Biuletyn 6/2000

BIULETYN INFORMACYJNY 6/2000 ZARZĄDU GŁÓWNEGO POLSKIEJ FUNDACJI OSTEOPOROZY Janusz Badurski, Nonna Anna Nowak, Andrzej Dobreńko, Stefan Daniluk, Jolanta Mierzejewska, Elżbieta Jeziernicka PRZEŁOMOWY ROK 2000 W DZIEDZINIE OSTEOPOROZY: CZY WAŻNIEJSZE JEST WYPEŁNIENIE KRYTERIUM ROZPOZNANIA, CZY ROZPOZNANIE ZAGROŻENIA ZŁAMANIEM?

BIULETYN INFORMACYJNY 6/2000

ZARZĄDU GŁÓWNEGO POLSKIEJ FUNDACJI OSTEOPOROZY

Janusz Badurski, Nonna Anna Nowak, Andrzej Dobreńko, Stefan Daniluk, Jolanta Mierzejewska, Elżbieta Jeziernicka

PRZEŁOMOWY ROK 2000 W DZIEDZINIE OSTEOPOROZY: CZY WAŻNIEJSZE JEST WYPEŁNIENIE KRYTERIUM ROZPOZNANIA, CZY ROZPOZNANIE ZAGROŻENIA ZŁAMANIEM?

Wydarzeniami Roku 2000 były rekomendacje IOF i późniejsze NOF i ASBMR z konsensusem opublikowanym w raporcie WHO o zasadach diagnostyki osteoporozy, wyrażaniu wyników badań densytometrycznych, o gradacji ważności postępowania lekarskiego: kogo i kiedy leczymy?
Odbył się Światowy Kongres Osteoporozy w Chicago (WCO), doroczny zjazd Europejskiego Towarzystwa Tkanki Uwapnionej (ESCT) w Tampere i doroczny zjazd Amerykańskiego Towarzystwa Badawczego Kości i Minerałów (ASBMR). W kolejnych Kursach Zrozumienia, Diagnostyki i Leczenia Osteoporozy prowadzonych przez Polską Fundację Osteoporozy, w tym roku w Zakopanem i w Szczyrku, wzięło udział ponad 700 uczestników. W czasie tych kursów

wykładaliśmy – w oparciu o dane źródłowe – zasady tej „nowej” diagnostyki i nowego myślenia o naszych powinnościach wobec pacjentów i problemu. Szczególny nacisk staraliśmy się położyć na prezentacje wyników prób klinicznych testujących skuteczność leków stosowanych w osteoporozie, aby uświadomić sobie dystans pomiędzy tym co do nas dociera w wyniku aktywności producentów leków, a tym co powinniśmy wiedzieć, aby obiektywnie ocenić wartość poszczególnych ofert. Podzieliliśmy się tymi wiadomościami ze wszystkimi kompetentnymi osobami w Ministerstwie Zdrowia i Opieki Społecznej i Konsultantami Krajowymi zainteresowanych dyscyplin. A teraz: co nowego?

DIAGNOSTYKA

Tak jak rok 1992, dzięki ustaleniu przez WHO definicji osteoporozy (OP) i jej densytometrycznych norm, uporządkował ówczesną nomenklaturę, tak rok 2000 musiał odnieść się do praktyki późniejszych 8 lat. Na temat diagnostyki OP wypowiedziały się już wszystkie (1,2) międzynarodowe gremia, a czas ku temu był już najwyższy.

Densytometrycznym progiem rozpoznania OP wg kryteriów WHO z 1992 r. było T-score -2.5 badane metodą DEXA. Ale w którym miejscu? – Definicja mówi o OP jako o chorobie układowej, a więc dotyczącej całego szkieletu. Proces utraty masy kości postępuje w różnych miejscach szkieletu nierównomiernie. Wykazanie przeto T-score -2.5 w jednym miejscu, a w drugim nie, upoważniało do rozpoznania OP tego miejsca, ale już nie innego, a to przeczy definicji OP jako choroby układowej. Wymaga to rewizji albo definicji OP, albo kryteriów diagnostycznych. Drugim powodem do takiej rewizji było rozpowszechnienie odmiennych od DEXA technik badania (np.QUS) i badania masy kostnej (BMD) w różnych miejscach szkieletu – bliższej nasadzie kości udowej, kręgosłupie lędźwiowym, przedramieniu, pięcie, palcu, rzepce – a wszystkie one posługiwały się „swoim” T-score. Czy były one porównywalne i czy można używać ich wymiennie? Podstawowym wymogiem jest obowiązek oceny rozpowszechnienia OP i oceny zagrożenia złamaniami szyjki kości udowej (sz.k.u.) w badanej populacji. Posługując się różnymi technikami i miejscami badania należałoby spodziewać się porównywalnych ocen. Jednak przeprowadzone analizy przyniosły zdecydowanie negatywną opinię o porównywalności i wymienialności różnych T-score.

