

# Wskazania do leczenia osób z wysokim ryzykiem złamania kości – logika stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia wobec osteoporozy *Anno 2007*

## *Who to treat due to high risk of bone fracture – the logic of the World Health Organization 2007 standpoint*

*Nie diagnozujemy „osteoporozy”, tylko całkowite, indywidualne, 10-letnie zagrożenie złamaniem, wynikające z oddziaływania niezależnych i samowystarczających czynników ryzyka. Celem leczenia jest natomiast zmniejszenie zagrożenia złamaniem, z jakiegokolwiek powodu by ono nie wynikało.*

Janusz E. Badurski, Edward Czerwiński, Ewa Marciniowska-Suchowierska, Witold Tlustochowicz

### Streszczenie

Wieloprzyczynowy charakter osteoporozy i wielorakość zmian w kościach nie umożliwia jej rozpoznania w myśl jednolitych kryteriów. Pierwszoplanowym obowiązkiem jest ocena 10-letniego, indywidualnego zagrożenia złamaniem (RB-10), uwzględniającego niezależne i samowystarczające czynniki ryzyka. Należą do nich zaawansowany wiek, uprzednio przebyte złamanie, złamania biodra u rodziców, niski BMI, niska masa kostna, leczenie glikokortykosteroidami, reumatoidalne zapalenie stawów, nikotyzm i nadużywanie alkoholu. RB-10 jest iloczynem ryzyka populacyjnego (RP-10) i liczby ryzyka względnego (RW) indywidualnych niezależnych i samowystarczających czynników ryzyka ( $RB-10 \text{ badanego pacjenta} = RP-10 \times \text{jego RW}$ ). Według Johnella RB-10 poniżej 8% nie wymaga interwencji, powyżej 14% uzasadnia leczenie bez względu na wysokość BMD. RB-10 pomiędzy 8 a 14% jest wskazaniem do badania BMD precyzującego zagrożenie. Celem leczenia jest zmniejszenie zagrożenia złamaniem. W przypadku BMD o T-score powyżej -2,0 tylko niektóre leki wykazują skuteczność, jedyną możliwością redukcji zagrożenia jest wtedy eliminacja czynników ryzyka – tych, na które mamy potencjalny wpływ.

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, czynniki ryzyka złamania, próg interwencji.

### Abstract

The multiple causes of osteoporosis and diversity of pathological changes in bones make it impossible to give a diagnosis based on uniform criteria. A 10-year evaluation of absolute individual risk of fracture (AR-10) based on independent and self-sufficient factors of fracture risk is a primary duty. These factors are: advanced age, previous fracture, hip fracture in parents, low BMI, low BMD, therapy with glucocorticosteroids, rheumatoid arthritis, smoking and alcohol abuse. AR-10 is calculated by multiplying population risk (PR-10) by relative risk (RR) of independent and self-sufficient factors of fracture (an individual's AR-10 = PR-10 × his/her RR). According to Johnell AR-10 below 8% requires no intervention, above 14% justifies treatment regardless of BMD level, between 8% and 14% is a signal to measure one's BMD to assess the risk more precisely. The aim of treatment is to reduce the risk of fracture. With BMD T-score -2.0 only some medicines are effective; therefore the only method of reducing the risk of fracture is to eliminate the fracture risks we can control.

**Key words:** osteoporosis, fracture risk factors, intervention threshold.

Niniejsze opracowanie skrótowo podsumowuje 7-letni dorobek wielu międzynarodowych gremiów zaangażowanych w badanie i popularyzację wiedzy o osteoporozie, w tym stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia *Anno 2007*.

1. Ilustruje pouczający proces ewolucji wiedzy i wyobrażeń o przyczynach obniżenia wytrzymałości kości, które objawia się podatnością na złamanie po niewielkim urazie.
2. Uzasadnia potrzebę zmiany wizerunku jej istoty oraz potrzebę wprowadzenia do codziennej praktyki nowych standardów postępowania.
3. Uświadamia, jakimi możliwościami dysponujemy w ocenie zagrożenia złamaniem i jaka jest logika kryteriów decyzyjnych o leczeniu na obecnym etapie wiedzy.

W zrozumieniu tego procesu najskuteczniejsze, jak zawsze, jest odwołanie się do logicznego myślenia lekarza, a ten z natury swojej posługuje się najchętniej narracją opisową i porównaniami z innymi przykładami z codziennej praktyki lekarskiej.

Nawykiem i powinnością w trakcie badania pacjenta jest rozpoznanie choroby już zaistniałej lub zagrożenia jej wystąpieniem. Chorobę na ogół definiują określone czynniki etiologiczne, charakterystyczny przebieg i objawy kliniczne, a badania obrazowe płynów ustrojowych i tkanek uwiarygodniają rozpoznanie. Skuteczność rozpoznania jest wprost proporcjonalna do wiedzy o ww. jego składnikach.

W bezobjawowej na ogół osteoporozie (OP) *nic się nie dzieje, aż do wystąpienia złamania*. Tak jak w przypadku zawału mięśnia sercowego, rozpoznanie możliwe jest dopiero *post factum*. Badania epidemiologiczne określiły jednak czynniki ryzyka przyspieszające wystąpienie złamania lub zawału. Umiejętne wykorzystanie tej wiedzy precyzuje rozmiary zagrożenia i daje lepsze szanse na leczenie czy zapobieganie. Kiedyś diagnostyka kardiologiczna zagrożenia zawałem opierała się jedynie na wywiadzie stenokardii, określeniu stężenia cholesterolu i obrazu załamek T w EKG. Obecnie ocenia całkowite ryzyko zawału, wyrażając je w procentach prawdopodobieństwa w najbliższych 5 latach. Stało się to możliwe po zaimplementowaniu do tej oceny wielu takich czynników ryzyka, jak palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia itd., z których każdy może stanowić samodzielną przyczynę zawału. Ten standard nowoczesnego myślenia stosuje się do każdego stanu patologicznego, również do osteoporozy.

Wymaga to odpowiedzi na istotne pytania: Czy osteoporoza jest procesem, czy chorobą? Co się rozpoznaje? Czy cokolwiek identyfikuje osteoporozę przed złamaniem? Czy ocena zagrożenia pierwszym i następnym złamaniem jest możliwa? Jak spełnić podstawowe oczekiwania pacjenta, a równocześnie podstawowy obowiązek lekarza, tj. rozpoznanie i zmniejszenie tego zagrożenia?

