

Kakovost v zdravstvu/Quality of health service

# SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

*Andreja Kocijančič*

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Predlog Smernic za odkrivanje, preprečevanje in zdravljenje osteoporoze so sestavili zdravniki Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Kliničnega centra Ljubljana (Andreja Kocijančič, Janez Preželj, Urška Gantar-Rott, Marija Pfeifer, Tomaž Kocjan). Predlog smo obravnavali in sprejeli na sestanku Združenja endokrinologov Slovenije dne 13. aprila 2002. Delno smo ga modificirali na sestanku strokovnega kolegija Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. Dokončno so bile Smernice sprejete na sestanku Glavnega strokovnega sveta SZD dne 30. maja 2002.

Osnove za pripravo »Smernic« sta bili priporočili International Osteoporosis Foundation (Osteoporosis Intern 1999; 259-65) in Medical Guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis (Endocrine Practice 2001; 7: 293-312). Upoštevali smo samo tista poročila o učinkovitosti posameznih zdravil, ki so bila znanstveno podprta (evidence based medicine).

Pri dokončnem oblikovanju »Smernic« smo upoštevali, da je bolnikov z osteoporozo zelo veliko, zdravljenje osteoporoze drago, finančne zmogljivosti slovenske družbe pa omejene. Zato vsa pozornost velja predvsem tistim bolnikom z osteoporozo, pri katerih je nevarnost zloma največja.

## Uvod

Odkrivanje in zdravljenje osteoporoze je v domeni zdravnikov raznih specialnosti (splošni zdravniki, internisti, ginekologi, ortopedi, travmatologi, fiziatrji), ki imajo dodatna znanja o osteoporozi.

Po priporočilu SZO je diagnozo osteoporoze možno napraviti z merjenjem mineralne kostne gostote (MKG) z dvojno rentgensko absorpciometrijo (DEXA) (razpr. 1) ali na osnovi že dokazanih osteoprotičnih zlomov.

Razpr. 1. *Definicija osteoporoze na osnovi merjenja MKG z DEXA.*

MKG Standardni odklon (T)	Poimenovanje
0 do -1	normalna kostna gostota
-1 do -2,5	osteopenija
pod -2,5	osteoporoza
pod -2,5 + zlomi	huda osteoporoza

Pred pričetkom zdravljenja ugotovljene osteoporoze je obvezno izključiti sekundarno osteoporozo z naslednjimi preiskavami v serumu oz. krvi: krvna slika, kalcij, fosfat, alkalna fosfataza, kreatinin, proteinogram, AST, ALT, TSH, pri moških še celokupni testosteron.

Sekundarno osteoporozo zdravijo samo specialisti internisti, ki imajo dodatna znanja s področja osteoporoze.

Predlagane smernice zdravljenja osteoporoze so nastale na osnovi izsledkov z dokazi podprte medicine (1, 2). Opazovani primarni dogodek (»primary end-point«) upoštevanih študij je bil zlom, sekundarni pa sprememba kostne gostote oz. označevalcev kostne premene.

**Cilj zdravljenja** osteoporoze je preprečevanje zlomov.

### Možnosti zdravljenja:

- zaviralci kostne resorpcije: hormonsko nadomestno zdravljenje, bisfosfonati, raloksifen, kalcitonin;
- kalcij, vitamin D, analogi vitamina D (kalcitriol, alfakalcidol).

## Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ)

Ni velike randomizirane kontrolirane prospektivne študije, ki bi bila usmerjena v dokazovanje učinkovitosti estrogenov za zmanjševanje tveganja za zlome.

Podatki večinoma izvirajo iz retrospektivnih, observacijskih študij. HNZ poveča kostno gostoto, zmanjša tveganje za zlome (vretenčne in nevretenčne), učinkovitost je odvisna od trajanja zdravljenja (najmanj 5-7 let) in od časa, ki je potekel po prenehanju zdravljenja (3-5).

Indikacije za HNZ: preventiva osteoporoze in izjemoma zdravljenje osteoporoze.

## Bisfosfonati

Zavirajo kostno resorpcijo tako, da se vežejo na kristale hidroksiapatita ter zmanjšajo število in aktivnost osteoklastov.

Za zdravljenje osteoporoze se trenutno uporabljajo etidronat, alendronat in risedronat.

### Etidronat

Odmerjanje: 400 mg dnevno 14 dni, terapija se ponovi vsake tri mesece.

Učinkovitost: zveča kostno gostoto in zmanjša tveganje za rentgenske (do 50%), ne pa za klinične zlome vretenc, ne zmanjša tveganja za pojav nevretenčnih zlomov (6, 7).