Black (1) – referując zagadnienie w czasie Światowego Kongresu Osteoporozy w Chicago w czerwcu br. – zilustrował te rozbieżności przykładem rozpowszechnienia OP u kobiet w wieku 70 lat, które mają BMD o T-score -2.5 (a więc wg kryteriów WHO upoważniających do rozpoznania OP) badane różnymi technikami i w różnych miejscach. Odsetek kobiet wypełniających kryterium WHO OP, w zależności w jakim miejscu i jakimi aparatami były badane, różni się zasadniczo. W obrębie stawu biodrowego – od 12 do 24%, w kręgosłupie – od 12 do 35%, na przedramieniu – 25%, w pięcie – od 4 do 20%, na palcu – 55%. Badając zatem tą samą populację, jeden aparat rozpoznaje OP u co 25 osoby, a inny u co drugiej. Jeśli tak postawione rozpoznania stanowią o wszczęciu drogiego leczenia antyresorpcyjnego, to odsetek osób leczonych – w ekstremalnych przypadkach – zależnie od gabinetu, w jakim byłyby zdiagnozowane, mógłby sięgać również od 4 do 55%.
I podobnie ma się diagnoza ryzyka złamania sz.k.u. u w/w kobiet. Jeżeli badanie przeprowadza się w obrębie stawu biodrowego, aparaty różnych producentów oceniają je w granicach od 5 do 7%, badane w kręgosłupie – na 2.9 do 3.5%, na przedramieniu – na 3%, w pięcie – od 3.7 do 6%, na palcu – 2%.

Zaproponowano stosowanie **współczynnika ryzyka złamania** (w.r.z.) jako jednolitego języka diagnostycznego wszystkich technik i miejsc badania, a wynika on z przeprowadzonych już badań epidemiologicznych, niestety głównie w populacji amerykańskiej. Wyraża on w procentach zagrożenie w okresie 5-cio lub 10-letnim złamaniem sz.k.u. w każdym wieku. Tak np. w oparciu o badania NHANES III (2), gdzie T-score -2.5 wynikał z BMD sz.k.u. 0.58 g/cm2, a ryzyko względne jej złamania (RR) rosło 2.3 razy na każde jedno odchylenie standardowe od normy (RR/SD=2.3), wykazano, że w.r.złamania sz.k.u. u osób z BMD sz.k.u. o T-score -2.5 w perspektywie 5 lat w wieku 65-69 lat wynosi 3.2%, 70-75 lat – 4.9%, 75-79 lat – 8.1%, 80-84 lat – 14.1% i ponad 85 lat – 23.3%.

Wcześniej, bo w marcu 2000 r., IOF zajęła stanowisko wobec diagnostyki OP i opublikowała swoje rekomendacje (3). Kanis, posługując się analizą Arlota z wsp. z 1997 roku, wskazał na różny odsetek OP u kobiet w 6, 7 i 8 dekadzie życia w zależności od miejsca badania: w kręgosłupie, w obrębie stawu biodrowego, czy na przedramieniu. Np. w 7 dekadzie przy T-

score -2.5 wykazanego w szyjce kości udowej OP ma 10% kobiet, wykazanego zaś na przedramieniu – już 45%.
Ze względu na wagę tych rekomendacji (3) podajemy je w pełnym brzmieniu, jako że będą nam towarzyszyć przez wiele następnych lat

REKOMENDACJE MIĘDZYNARODOWEJ FUNDACJI OSTEOPOROZY (3)

1. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ustaliła kryteria diagnostyczne „osteoporozy” i „osteopenii” w oparciu o pomiary masy kostnej (BMD) .”Osteoporozę” definiuje BMD poniżej 2.5 SD (Odchylenia standardowego) poniżej szczytowej masy kostnej młodych, zdrowych kobiet. Termin „osteoporozy zaawansowanej” zarezerwowany jest dla masy kostnej jak w przypadku „osteoporozy”, ale już ze stwierdzonymi złamaniami. **Zalecenia: Utrzymanie w/w definicji.**
2. Zakresy diagnostyczne BMD oddzielające „normę” od „osteopenii” i od „osteoporozy” ustalono w oparciu o badanie **BMD szyjki kości udowej (sz.k.u.) metodą DXA.**
Taka metoda i w tym miejscu wykonana, prognozuje możliwość złamania, podobnie jak ciśnienie krwi prognozuje możliwość udaru mózgu, a znacząco lepiej niż robi to oznaczenie cholesterolu w prognozowaniu zawału serca.
BMD sz.k.u. wykonane metodą DXA prognozuje złamania w obrębie stawu biodrowego jednakowo dobrze, jak i złamania w innych miejscach szkieletu, nie gorzej niż badania wykonane w tych miejscach i to zarówno metodą DXA, jak i innymi metodami densytometrycznymi.
3. Jednostka „T-score” oznacza porównanie aktualnie zbadanej masy kostnej z masą kostną młodej, zdrowej populacji, uznanej za „normę”. I pomimo odmiennych zagrożeń złamaniami w różnych populacjach, **nie zalecamy ustanawiania lokalnych (krajowych) norm, zaś NHANES III (2) należy uznać za międzynarodowy standard, przynajmniej do czasu, aż dalsze badania nie zweryfikują tego stanowiska.**
4. Stosowanie wieku 20-29 lat jako referencyjnej grupy młodej, zdrowej populacji, daje informacje o występowaniu osteoporozy zgodne z definicją WHO i rekomendacjami Międzynarodowego Komitetu Standardów dotyczących pomiarów kości.
Zalecamy powszechne stosowanie tego kryterium.
5. Pomimo skąpej dokumentacji, związek pomiędzy BMD a ryzykiem złamań u kobiet i u mężczyzn jest podobny. **Zalecamy, aby te same kryteria diagnostyczne dotyczyły kobiet i mężczyzn**, tzn., że BMD poniżej 2.5 odchylenia standardowego od „normy” młodej, zdrowej populacji kobiet, definiuje również osteoporozę u mężczyzn, przynajmniej do momentu, aż dalsze badania nie wniosą zmian.

6. Pomiary BMD w innych miejscach szkieletu korelują z BMD sz.k.u., ale nie wystarczająco dobrze, aby mogły być stosowane do prognozowania złamań w obrębie stawu biodrowego. Wynika to z różnic biologicznych tkanki kostnej odmiennych części szkieletu, jak i błędów oraz dokładności metodycznych.
7. W przeciwieństwie do pomiaru BMD sz.k.u. metodą DXA, pomiary w innych miejscach szkieletu, a szczególnie wykonywane innymi technikami, powodują stosowanie różnych jednostek „T-score". Dostarczają odmiennych informacji o populacjach, normach i rozmiarach utraty masy kostnej, o rozmiarach ryzyka złamań. **Tak więc „T-score" różnych od sz.k.u. miejsc badania i odmiennych od DXA technik badania nie mogą być używane wymiennie.**
8. **Zalecamy, aby zastosowanie diagnostyczne „T-score" było zarezerwowane jedynie do pomiarów BMD szyjki kości udowej wykonanych metodą DXA.**
9. Przeprowadzone badania przekrojowe i prospektywne wieloma uznawanymi technikami, łącznie z DXA, przyniosły informacje o ryzyku wystąpienia złamań. Przyniosły wiele informacji o gęstości kości w miejscach badanych. Powinny być stosowane w dalszym ciągu do oceny zagrożenia złamaniami, łącznie z innymi niż densytometryczne czynnikami ryzyka, do ukierunkowania działań wśród pacjentów wysokiego ryzyka.
Decyzja o leczeniu powinna opierać się na obszernej, wszechstronnej ocenie ryzyka złamania, a nie tylko o zgodność z pojedynczym, densytometrycznym kryterium diagnostycznym.
10. **Zalecamy, aby wydruki wyników badań wyrażały „ryzyko złamania" niezależnie od tego jakim aparatem, jaką techniką i w jakim miejscu kośćca badanie było przeprowadzone.**
11. „Ryzyko złamania" w różnych miejscach kośćca może być obliczone z gradientu dla każdego 1 odchylenia standardowego. Ocena „ryzyka złamania" wynika z dobrze zaprojektowanych badań przekrojowych, dających możliwość wyznaczenia prognoz krótkoterminowych.
12. Korzystniejszym dla podjęcia decyzji leczniczej jest operowanie „bezwzględnym (absolutnym) czynnikiem ryzyka" w miejsce „względnego ryzyka". Jeśli „względne ryzyko" jest powszechnie już stosowane, powinno się go zarezerwować do oceny ryzyka w populacji. „Ryzyko życiowe" nie jest właściwe do podjęcia decyzji o leczeniu. „10-letnie ryzyko" pozwala zaplanować leczenie 3 – 5 letnie oraz przewidzieć następstwa przerwania leczenia po tym okresie (np. estrogenami czy bisfosfonianami). 5. Ideałem byłaby możliwość oceny ryzyka złamania osteoporotycznego w każdym miejscu szkieletu i w każdej populacji. Ale nie dysponujemy jeszcze taką wiedzą. Najlepiej udokumentowana w wielu regionach świata jest prognoza złamania sz.k.u. i 10-letnia jej perspektywa jest tymczasową granicą możliwości.
13. Metodyka oceny ryzyka złamań może być ulepszona poprzez włączenie do niej różnorodnych czynników ryzyka osteoporozy,

niezależnych od BMD, ale musi być zweryfikowana pod kątem jej międzynarodowej przydatności.