*Osteo* – kość, *porosis* – porowatość/zrzesotnienie, czyli osteoporoza – zrzesotnienie/zanik kości. *Mało kości w kości* – jak to trafnie nazwał Albright 65 lat temu. Przewaga resorpcji nad tworzeniem powoduje, że ilość, jakość, masa i wytrzymałość kości zmniejszają się z wiekiem. Jednocześnie zmniejsza się zapotrzebowanie na aktywność fizyczną, masa mięśniowa i sprawność ruchowa, zwiększają się natomiast podatność na upadki oraz ryzyko i częstotliwość złamań. Te dwa czynniki, kostny i pozakostny, determinują rozmiary zagrożenia złamaniem. Przy znanym wieku, jedynie BMD poddaje się pomiarom. Dołączenie informacji o mocy oddziaływania

pozostałych czynników ryzyka złamań wymaga użycia iloczynu ryzyka względnego (RW), wskazującego, o ile zwiększa się zagrożenie (w tym przypadku złamaniem) u osoby nim obciążonej.

W ocenie ilości, masy, gęstości kostnej (BMD) posługujemy się wielkością odchylenia standardowego od szczytowej masy kostnej w 29.–30. roku życia zdrowych kobiet, tzn. od  $T\text{-score} \pm 1,0$ , której ujemna wartość jest tym większa, im jesteśmy starsi, oraz od  $Z\text{-score} = 0$ , która porównuje badaną BMD do średniej BMD równolatka, czyli niejako różnicuje normę wieku od choroby, jeśli jest od tej normy niższa. Zgodnie z rozkładem krzywej Gaussa tylko 65–70% z nich mieści się w granicach  $T\text{-score} \pm 1,0$  odchylenia standardowego od normy, 15% wykazuje BMD w granicach od  $-1,0$  do  $-2,5$ , a 0,6% nawet poniżej  $T\text{-score} -2,5$ , nie wykazując żadnej zmiany patologicznej, może co najwyżej cechę genetyczną [1].

$Z\text{-score} -1,0$  w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną i świadczy albo o wadzie genetycznej (bardzo rzadko), albo (najczęściej) o skutkach oddziaływania jakiegoś czynnika (*czynnika ryzyka złamania*), który doprowadził do utraty masy kostnej i zwiększył ryzyko złamania 2,6-krotnie.  $T\text{-score} -2,0$  oznacza natomiast mniejszą od średniej BMD u młodych i zdrowych kobiet, ale w późniejszych dekadach życia jest już normą wieku, nie świadczy wtedy o chorobie, tylko o wieku. Ta sama wartość  $T\text{-score}$ , np.  $-2,5$  (stosowana dotąd jako próg rozpoznania choroby), oznacza wielokrotnie mniejsze zagrożenie złamaniem w 5. i 6. niż w 7. i 8. dekadzie życia (tab. 1. [wg 2]).

Publikacje z 2000 r., podsumowujące doświadczenia ze stosowania kryteriów diagnostycznych WHO z 1994 r., zapoczątkowały odwrót od  $T\text{-score} -2,5$  jako celu diagnostycznego i wskazania do leczenia [3–5]. W Polsce były one również intensywnie popularyzowane [6–9].

Prospektywne badania epidemiologii złamań przeprowadzone w Szwecji [10] posłużyły za wzorzec dla obecnych standardów, wskazując na rosnące osobnicze prawdopodo-

Tab. 1. Ryzyko względne złamania bliższego końca kości udowej w zależności od wieku i  $T\text{-score}$  mierzonego w tym miejscu [wg 2]

Wiek (lata)	Mężczyźni			Kobiety		
	$T\text{-score} -1$	$T\text{-score} -2,5$	$T\text{-score} <-2,5$	$T\text{-score} -1$	$T\text{-score} -2,5$	$T\text{-score} <-2,5$
45	0,7	2,2	3,4	0,4	1,4	2,2
50	1,1	3,4	5,1	0,5	1,7	2,9
55	0,9	3,1	4,9	0,7	2,9	4,9
60	1,2	3,7	6	1,1	4,4	7,8
65	1,9	5,3	8,8	1,5	5,9	11,3
70	2,7	8,5	14,3	2	8,8	18,3
75	4,1	14,2	24,2	2,3	11,1	24,6
80	4,6	13,7	24,3	2,5	11,5	27,9
85	7,6	10,5	19,9	2,1	10	25,8

**Tab. 2.** Dziesięcioletnie populacyjne ryzyko złamania bliższego końca kości udowej w populacji kobiet i mężczyzn w różnym wieku (RP-10) [wg 10]