Uporabnost etidronata omejuje ozko terapevtsko okno (po leg resorpcije zavira tudi mineralizacijo kosti) in šibkost delovanja.

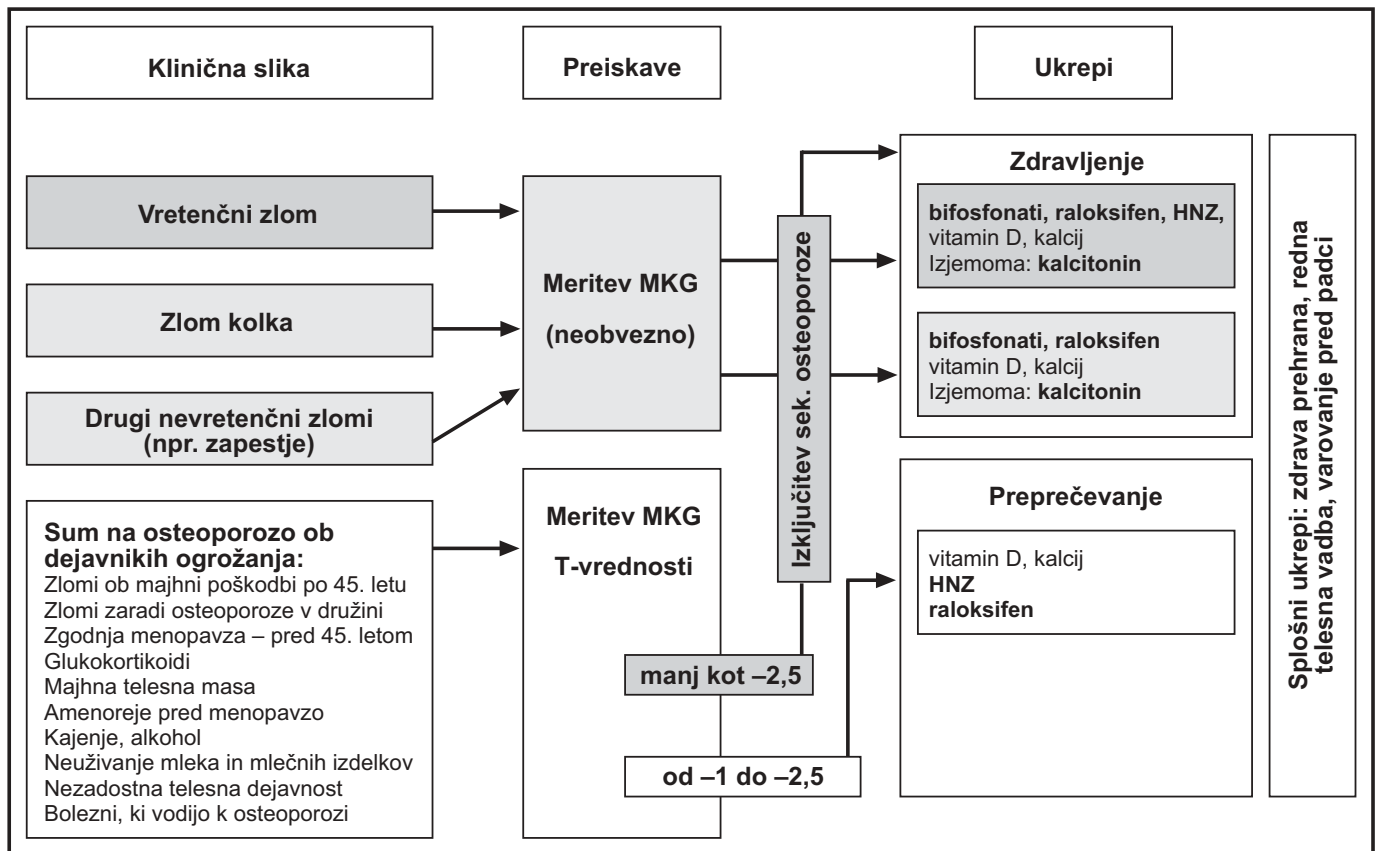
Indikacije: osteoporoza pri ženskah in moških, ki ne prenašajo drugih oralnih bisfosfonatov.

### Alendronat

Odmerjanje: 10 mg dnevno ali 70 mg enkrat tedensko.

Učinkovitost: zveča mineralno kostno gostoto hrbtenice in kolka, zmanjša se tveganje za vretenčne zlome (do 59%), zlome kolka (do 56%) in ostale nevretenčne zlome (do 47%). Doka-

## Smernice za odkrivanje, preprečevanje in zdravljenje osteoporoze v Sloveniji



zano učinkovit je tudi pri moških in pri bolnikih z glukokortikoidno osteoporozo. Podatki o učinkovitosti alendronata izvirajo iz velikih, kontroliranih, randomiziranih študij (7-letna študija) (8–11).