Na temat użyteczności wskaźników przebudowy kości wypowiedział się Komitet ds. Markerów Kostnych Narodowej Fundacji Osteoporozy (4) i Komitet Doradców Naukowych Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (5).
Looker i wsp. (4) uważają, że zmiany w poziomach markerów nie są w stanie przewidzieć czy odzwierciedlić zmian w masie kostnej pod wpływem leczenia bisfosfonianami czy HTZ, tak jak i pojedyncze ich oznaczenie – zmian w BMD u pojedynczego, leczonego lub nieleczonego pacjenta. Natomiast w badaniach naukowych przynoszą wartościowe informacje o patogenezie i skutkach leczenia chorób kości.
Delmas i wsp. (5) łaskawszym okiem patrzą na przydatność posługiwania się wskaźnikami przebudowy kości. Za przewidujące złamania uważają poziomy wskaźników resorpcji (U-NTX, U-CTX, S-CTX) większe o 2 SD od poziomów sprzed menopauzy, uznanych za normę, wtedy przemawiają za dwukrotnym wzrostem ryzyka złamania. Markery resorpcji mogą być przydatne u wyselekcjonowanych pacjentów, u których wartość BMD i znajomość klinicznych czynników ryzyka nie pozwalają na podjęcie decyzji o leczeniu. U pacjentów z już rozpoznaną osteoporozą bardzo wysokie wartości markerów, powyżej 3 SD od normy, mogą sugerować inną chorobę metaboliczną kości, szczególnie złośliwą.
Obydwie komisje są zgodne co do jednego: markery kostne nie są w stanie przewidzieć utraty masy kostnej.

LECZENIE

Shea i wsp. (6) z grupy ORAG (Osteoporosis Research Advisory Group) dokonali metaanalizy 66 prac, z których tylko 15 było przeprowadzonych z losowo wybieranymi do badań pacjentkami pod kontrolą placebo, badając wpływ suplementacji samym wapniem, bez witaminy D, na masę kostną. Po 2 latach przyjmowania wapnia, różnice BMD pomiędzy leczonymi i nieleczonymi w sz.k.u. nie przekraczały 1.60%, w kręgosłupie – 1.66%, a w przedramieniu – 1.91%. RR złamań kręgów – 0.77, a pozakręgowych – 0,84.
Wniosek: Monoterapia wapniem wywiera znikomy wpływ na masę kostną, zaś liczba przypadków złamań nie pozwala na znaczące określenie potencji przeciwzłamaniowej.
Riggs (7) w swoim znakomitym wykładzie na Światowym Kongresie Osteoporozy

w Chicago wszechstronnie odniósł się do miejsca i znaczenia estrogenów i HTZ. Cytuje trzy znaczące opracowania wpływu 10-letniego leczenia estrogenami (E) vs estrogenami + progestagenami (E+P) na częstotliwość występowania raka piersi. Ze względu na ich rozmiary (w sumie przebadano 130000 kobiet) i zasadnicze znaczenie w klinicznych decyzjach zasługują na szczególną uwagę i odnotowanie.

Study	**N**	**RR dla E**	**RR dla E+P**
Collaborative Group on Brest Ca (Lancet 1997,350:1047)	53.865	1.35	1.55
Nurses Health Study (JAMA 2000,283:634)	28.985	1.35	1.9
BCODP Study (JAMA 2000, 283:483)	46.355	1.1	1.8

U kobiet leczonych samym estrogenem zagrożenie rakiem piersi rośnie o 1-2% rocznie, zaś u pań leczonych estrogenami z progestagenami – o 6 do 8% rocznie.

Alternatywa dla HTZ , poza leczeniem objawów wypadowych w okresie klimakterium – i nadzieja – tkwi w grupie SERM (Specyficznych Modulatorach Receptora Estrogenowego), z których pierwszy, raloksyfen, wykazał już swoją skuteczność przeciwzłamaniową, przy wybitnym efekcie zmniejszającym częstotliwość występowania raka piersi i przy braku stymulacji endometrium.