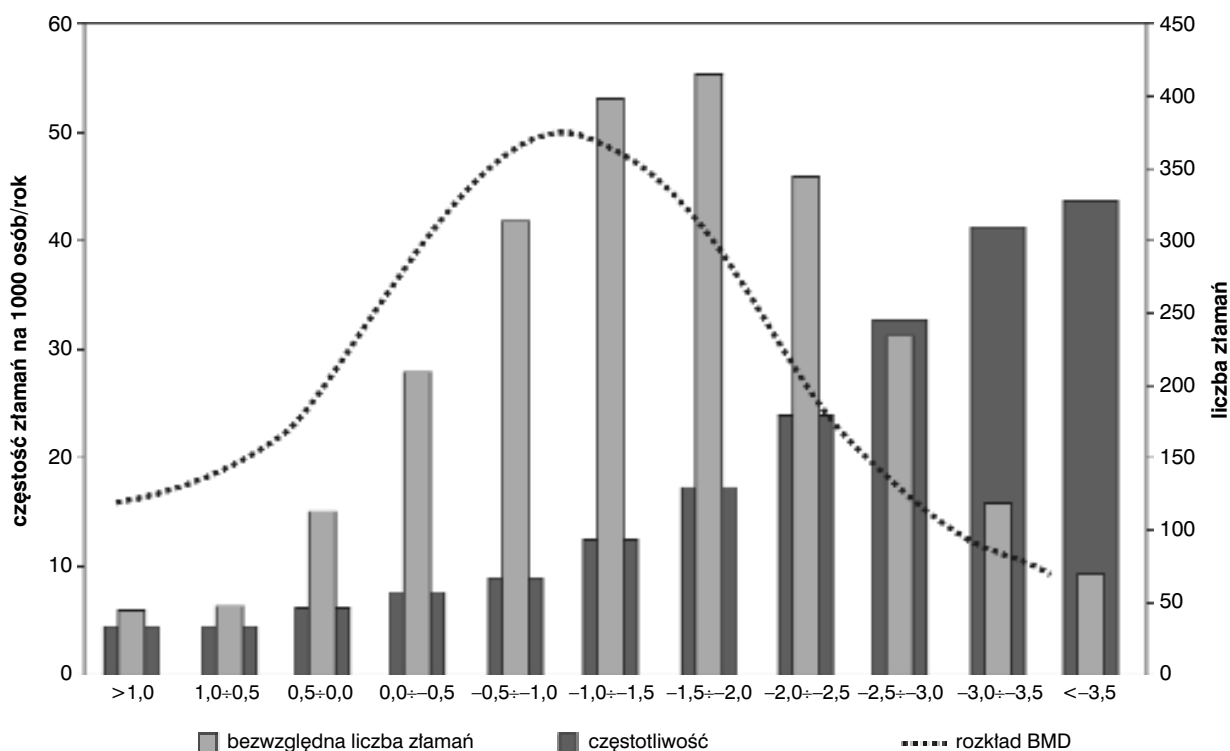
Kobiety									
wiek (lata)	45	50	55	60	65	70	75	80	85
ryzyko (RP-10)	0,4	0,6	1,2	2,3	3,9	7,3	11,7	15,5	16,1
Mężczyźni									
wiek (lata)	45	50	55	60	65	70	75	80	85
ryzyko (RP-10)	0,5	0,8	0,8	1,2	2,1	3,4	5,9	7,6	7,1

bieństwo złamania w perspektywie najbliższych 10 lat i mówiąc o tzw. ryzyku populacyjnym złamania (RP-10) (tab. 2.). Podlegają mu wszyscy, ponieważ ilość, jakość i wytrzymałość kości z wiekiem zmniejsza się, a to zagraża złamaniem. Czy to zjawisko należy traktować jako proces starzenia się tkanki, czy jako chorobę o nazwie osteoporoza? Każdemu wiekowi jest przypisane określone ryzyko złamania po niewielkim urazie, czyli jeżeli kiedykolwiek ktoś doświadczyłby takiego złamania, to czy powinien mieć rozpoznaną osteoporozę?

Krzywa wzrostu RP-10 oznacza, że 1 na 333 kobiety w wieku 50–59 lat dozna złamania bliższego końca kości udowej, w wieku 60–69 lat 1 na 42, 10 lat później 1 na 13, a powyżej 80. roku życia już co 6. Taka jest częstotliwość złamań, natomiast liczebność, np. w tej samej 9. dekadzie życia kobiet, jest kilkakrotnie mniejsza niż pań 60-letnich i 70-letnich, więc bezwzględna liczba złamań w populacji kobiet po menopauzie jest największa

w młodszej i liczniejszej populacji [11]. Obrazowo i celnie ilustruje to rycina zaczerpnięta z opracowania Siris i wsp. [12] (ryc. 1.).

Badania epidemiologii złamań w ostatnich latach, konfrontujące złamania niskoenergetyczne z BMD, wykazały, że 55–75% tych złamań zachodzi u osób z masą kostną na pograniczu normy i osteopenii, przy *T-score* ok.  $-1,5$  [11–14]. Dotykają więc one przeważnie osób niewypełniających kryteriów densytometrycznych osteoporozy (*T-score*  $-2,5$ ) WHO z 1994 r. [1], za to obciążonych innymi przyczynami obniżenia wytrzymałości kości niż niska masa kostna. O ile definicja osteoporozy z 1994 r., jeszcze przed okresem badań epidemiologicznych złamań, opisywała jej postać starczą (spadek masy kostnej z zaburzoną mikroarchitekturą), o tyle definicja NIH z 2000 r. wspomina jedynie obniżoną wytrzymałość kości jako przyczynę podatności kości na złamanie w wyniku niewielkiego urazu [15].



**Ryc. 1.** Częstość i liczebność złamań w zależności od rozkładu BMD [wg 12]

**Tab. 3.** Niezależne, samodzielnie wystarczające do zwiększenia ryzyka złamań czynniki i ich iloczyn ryzyka względnego (RW)

Czynnik ryzyka	RW
uprzednio przebyte złamanie po 50. roku życia po niewielkim urazie	1,8 [16]
złamania biodra u rodziców	2,27 [17]
przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami	2,07 K i 2,6 M [18]
niski wskaźnik masy ciała (BMI)	przy BMI=20 RW=1,95, przy BMI=15 RW=4,48, wg tab. 4. [19]
niska masa kostna	RW złamania bliższego końca kości udowej = 2,6/-1,0 Z-score, wg tab. 5.-7. [20]
osteoporoza wtórna w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	1,95 [2]
aktualne palenie tytoniu	1,8 [21]
nadużywanie alkoholu	1,7 [22]

Nie zachęca to – na obecnym etapie wiedzy – do skupiania się na jakimkolwiek definiowaniu i rozpoznawaniu osteoporozy jako choroby o jednolitych cechach etiologicznych, patogenetycznych i klinicznych. Jest to raczej złożony i wieloprzyczynowy problem łamliwości kości. Stawia on przed nami wymóg oceny ryzyka złamania, z jakiegokolwiek powodu by ono nie wynikało.

Nie negując znaczenia i doceniając rolę utraty masy kostnej, wiadomo już, że rozpoznawanie choroby jedynie na podstawie wieku i jednego parametru (np. BMD) znacznie ogranicza możliwość oceny zagrożenia złamaniem. W każdym bowiem osobniczym przypadku na ilość, jakość, wytrzymałość kości wpływają uwarunkowania genetyczne, konstytucyjne, styl życia i sposób odżywiania, choroby towarzyszące, używki, tzn. zidentyfikowane badaniami epidemiologicznymi czynniki negatywne. Tak jak brak zmian w EKG i prawidłowe stężenie cholesterolu nie wykluczają zagrożenia zawałem mięśnia sercowego, ponieważ może ono wynikać z powodu np. nadciśnienia, otyłości czy cukrzycy.