Indikacije: osteoporozo pri ženskah in moških.

### Risedronat

Odmerjanje: 5 mg dnevno ali 30 mg enkrat tedensko.

Učinkovitost: zveča mineralno kostno gostoto hrbtenice in kolka, zmanjša tveganje za vretenčne zlome (do 49%) in za zlome kolka (do 40%).

Podatki o učinkovitosti risedronata izvirajo iz velikih, kontroliranih, randomiziranih študij (3-letna študija) (12, 13).

### Raloksifen

Raloksifen deluje kot estrogenski agonist na kosti in lipide in kot antagonist na maternico in dojke. V kosti zmanjša število in aktivnost osteoklastov in poveča kostno gostoto. Zaradi delovanja na uterus in dojke je varen, zato bolnice pred začetkom zdravljenja z raloksifenom ne potrebujejo ginekološkega pregleda in pregleda dojk.

Odmerjanje: 60 mg dnevno.

Učinkovitost: zveča kostno gostoto hrbtenice in kolka, zmanjša tveganje za vretenčne zlome (do 55%), ne vpliva na incidenco nevretenčnih zlomov. Zmanjša zbolewnost za vsemi oblikami raka na dojki za 76% in zmanjša zbolewnost za rakom dojke, ki ima prisotne estrogenske receptorje za 90%. Podatki so iz 3-letne, kontrolirane randomizirane študije (14, 15).

Indikacije: osteoporozo pri ženskah (vsaj tri leta po menopavzi).

## Kalcitonin

Inhibira kostno resorpcijo, ker zmanjšuje rekrutacijo in aktivnost osteoklastov.

Odmerjanje: 200 E dnevno v obliki nosnega pršila.

Učinkovitost: zmanjša tveganje za vretenčne zlome do 36% (petletna študija). Ima tudi analgetični učinek (16, 17).

Indikacije: osteoporozo pri ženskah in moških, predvsem kadar so druga antiresorpcijska zdravila kontraindicirana ali jih bolniki ne prenašajo.

## Kalcij in vitamin D

Zadosten vnos kalcija in vitamina D tvori osnovo vsakega zdravljenja osteoporoze in je obvezen dodatek pri zdravljenju osteoporoze z antiresorpcijskimi zdravili (18, 19).

Priporočena dnevna količina je 1000 do 1500 mg, odvisno od spola, starosti in zdravljenja osteoporoze. Zadosten vnos kalcija bolniki redko dosežejo samo s prehrano, zato priporočamo dodatek kalcija v obliki tablet.

Priporočen dodatek vitamina D je 400–800 E dnevno.

## Analogi vitamina D

### Kalcitriol in alfakalcidiol

Odmerjanje: kalcitriol 0,25–0,5 µg/dan.

alfakalcidiol 0,5–1 µg/dan.

Pri glukokortikoidni osteoporozo aktivni metaboliti vitamina D izboljšajo absorpcijo kalcija iz prebavil, zmanjšajo sekundarni hiperparatiroidizem in resorpcijo kosti, aktivne oblike vitamina D vzpodbujajo osteoblaste (20).

S starostjo se zmanjšuje absorpcija vitamina D iz prebavil, zmanjša se tudi aktivacija vitamina D v ledvicah v aktivno obliko oz. hormon D, zato navaden vitamin D ni dovolj učinkovit. Analogi vitamina D izboljšajo absorpcijo kalcija iz prebavil in zmanjšujejo sekundarni hiperparatiroidizem (21).

Indikacije: glukokortikoidna osteoporoza in primarna osteoporoza po 70. letu starosti.

## Literatura

1. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB eds. Evidence-Based-Medicine: how to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone, 1997.
2. Poredoš P, Šabovič M. Strokovne podlage za razvrščanje zdravil glede učinkovitosti. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 115-7.
3. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of osteoporotic fractures research group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
4. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
5. The Women's health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
6. Craney A, Guyatt G, Krolicki N et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 140-51.
7. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
8. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
9. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
10. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15.
11. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461-8.
12. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
15. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T et al. Treatment of established osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-54.
16. Silverman SL. Calcitonin. *Am J Med Sci* 1997; 313: 13-6.
17. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. 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: 267-76.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2.
20. Ringe JD. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with calcium, vitamin D and D-metabolites. In: Giustina A, Angeli A, Canalis E, Manelli F eds. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*. Front Horm Res. Basel, Karger, 2002; 30: 127-35.
21. Lau KH, Baylink DJ. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 295-306.