Orwoll i wsp. (8) donoszą o ukończeniu próby klinicznej potwierdzającej skuteczność alendronianu (AL) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. U 241 uczestników próby z niską masą kostną wykazano po 2 latach leczenia 10 mg AL 7.1% wzrost BMD w kręgosłupie i 2.5% w sz.k.u. przy statystycznie niższej liczbie złamań kręgów.

Wykazano również (9) identyczność efektu klinicznego alendronianu – dobrą tolerancję żołądkową oraz porównywalne wzrosty masy kostnej po 6 i po 12 miesiącach w kręgosłupie, sz.k.u., krętarzu i w całkowitym biodra, przy ok. 50% spadku NTX i fosfatazy zasadowej w pierwszych trzech miesiącach –

podawanego 1 x dziennie w dawce 10 mg, 35 mg 2 x w tygodniu i 70 mg jeden raz tygodniowo u 1258 kobiet z niską masą kości. Stwarza to szansę wygodniejszego dla pacjenta leczenia alendronianem.

Reginster i wsp. (10) opublikowali wyniki wieloośrodkowej próby klinicznej nad skutecznością risedronianu w zapobieganiu złamaniom kręgów u kobiet z zaawansowaną osteoporozą leczonych przez 3 lata dawkami 2.5 i 5 mg.Badanie kontynuowano po 2 latach tylko dawką 5 mg. Risedronian w dawce 5 mg zredukował liczbę nowych złamań kręgów o 49%, w tym o 61% już w pierwszym roku leczenia, zaś złamania pozakręgowe zmniejszył o 33% w porównaniu z grupą placebo. Wszystkie wyniki były statystycznie wybitnie znamienne. Tolerancja leczenia podobna do placebo.

Chesnut III i wsp. (11) są autorami opublikowanej pod koniec września br. pracy podsumowującej 5-letnią próbę kliniczną PROOF nad skutecznością antyzłamaniową łososiowej kalcytoniny donosowej u kobiet po menopauzie z zaawansowaną osteoporozą w trzech dawkach 100, 200 i 400 IU podawanych codziennie, łącznie z wapniem (1000 mg) i witaminą D (400 IU). Dawka 200 IU okazała się najskuteczniejsza i zredukowała nowe złamania o 33% w sposób statystycznie znamienny. Tempo przebudowy kości mierzone s-CTX zmniejszyło się, wzrosła masa kości w kręgosłupie lędźwiowych o 1-1,5%. Na BMD sz.k.u. i statystycznie istotnego zahamowania liczby jej złamań kalcytonina nie wpłynęła.

Wobec pojawiających się w publikacjach i odgłosów w mediach o „akcjach” przeciwko spożywaniu mleka, IOF postanowiła wszcząć zdecydowaną kampanię odpierającą nieodpowiedzialne i szkodliwe publikacje. Wszystkie polskie towarzystwa naukowe z Polską Fundacją Osteoporozy i Instytutem Żywności i Żywienia pod patronatem Ministra Zdrowia podpisały się pod Złotą Kartą Zdrowego Żywienia, zalecającą wypijanie codziennie przynajmniej 2 szklanek mleka (pamiętając, że dziennie zapotrzebowanie na wapń po 50 r.ż. wynosi ok. 1200 mg, a jeden litr mleka i jego pochodnych zawiera ok. 1000 mg wapnia elementarnego). W tym miejscu na szczególną uwagę zasługują prace japońskich zespołów Takady i Toba znanych z badań nad składnikami mleka, a szczególnie nad „milk basic protein (MBP)”, którzy wykazali jego możliwości bezpośredniego hamowania resorpcji osteoklastów w hodowli komórek kostnych. Obecnie udowodnili oni (12), że MBP jest w stanie zahamować utratę masy kostnej u szczurów po owarektomii,

zapobiegając modelowej, eksperymentalnej osteoporozie. Zaczniemy więc patrzeć na mleko nie tylko jako na nośnika wapnia, ale jako na naturalne źródło służące zdrowiu kości.

Glerup i wsp. (13) wskazują w swoich badaniach, że miopatia towarzysząca hipowitaminozie D jest istotnym objawem niedoboru tej witaminy, w znacznym stopniu osłabia funkcje mięśni i może być obecna nawet przed wystąpieniem oznak biochemicznych osteomalacji. Pełna normalizacja czynności mięśni wymaga leczenia dużymi dawkami witaminy D przez przynajmniej 6 miesięcy. Wykazali ponadto, że aktywność fosfatazy zasadowej nie może służyć do wykrywania miopatii wynikłej z hipowitaminozy D. Niezawodnym jej testem jest pomiar 25(OH)D w surowicy krwi.
Tylko, co to znaczy „duże dawki”?