Wiedza o cechach jakościowych kości nie wystarcza do oceny ryzyka złamania, bez uwzględnienia oddziaływania czynników zewnętrznych. Rozpatrując dwa identyczne pod każdym względem kości, z których jeden

doznał złamania w wyniku upadku, osteoporoza ujawniła się u niego wyłącznie dzięki zadziałaniu czynnika zdecydowanie pozakostnego. Jakikolwiek badanie samej tkanki kostnej stanowi tylko część działań zmierzających do rozpoznania zagrożenia złamaniem.

Mając świadomość ograniczonych możliwości narzędzi do diagnostyki ryzyka złamań, należy w pełni wykorzystać te, którymi dysponujemy.

Wiele metaanaliz zidentyfikowało owe niezależne i samodzielnie wystarczające do zwiększenia ryzyka złamania czynniki, wśród nich wiek i niską masę kości. Iloczyn ryzyka względnego (RW) wskazuje, o ile zwiększa się zagrożenie złamaniem u osoby nim obciążonej w porównaniu z ryzykiem populacyjnym. Zrozumiałe jest to, że tym większe jest ryzyko, im więcej takich czynników jednocześnie oddziałuje. Czynniki te przedstawiono w tab. 3.-7.

Mimo że nie wykazano w stopniu statystycznie znamienym niezależnego wpływu na zwiększenie ryzyka złamań, czynnikami niekorzystnie oddziałującymi na metabolizm kości są również:

- mała aktywność fizyczna, szczególnie z zaburzeniem koordynacji mięśniowo-nerwowej i ze skłonnością do upadków,
- zły ogólny stan zdrowia ze współdziałaniem chorób przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka), pierwotnej lub wtórnej nadczynności przytarczyc, przewlekłej niewydolności nerek,
- niedożywienie, szczególnie z niedoborami białka, wapnia i witaminy D (w tym długotrwały brak ekspozycji skóry na światło słoneczne).

**Tab. 4.** Wartości ryzyka względnego (RW) złamania bliższego końca kości udowej w zależności od wartości BMI (RW<sub>BMI</sub>) [wg 19]

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15	20	25	30	35
RW	4,48	1,95	1	0,83	0,75

**Tab. 5.** Zwiększenie ryzyka względnego (RW) złamania w lokalizacji, w której przeprowadzono badanie BMD, u kobiet w miarę obniżenia BMD o każde Z-score -1,0 (tzn. o 1,0 SD, poniżej średniej wieku) [wg 20]

Miejsce pomiaru	Złamanie przedramienia	Złamanie szyjki kości udowej	Złamania kręgu	Złamania wszystkie
przedramię (część dystalna)	1,7	1,8	1,7	1,4
szyjka kości udowej	1,4	2,6	1,8	1,6
kręgosłup	1,5	1,6	2,3	1,5

**Tab. 6.** Zwiększenie ryzyka względnego (RW) złamania bliższego końca kości udowej w miarę obniżenia BMD o każde  $Z\text{-score} -1,0$  tam mierzonego [wg 20]

Miejsce pomiaru BMD – bliższy koniec kości udowej						
Z-score	-0,5	-1,0	-1,5	-2,0	-2,5	-3
RW	1,6	2,6	4,2	6,8	10,9	17,6

**Tab. 8.** Dziesięcioletnie prawdopodobieństwo złamania bliższego końca kości udowej (RB-10) u kobiet i mężczyzn uwzględniające wiek i liczbę ryzyka względnego (RW) wyrażone w procentach [wg 2]

Wiek (lata)	50	60	70	80
<b>RW</b>				
<b>Mężczyźni</b>				
1	0,8	1,3	3,7	9,5
2	1,7	2,5	7,2	17,9
3	2,5	3,7	10,6	25,3
4	3,3	4,9	13,8	31,8
<b>Kobiety</b>				
1	0,6	2,4	7,9	18,0
2	1,1	4,8	15,1	32,0
3	1,7	7,0	21,7	42,9
4	2,3	9,3	27,7	51,6

Czynniki te powinny być uwzględnione przy podejmowaniu decyzji o leczeniu w myśl przyszłego algorytmu.

Indywidualne, całkowite (bezwzględne) 10-letnie ryzyko złamania (RB-10) wynika z iloczynu oddziałujących na badaną osobę RW i ryzyka populacyjnego (tab. 8. i 9., ryc. 2.).

W Polsce prace nad uwzględnieniem płci, wieku i BMD w wysokości każdego czynnika względnego oraz nad wyznaczeniem populacyjnego zagrożenia złamaniem są w toku. Bezwzględne liczby, jakimi lekarze będą posługiwali się w codziennej praktyce, ulegną zmianie. Nie ustają również próby uproszczenia obliczania całkowitego, indywidualnego ryzyka złamania, ale algorytm decyzyjny (ryc. 3.) ukierunkowuje myślenie lekarskie na wielkość zagrożenia złamaniem, jako celu diagnostycznego i kwalifikację do leczenia.

Dysponując takimi pomocami, pierwszym krokiem diagnostycznym jest ocena prawdopodobieństwa złamania wyłącznie na podstawie wywiadu o klinicznych czynnikach ryzyka. Ich iloczyn pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do jednego z trzech poziomów zagrożenia (ryc. 3.):

- wysokiego – (wg Johnella [24] powyżej 14%), wymagającego leczenia niezależnie od poziomu masy kostnej (ale BMD może być mierzona, jeżeli zachodzi potrzeba jej kontrolowania w trakcie leczenia lub mamy zamiar zastosować lek, który wykazuje swoją skuteczność tylko przy niskim BMD),
- średniego – (wg Johnella [24] pomiędzy 8 a 14%), w którym BMD może przesądzić o przesunięciu pozio-

**Tab. 7.** Zwiększenie ryzyka względnego (RW) złamania kręgosłupa w miarę obniżenia BMD o każde  $Z\text{-score} -1,0$  mierzonego w kręgosłupie [wg 20]

