/2 pacijenata ne uzima redovitu terapiju nakon godinu dana) tako i iz svakodnevne kliničke prakse, što u konačnici neće dovesti do željenog učinka na poboljšanje BMD-a i smanjenje rizika za prijelom kosti (29). Markeri koštane pre-

gradnje mogu biti korisni u evaluaciji suradljivosti uzimanja terapije jer se uz primjenu bisfosfonata očekuje smanjenje PINP-a (engl. *procollagen type I N-terminal propeptide*, za koji u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristimo termin β -crosslaps) za 38 % i CTX-a (engl. *collagen type I C-terminal telopeptide*) za 56 % (30). Ako se ne dogodi pad vrijednosti ovih markera, radi se o nesuradljivosti ili smanjenoj apsorpciji bisfosfonata.

Zaključno, uzevši u obzir povećan mortalitet nakon prijeloma kosti, značajan gubitak samostalnosti te bol i otežanu pokretljivost neposredno nakon prijeloma, možemo reći kako nam je konačni cilj liječenja osteoporoze sprječavanje prijeloma. U odabiru optimalne terapije moramo uzeti u obzir individualni rizik za prijelom kod svakog pacijenta, te učinkovitost, cijenu, jednostavnost primjene i potencijalne nuspojave pojedinog lijeka.

LITERATURA

- Shoback D, Rosen CJ, Black DM i sur. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587-594. doi:10.1210/clinem/dgaa048.
- Barrionuevo P, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A i sur. Women's Values and Preferences Regarding Osteoporosis Treatments: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1631-1636. doi: 10.1210/jc.2019-00193.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A i sur. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Treatments to Prevent Fractures. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):711-23. doi: 10.7326/M14-0317.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
- Khosla S, Burr D, Cauley J i sur. 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(10):1479-91. doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
- Boonen S, Adachi JD, Man Z i sur. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727-36. doi: 10.1210/jc.2010-2784.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C i sur. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2773-83. doi: 10.1007/s00198-015-3234-7.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML i sur. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
- Brown JP, Prince RL, Deal C i sur. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24(1):153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010.
- Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP i sur. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1855-1864. doi: 10.1007/s00198-019-05020-8.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
- Gartlehner G, Patel SV, Feltner C i sur. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;318(22):2234-2249. doi: 10.1001/jama.2017.16952.
- Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M i sur. Is there a

- role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int.* 2020;31(12):2271-2286. doi: 10.1007/s00198-020-05497-8.
15. 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(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
 16. Camacho PM, Petak SM, Binkley N i sur. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 Update executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-570. doi: 10.4158/GL-2020-0524.
 17. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
 18. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N i sur. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192.
 19. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S i sur. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(12):1493-501. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61093-8.
 20. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P i sur. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-1296. doi: 10.1002/jbmr.3110.
 21. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP i sur. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-70. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
 22. Kendler DL, Marin F, Zerbin C i sur. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
 23. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV i sur. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
 24. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C i sur. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;dgaa756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756.
 25. Saul D, Drake MT. Update on Approved Osteoporosis Therapies Including Combination and Sequential Use of Agents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):179-191. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.010.
 26. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C i sur. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide rhPTH(1-34) in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238.
 27. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV i sur. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440.
 28. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D i sur. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
 29. Black DM, Geiger EJ, Eastell R i sur. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020;383(8):743-753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525.
 30. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B i sur. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):767-774. doi: 10.1007/s00198-017-3906-6.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

dr. sc. Mirsala Solak, dr. med.
 Klinički bolnički centar Zagreb
 Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za endokrinologiju
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: mirsala.solak@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. kolovoza 2022./August 11, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

31. kolovoza 2022./August 31, 2022