Heaney R. (14) radzi klinicystom, biorąc pod uwagę wysoką cenę oznaczania wit. D i dobrze udokumentowaną wiedzę o niedoborach jej w średnim i starszym wieku, stosowanie rutynowej suplementacji. Za bezpieczną dzienną dawkę uważa się 1000 IU, tj. 25 mcg, która powinna być wystarczająca do utrzymania poziomu 25(OH)D w surowicy na wysokości pożądanych 80 nmol/l.

Cauley J. i wsp. (15) przeanalizowali zgony z powodu złamań osteoporotycznych u 6459 kobiet w wieku 55-81 lat uczestniczących w badaniu FIT przez średnio 3.8 lat. 907 z nich doznało złamań, były one starsze od kobiet, które nie przebyły złamań, miały niższą masę kości i poprzednio częściej doznawały złamań. 122 kobiety umarły w czasie trwania próby FIT, w tym 23 po przebytym złamaniu. Nie wykazano różnic w stopniu zagrożenia zgonem wynikłym ze złamania szyjki k. u. czy ze złamania kręgu. Inne złamania nie stanowiły zagrożenia życia. Jest to ważna wskazówka nakazująca jednakowo poważne traktowanie typów złamań .

Sambrook P.N. (16) podsumował aktualne próby kliniczne badające skuteczność leczenia i/lub zapobiegania osteoporozie posteroidowej i złamaniom w jej przebiegu. Dotychczasowe, niefarmakologiczne środki zaradcze nakazywały: 1. Stosowanie najniższych, jeszcze skutecznych dawek kortykosteroidów. 2. Zalecanie alternatywnych dróg ich podawania, np. drogą inhalacyjną, pamiętając jednocześnie o jednakowej wadze dawki skumulowanej. 3. Zwiększenie codziennego wysiłku fizycznego i uprawiania

usprawniających ćwiczeń gimnastycznych, jeśli choroba zasadnicza na to pozwala. 4. Ograniczanie do minimum zagrożenia upadkami, stosowanie pomocnych ochraniaczy bioder, kul, nieślizgających się ochraniaczy na podeszwy itp.

Analiza prób klinicznych oceniających skuteczność leków p/resorpcyjnych wskazuje, że kobiety po menopauzie są najbardziej narażone na skutki kortykostroidoterapii i one bezwzględnie wymagają profilaktyki złamań. Gradacja skuteczności leków wskazuje na bisfosfoniany (BP) i na aktywne metabolity witaminy D w pierwszej kolejności. Sama suplementacja wapnia jest nieskuteczna, a jeśli jego podaż pokarmowa jest wystarczająca, nie należy jej stosować łącznie z aktywnymi postaciami wit. D. Dołączenie HTZ do BP wzmaga korzyść leczniczą po menopauzie. U chorych długotrwale przyjmujących małe dawki sterydów, podaż wapnia z witaminą D wydaje się być wystarczająca, chociaż przekonującymi danymi nie dysponujemy.

Od czasu wykrycia podobieństw w działaniu alendronianu i statyn hamujących syntezę cholesterolu, zainteresowanie tymi ostatnimi gwałtownie rośnie w aspekcie osteotropowym. Zaowocowało to wieloma wartościowymi opracowaniami publikowanymi podczas kongresu w Chicago. Za ilustrację rangi zagadnienia niech posłuży praca Meiera C.R. i wsp. (17) analizująca wpływ przyjmowania statyn na złamania kości. W liczbie 91 611 obserwowanych osób po 50 r.ż. 28 340 stosowało leki zmniejszające poziom lipidów we krwi. Złamań odnotowano 3490. Po skorygowaniu BMI, palenia papierosów, liczby wizyt u lekarza, stosowania kortykoidów i estrogenów, aktualne przyjmowanie statyn wiązało się z znamiennie mniejszą liczbą złamań kości (OD = 0.55) prawie o połowę. Fibraty tych możliwości nie wykazały.

Równoczesne śledzenie wyników prób klinicznych i analiza uczestników tych badań (mając na względzie głównie bezwzględne ryzyko złamania, świadczące o zaawansowaniu osteoporozy u uczestników), czyli jaka populacja była testowana poszczególnymi lekami, uczy czytania cyfr. Tak jak „T-score” szyjki k.u. nie można porównywać z takimż w kręgosłupie, a już na pewno nie badane różnymi technikami – pomimo stosowania identycznych jednostek – tak skuteczności przeciwzłamaniowej leków nie można porównywać, jeśli nie identyczne były populacje badane. Z czterech badań klinicznych ukończonych w ostatnich latach w zgodzie z wymogami badań „z losowo