Miejsce pomiaru BMD – kręgosłup						
Z-score	-0,5	-1,0	-1,5	-2,0	-2,5	-3
RW	1,3	1,6	2	2,6	3,2	4,1

**Tab. 9.** Dziesięcioletnie prawdopodobieństwo jakiegokolwiek złamania (RB-10) u kobiet i mężczyzn uwzględniające wiek i liczbę ryzyka względnego (RW) wyrażone w procentach [wg 2]

Wiek (lata)	50	60	70	80
<b>RW</b>				
<b>Mężczyźni</b>				
1	3,3	4,7	7,0	12,6
2	6,5	9,1	13,5	23,1
3	9,6	13,3	19,4	13,9
4	12,6	17,3	24,9	39,3
<b>Kobiety</b>				
1	5,8	9,6	16,1	21,5
2	11,3	18,2	29,4	37,4
3	16,5	26,0	40,0	49,2
4	21,4	33,1	49,5	58,1

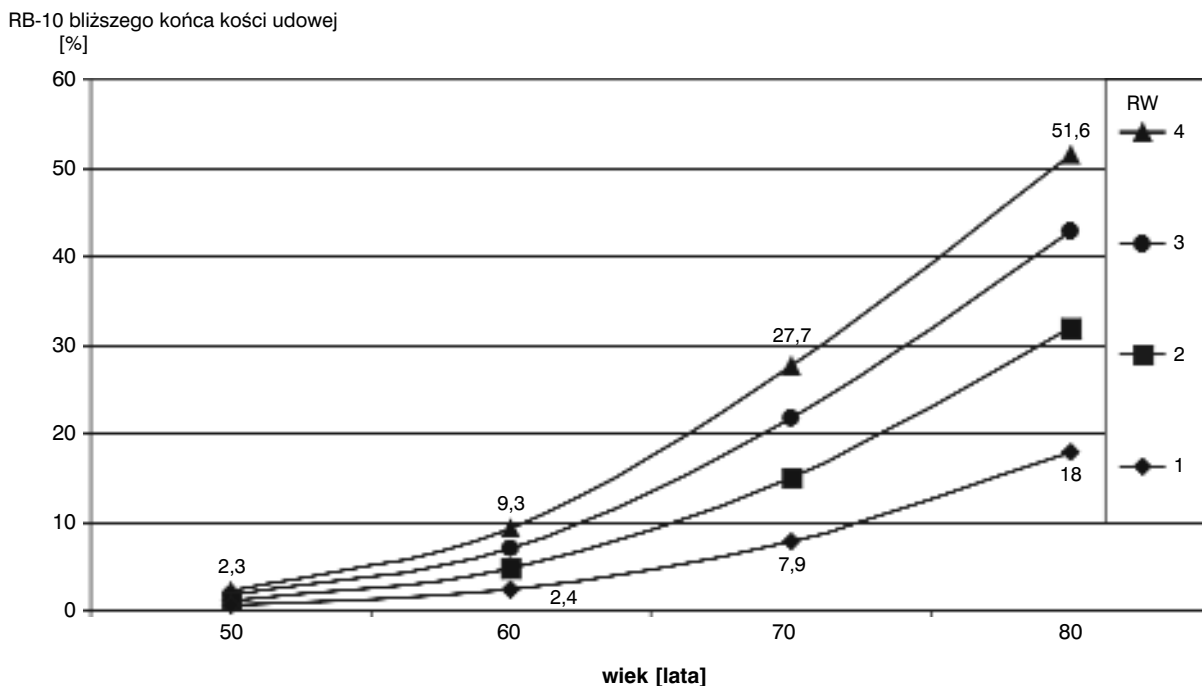
mu zagrożenia albo w dół, albo w górę i zdecydować o potrzebie leczenia,

- niskiego – (wg Johnella [24] poniżej 8%), niewymagającego interwencji ani dodatkowych badań.

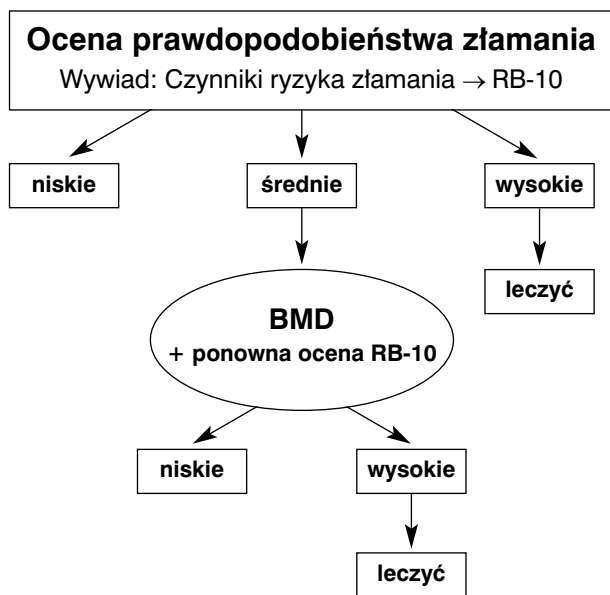
Waga potrzeby uwzględniania wszystkich dostępnych danych do oceny indywidualnego zagrożenia złamaniem przedstawiona na ryc. 3. wynika z przeprowadzonych badań w grupie 1608 kobiet w wieku 40–87 lat, które zbadano ściśle wg powyższego kalkulatora. Oceniano ryzyko 10-letniego prawdopodobieństwa złamania bliższego końca kości udowej na podstawie jedynie wieku (ryzyko populacyjne odczytane z tab. 2.), wieku i udziału niezależnych czynników ryzyka (ryzyko populacyjne  $\times$  RW bez udziału badania BMD), wszystkich ww. komponentów oceny oraz tylko wieku i BMD (ryc. 4.).

Powyższa analiza upoważnia do wyciągnięcia następujących wniosków:

- Najpełniej ryzyko złamania ocenia algorytm postępowania oparty na ocenie RB-10 populacyjnego uwzględniającego wpływ indywidualnych czynników RW i badaniu DXA.
- Pośrednią ocenę daje analiza RB-10 populacyjnego uwzględniającego RW indywidualnych czynników ryzyka (prosty odczyt z tab. 9.).
- Najniższe ocenia ryzyko złamania samo RB-10 populacyjne, porównywalnie do oceny na podstawie tylko wieku i pomiaru BMD, z którym jest tożsame, czyli ocena na podstawie badania BMD i wieku nie wnosi



Ryc. 2. Ilustracja wzrostu RB-10 w miarę zwiększania RW (oddziaływania czynników ryzyka) i starzenia się



Ryc. 3. Algorytm decyzyjny: kogo leczyć? – na podstawie oceny 10-letniego prawdopodobieństwa złamania

więcej informacji niż odczytanie z tabeli poziomu ryzyka populacyjnego u badanych pacjentów.

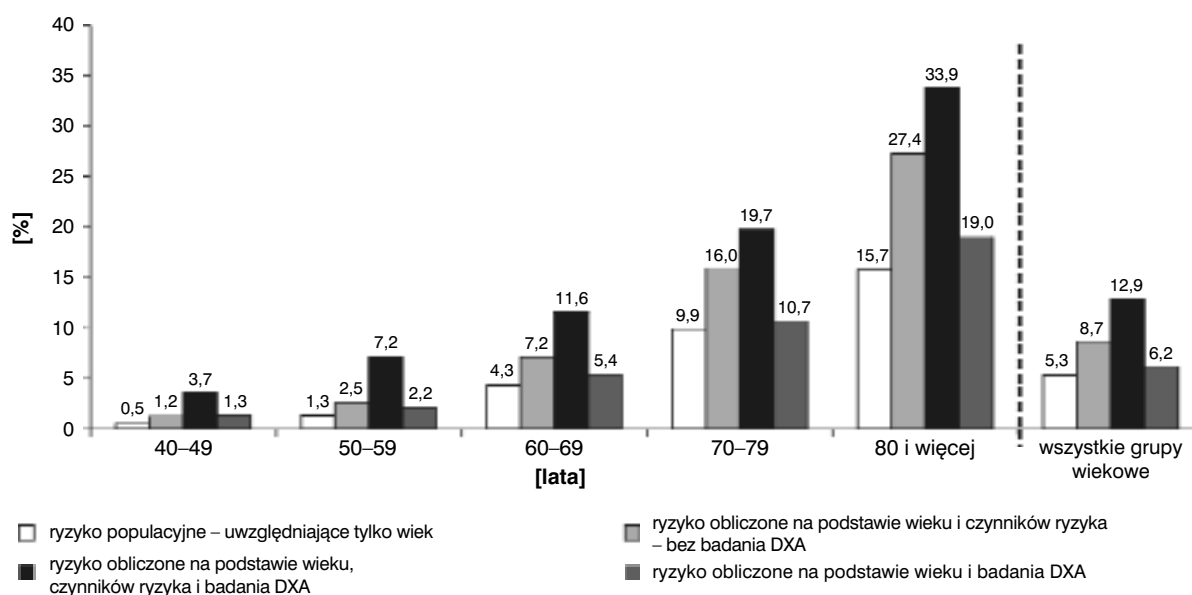
Trzeba odpowiedzieć na pytania: Co decyduje o wysokości progu interwencji leczniczej, skoro jedynie po złamaniu, które wystąpiło po nieadekwatnie małym w stosunku do skutku urazie (powszechnie zwane złamaniem osteoporotycznym), można rozpoznać chorobę (osteoporozę), i gdzie wszystkie inne zabiegi usiłują ją tylko przewidzieć po to, aby nie dopuścić do pierwszego lub następnego złamania? Istotą i szansą zapobiegania bądź

leczenia osteoporozы jest zmniejszenie oddziaływania czynników ryzyka i poprawienie kondycji kości.

Przy jakim zagrożeniu złamaniem interwencja lecznicza jest zbędna, uzasadniona czy konieczna, skoro wynika ona zarówno z preferencji zdrowotnych pacjenta, jak i z możliwości budżetowych jego, państwa oraz ubezpieczyciela?

Pierwszą wskazówką jest zagrożenie populacyjne, tzn. RP-10. Leczeniu powinny być poddane osoby o ponadpopulacyjnym ryzyku, w granicach ekonomicznie uzasadnionych. O tym zaś decyduje zamożność płacących za leczenie.

Drugą wskazówkę przynosi rozważenie, co składa się na leczenie, skoro leczenie przyczynowe ma niewielką szansę. Osteoporozа nie ma jednolitej etiologii i jednolitej patogenezy, ma tylko jednakowy skutek – zmniejszenie wytrzymałości kości, które może nie poddać rutynowemu, codziennemu obciążeniu, a usiłuje to ocenić RB-10. Na wiek, obciążenie dziedziczne, przebyte już złamanie, niskie BMI nie mamy wpływu. Prawie każdy niezależny i samowystarczający czynnik ryzyka indukuje inne zmiany w kościach (kumulacja mikrozłamań, zbyt intensywna lub zbyt wolna przebudowa kości, prowadząca do niewystarczającej lub nadmiernej mineralizacji, geometria kości itd.; niektóre złamania przebiegają z nadmierną resorpcją kości, a inne nie). Większość zarejestrowanych leków antyresorpcyjnych wykazuje skuteczność tylko u chorych z niską masą kostną, co jest zrozumiałe, gdyż nadmierna resorpcja była u nich przyczyną osteoporozы. Jakże zatem mamy możliwości zmniejszenia ryzyka złamania u osób z wysokim zagrożeniem, ale z prawidłową lub tylko *osteopeniczną* BMD? Dążenie do zminimalizowania oddziaływania wykrytych wywiadem czynników ryzyka jest wtedy leczeniem jedynie możliwym, dlatego wywiad jest niezbywalnym elementem dalszego postępowania i żadne inne badanie go nie zastąpi.