dobranymi pacjentami, podwójnie ślepych prób, wobec placebo, wieloośrodkowych” do testowania alendronianu (AL) w badaniu FIT posłużono się populacją o 8% zagrożeniu złamaniami, risedronianu (RD) – o 16,3%, raloksyfenu (RF) w badaniu MORE – 21,2% i kalcytoniny (KT) w PROOF – kobietami o zagrożeniu 29,6%. Takie też uzyskano wyniki hamowania nowych złamań kręgosłupa: AL – 47%, RD – 41%, RF – 30%, KT – 36%. W złamaniach pozakręgowych skuteczność wykazały tylko alendronian i risedronian. Również zaostrzające się wymagania wobec uczestników prób klinicznych (w starszych próbach nie funkcjonował obowiązek usuwania z badań osób, które straciły ponad 10% gęstości kości w ciągu roku, a z takich głównie rekrutują się złamania w grupie placebo. A więc im mniej będzie złamań w grupie placebo, tym mniejsza „ujawni się” skuteczność przeciwzłamaniowa testowanego leku (wyrażana w %).

Bezkrytyczne przyjmowanie do wiadomości i stosowania „cyfr skuteczności”, bez znajomości warunków i wiarygodności przeprowadzonych prób klinicznych, doprowadza do tego, do czego doprowadziło podejmowanie decyzji o leczeniu na podstawie każdego T-score, aby tylko miało „minus 2,5”.

EPIDEMIOLOGIA

Kannus i wsp. (18) alarmują o złamaniach miednicy w populacji fińskiej powyżej 60 r.ż., gdzie pomiędzy rokiem 1970 a 1997 odnotowano wzrost o 23% (z 20 do 92 na 100 tys. mieszkańców).

Szulc i wsp. (19) badali masę kostną u 934 mężczyzn w wieku od 19 do 85 roku życia. Szczytowe wartości uzyskali w kręgosłupie lędźwiowym w wieku 25 lat, w sz.k.u. w 29 roku życia, w 40 – dla przedramienia i w wieku 37 lat – dla całego szkieletu. Utrata masy kostnej z wiekiem sprawia wrażenie liniowej i do 80 r.ż. sięga 13-18%, czyli 1.1-1.8 SD, a w trójkącie Warda – 43%, czyli -2.5 SD.

Hermann i wsp. (20) nie pozostawiają wątpliwości o szkodliwości palenia papierosów, tym razem w populacji 2015 Dunek, z których 832 paliły w okresie przed i okołomenopauzalnym i palą nadal, 285 przerwało, pozostałe wolne były od nałogu. Wykazali negatywny, znamienny związek pomiędzy nikotynizmem a BMD kręgosłupa lędźwiowego (p = 0,012), sz.k.u. (p =

0,001) i całego szkieletu (p = 0,001). U kobiet ze zwiększoną masą ciała palenie nie wpłynęło na masę kostną, poziom zaś wit. D (p = 0,001) i osteokalcyny (p = 0,04) w surowicy był odwrotnie proporcjonalny do ilości wypalanych papierosów dziennie.

Meyers i wsp. (21) ostrzegają przed pogarszającym los pacjentów ze złamaniami sz.k.u. czynnikami ryzyka. Ryzyko śmierci po złamaniu sz.k.u rośnie o 2,3 u osób o obniżonej sprawności intelektualnej, o 3,3 przy współuczestniczących dwóch chorobach przewlekłych, przy inwalidztwie ruchowym nie pozwalającym na opuszczenie domu -3,2 (RR).

Honkanen i wsp. (22) zidentyfikowali czynniki ryzyka złamań przedramienia u 368 kobiet z 11 798 w średnim wieku 52,3 lata, obserwowanych w badaniu OSTORE. Czynnikami zwiększającymi ryzyko złamania są: uprzednie złamanie Collesa o 158%, okres pomenopauzalny – o 69%, zaś zmniejszającymi to ryzyko okazały się: HTZ – o 63%, spożycie wapnia w granicach 1000-1500 mg dziennie – o 39%, nadwaga – o 36% i porody – o 29%. Niska masa ciała, małe spożycie wapnia, bez HTZ i uprzednie złamania łącznie zwiększają częstotliwość złamań dwunastokrotnie.