Ryc. 4. Dziesięcioletnie ryzyko złamania bliższego końca kości udowej w poszczególnych dekadach życia obliczone na podstawie wieku; wieku i niezależnych czynników ryzyka; wieku, niezależnych czynników ryzyka i pomiaru DXA; tylko wieku i pomiaru DXA

Trzecią wskazówką jest wybór pułapu, w którym interwencja lecznicza jest konieczna, możliwa, a przynajmniej uzasadniona. Czy brać pod uwagę tylko ryzyko złamania bliższego końca kości udowej, czy jakiegokolwiek złamania? W dotychczasowych wystąpieniach członków Grupy Roboczej WHO, a szczególnie Johnella [24], podano, że przy RB-10 złamania bliższego końca kości udowej poniżej 8% nie jest wymagane leczenie, powyżej 14% nakazuje się je, a pomiędzy 8–14% wskazuje na potrzebę uzupełnienia oceny RB-10 o badanie BMD. Analiza konsekwencji stosowania różnych progów interwencji leczniczej jest publikowana osobno [25].

Nie mamy na obecnym etapie pomysłu oceny zmniejszającego się ryzyka złamania w trakcie rozpoczętego leczenia. Nawet podczas leczenia bisfosfonianami zwiększenie czy zmniejszenie BMD nie stanowi kryterium skuteczności, a tylko efekt przeciwlamaniowy. Na przerwanie nikotynizmu i/lub alkoholizmu mamy potencjalny wpływ, ale nie wiemy, czy i w jaki sposób ocenić to w zmniejszeniu ryzyka złamania.

Wprowadzenie do praktyki diagnozowania i leczenia zagrożenia złamaniami, a nie diagnozowania choroby i wypełniania jej definicji, wymaga zamiany *pracowni densytometrycznych na pracownię oceny ryzyka złamania* i ma na celu:

- codzienne stykanie się lekarza z czynnikami ryzyka u każdego przyjmowanego pacjenta, a tylko w taki sposób można je trwale zapamiętać i nabyć nawyk dążenia do ich eliminacji,
- wymuszenie poszukiwań leków zmniejszających ryzyko złamania u pacjentów z prawidłową masą kostną, u których to ryzyko wpływa z innych przyczyn niż nadmierna resorpcja kości,
- wymuszenie badań nad innymi niż densytometria sposobami oceny wytrzymałości kości.

Ustawodawstwo unijne wykonało już istotny krok w tym kierunku. EMEA [26], europejska instytucja ds. rejestracji leków, od 31.05.2007 r. zaleciła rejestrację tylko tych leków *do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej z wysokim ryzykiem złamania*, które wykazą skuteczność u osób z wysokim ryzykiem złamania wynikającym z oddziaływania czynników klinicznych, wymienionych w tab. 3., bez względu na poziom masy kostnej.

Do czasu wprowadzenia leków zmniejszających zagrożenie złamaniem przy każdej masie kostnej logiczną wskazówką wydaje się metaanaliza wystandaryzowanych prób klinicznych. Opiera się ona na losowym doborze pacjentów, w próbie podwójnie zaślepionej, pod kontrolą placebo, opublikowanej w indeksowanym czasopiśmie, powszechnie uznanej za dowód o najwyższej wiarygodności. Ostatnio przeprowadził ją *Belgian Bone Club*, stanowi ona podstawę literatury poniższego opracowania [27], uzupełnioną informacjami z ostatniego roku.

W tabelach 10. i 11. są wymienione leki zarejestrowane w Unii Europejskiej wraz z analizą ich skuteczności w hamowaniu złamań kręgow (tab. 10.) i w hamowaniu złamań bliższego końca kości udowej (tab. 11.) u kobiet w trzech zakresach densytometrycznych:

- w osteopenii (T-score między  $-1,0$  a  $-2,5$ ),
- w osteoporozie bez złamań (T-score  $\leq -2,5$ ),
- w zaawansowanej osteoporozie (T-score  $< -2,5$  z obecnością złamań).

To opracowanie jest szczególnie przydatne obecnie, kiedy już wiadomo, że większość złamań niskoenergetycznych dotyczy zakresu masy kostnej powyżej progu T-score  $-2,5$ . Wspomniana metaanaliza [27] formułuje następujące uwagi i rekomendacje:

- Pokrycie dziennego zapotrzebowania na wapń i witaminę D odgrywa pierwszoplanową rolę w zapobieganiu

**Tab. 10.** Skuteczność leków w hamowaniu złamań kręgow (w próbach klinicznych z pacjentkami losowo dobieranymi, leczonymi danym lekiem *vs placebo* + wapń i witamina D)

Leki	W osteopenii	W osteoporozie (u osób bez złamań kręgow)	W zaawansowanej osteoporozie (z obecnymi złamaniami)
raloksyfen	●	■	■
alendronian	◆	■	■
rysedronian	●	●	■
PTH	◆	◆	■
ranelinian strontu	●	■	■
kalcytonina	◆	◆	■
ibandronian	◆	◆	■

◆ – działanie nieudowodnione, ■ – działanie udowodnione w zaplanowanym celu badania klinicznego, ● – działanie udowodnione w powtórnej analizie badania klinicznego

osteoporozie i strategii jej leczenia. Przy średnim spożyciu wapnia w ilości 400 mg i powszechnym niedoborze witaminy D w Polsce suplementacja 600–800 mg wapnia elementarnego, jak również 400–800 j.m. witaminy D jest uzasadniona w 6.–8. dekadzie życia, w starszym wieku zaś powyższe wymogi zwiększają się, uwzględniając stosowanie aktywnej formy witaminy D,  $\alpha$ -kalcydolu, w dziennych dawkach 0,5–1,0  $\mu\text{g}$ .

- Terapia hormonalna nie stanowi obecnie leczenia pierwszego rzutu pod kątem skuteczności przeciwlamaniowej (kręgow i przedramienia) tylko do 60. roku życia i możliwych zagrożeń wystąpienia nowotworów sutka i jajników oraz prawdopodobieństwa nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych. Uzasadnione jest jej stosowanie tylko u osób z wypadowymi objawami klimakterycznymi, najkrócej i możliwie w najmniejszej dawce.
- Działanie kalcytoniny ujawnia się głównie w kości beleczkowej. Jej przeciwbólowe właściwości są zaletą w ostrym okresie złamań kręgow. Uciążliwość formy iniekcyjnej oraz wysoka cena postaci donosowej ograniczają jej stosowanie.
- Raloksyfen, jedyny zarejestrowany obecnie selektywny modulator receptora estrogenowego, jest polecany u kobiet z niską masą kostną, ze złamaniami i bez złamań kręgow. Hamuje złamania kręgow już w zakresie BMD osteopenii.
- Bisfosfoniany – alendronian (10 mg/dobę) i risedronian (5 mg/dobę) – hamują ryzyko złamań bliższego końca kości udowej u pacjentek z zaawansowaną osteoporozą, są polecane przede wszystkim u kobiet w zaawansowanym wieku. Ibandronian (tabl. á 150 mg raz w miesiącu lub 3 mg *i.v.* przez 3 mies.) wykazuje znamienne skutecznosc w osteoporozie ze złamaniami, ograniczając zagrożenie nowymi złamaniami kręgow i pozakręgowymi.
- Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu przeprowadzonego badania klinicznego wykazującego jego skutecznosc i bezpieczenstwo. To stanowisko wynika z nowych badan na modelach zwierzęcych, wskazujących na osłabienie wytrzyma-