PRZESŁANIE ROKU

Czeka nas duży wysiłek, aby wśród zainteresowanych osteoporozą lekarzy w Polsce spopularyzować to „nowe myślenie” i podjąć działania dostosowawcze. Oznacza ono:

– rozpoznanie osteoporozy w oparciu o kryteria WHO, ale wyłącznie na podstawie badania BMD metodą DXA, pamiętając, że „T-score” odnosi się wyłącznie do szyjki kości udowej;
– posługiwanie się wynikami wyrażającymi „ryzyko złamania”, bo w oparciu o nie będziemy podejmować decyzję o leczeniu, a nie w oparciu o „rozpoznanie osteoporozy” – tu priorytet jest wyraźnie określony;
– podejmowanie decyzji o leczeniu uwzględniającej badanie densytometryczne i ocenę czynników ryzyka, z których każdy ma określoną w cyfrach (RR) moc oddziaływania;
– znajomość skuteczności – i jak udowodnionej i u kogo wykazanej – poszczególnych leków i reżimów antyresorpcyjnych;
– niezbywalną potrzebę badań epidemiologicznych populacji polskiej mających na celu określenie zagrożenia złamaniami i identyfikację czynników ryzyka;
– konieczność zapewnienia każdemu wymagającemu diagnostyki

densytometrycznej mieszkańcowi Polski dostępu do aparatu DXA i określenia BMD szyjki kości udowej i kręgosłupa, inne techniki i miejsca badania będą musiały wykazać swoją przydatność i miejsce w diagnostyce i badaniach przesiewowych;
– zapewnienie każdemu zdiagnozowanemu pacjentowi o wysokim ryzyku złamania (np. powyżej 15% bezwzględnego ryzyka pięcioletniego) nisko odpłatnego leczenia.

Korzyści powinni odnieść wszyscy. Pacjenci, bo będą leczeni ci, którzy tego wymagają, a budżety tych, którzy mogą się obejść postępowaniem tańszym, nie będą narażane na niepotrzebne wydatki; budżet Państwa, bo liczba osób leczonych drogimi, refundowanymi lekami zmniejszy się, za to leczone będą osoby właściwe, a więc przyszłe koszty leczenia złamań również zmniejszą się, a pieniądze w ten sposób zaoszczędzone należy wydać na zapewnienie właściwej diagnostyki w całym Kraju.
Jest to wykonalne w ciągu najbliższych dwóch lat. Skorzystajmy z tej szansy.

PIŚMIENNICTWO:

1. Black D.M. (Za Wspólny Komitet NOF – Narodowej Fundacji Osteoporozy USA, ISCD- Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej i ASBR – Amerykańskiego Towarzystwa Naukowego Kości): Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. Osteoporosis Int., 2000, 11, Supl. 2,58.
2. Looker A.C. i wsp.: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. J. Bone Miner. Res. 1997, 12., 1761.
3. Kanis J.A. i wsp. (Za Komitet Doradców Naukowych IOF- Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy): An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000, 11, 192.
4. Looker A.C. i wsp.: Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int 2000, 11:467.
5. Delmas P.D. i wsp.(Za Komitet Doradców Naukowych IOF): The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int 2000, 11: Suppl. 6:S2-17
6. Shea B. i wsp.: A meta analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000, 11: Suppl. 2, S114/216.
7. Riggs B.L.: Estrogens/Progestins and bone. Osteoporos Int 2000, 11:Suppl.2 IS7/S44.

8. Orwoll E. i wsp.: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000, 343:604.
9. Schnitzer T. i wsp.: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res. 2000, 12:1.
10. Reginster J.-Y. Z wsp.: Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000,11:83.
11. Chesnut Ch.H. z wsp.: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteopotic Fractures Study. Am J Med. 2000, 109: 267.
12. Toba Y. Z wsp.: Milk Basic Prfotein: A novel protective function of milk against osteoporosis. Bone 2000, 27/3:403.
13. Glerup H. z wsp.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calci Tissue Int 2000, 66:419.
14. Heaney R.: Vitamin D: How much do we need, and how much is too much?. Osteoporos Int 2000, 11:553.
15. Cauley J. Z wsp.: Risk mortality following clinical fractures.Osteoporosis Int 2000, 11:556.
16. Sambrook P.N.: Cortycosteroid Osteoporosis: Practical implikations of recent trials. J.Bone Miner Res 2000,15,1645.
17. Meier C.R. i wsp.: Inhibitory reduktazy HMG-CoA a ryzyko złamań kości. JAMA 2000, 283, 3205.
18. Kannus P. i wsp.: Epidemiology of pelvic fractures in eldery people in Finland:sharp increase in 1970-1997 and alarming projections for the new millenium. Osteoporosis Int 2000,11/5,443.
19. Szulc P. i wsp.: Cross-sectional assesment of age-related bone loss in men:the MINOS study. Bone 2000,26/2,123.
20. Herman A.P. i wsp.: Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. J.Bone.Miner.Res. 2000, 15/4,780.
21. Meyers H.E. i wsp.: Factors associated with mortality after hip fracture. Osteoporosis Int. 2000,11/3,228.
22. Honkanen R.J. i wsp.: Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. Osteoporosis Int. 2000, 11/3,265