łości kości przez nadmierne zahamowanie resorpcji kości, prowadzące do nadmiernej mineralizacji i niezdolności do samonaprawy mikrozłamań. Jednotygodniowe dawki alendronianu (70 mg) i risedronianu (35 mg) wykazują podobną reakcję ze strony BMD i wydalania markerów tworzenia oraz resorpcji, podobny profil bezpieczeństwa, większy komfort przyjmowania, mają podobną skutecznosc przeciwlamaniową. Są również skuteczne w leczeniu osteoporozy posteroideowej u mężczyzn.

- PTH (Teriparatide) hamuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet z zaawansowaną osteoporozą. Analiza stosunku kosztów do korzyści zmusza do stosowania tego leku wyłącznie u osób o najwyższym stopniu zagrożenia złamaniami i z niską masą kostną.
- Ranelinian strontu, pobudzając tworzenie i hamując resorpcję, hamuje ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią, osteoporozą i zaawansowaną osteoporozą. Ryzyko złamań pozakręgowych jest dzięki niemu zmniejszone u kobiet w 8. i 9. dekadzie życia z niską masą kostną.

Nie wykazano liniowej zależności pomiędzy wzrostem BMD a stopniem hamowania przebudowy kości i ryzyka złamań. Skuteczności przeciwlamaniowej leków nie powinno się więc porównywać na podstawie krzywych wydalania markerów (istnieją 3 odmienne ich typy, jak w przypadku bisfosfonianów, parathormonu i strontu) ani BMD (brak proporcji pomiędzy stopniem potencji przeciwlamaniowej a stopniem wzrostu BMD). Istnieje natomiast taki związek w przypadku bisfosfonianów. U osób nimi leczonych coroczna kontrola BMD ma uzasadnienie w monitorowaniu skutecznosci leczenia, tak jak zasadna jest ocena skutecznosci leczenia raloksyfenem na podstawie wskaźników przebudowy, w dążeniu do osiągnięcia jej tempa w okresie przed menopauzą.

Brak jest wystarczających dowodów na zwiększenie istotnej skutecznosci poprzez łączenie ww. leków, mogą się natomiast sumować objawy niepożądane oraz może

wystąpić niekorzystne zahamowanie fizjologicznej, potrzebnej przebudowy kości.

Piśmiennictwo

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report 843. World Health Organization, Geneva 1994.
2. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16: 581-9.
3. Black DM. Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. Osteoporos Int 2000; 11 Suppl. 2: S58.
4. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11: 192-202.
5. Kanis JA. Diagnostic criteria for osteoporosis – where do we stand? Osteoporos Int 2001; 12 Suppl. 1: S1.
6. Badurski JE, Nowak NA, Dobreńko A i wsp. Przełomowy rok 2000 w dziedzinie osteoporozy: czy ważniejsze jest wypełnienie kryterium rozpoznania osteoporozy, czy rozpoznanie zagrożenia złamaniem? Postępy Osteoartrologii 2001; 12: 41-53.
7. Badurski JE. Zasady diagnostyki i leczenia osteoporozy i ryzyka złamań oraz leczenia farmakologicznego. Postępy Osteoartrologii 2001; 12 Supl. 1: 144-79.
8. Badurski JE. Co diagnozujemy i co leczymy – zagrożenie złamaniami czy „osteoporozę”? Postępy Osteoartrologii 2002; 13: 1-7.
9. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy – czerwiec 2002. Postępy Osteoartrologii 2002; 13: 9-10.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int 2001; 12: 989-95.
11. Nowak NA, Badurski JE, Supronik J i wsp. Epidemiologia osteoporozy u kobiet w aglomeracji Białegostoku (BOS), I: Gęstość kości a złamania. Postępy Osteoartrologii 2003; 14: 1-5.
12. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164: 1108-12.
13. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. Am J Epidemiol 2000; 147: 871-9.
14. Wainwright SA, Phipps KR, Stone JV, et al. A large proportion of fractures in postmenopausal women occur with baseline bone mineral density T-score  $\geq -2.5$  [abstract]. J Bone Miner Res 2001; 16: S155.
15. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
16. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35: 375-82.
17. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone 2004; 35: 1029-37.
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004; 19: 893-9.
19. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 1330-8.
20. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-9.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 155-62.
22. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int 2005; 16: 737-42.
23. Dobreńko A, Badurski JE, Nowak NA, et al. Impact of BMD measurement in the evaluation of 10 years absolute risk of fracture and intervention threshold in postmenopausal women. A polish perspective. J Bone Mineral Res 2006; 21 Suppl. 1: S108.
24. Johnell O. When is intervention worthwhile in osteoporosis. Fifth Baltic Bone & Cartilage Conference in Naantali, Finland 2005.
25. Badurski JE, Dobreńko A, Nowak NA, et al. Białystok Osteoporosis Study 2: One intervention threshold for all or age-dependent one. A simulate analysis. Osteoporos Int 2007; 18 Suppl. 1.
26. Doc.Ref.CPMP/EWP/552/95, Rev.2: Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. EMEA, London, 16 Nov 2006.
27. Boonen S, Body JJ, Boutsens Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2005; 16: 239-54.

*prof. dr hab. n. med. Janusz E. Badurski*  
*Polska Fundacja Osteoporozy*

*dr hab. n. med. Edward Czerwiński*  
*Polskie Towarzystwo Osteoartrologii*

*prof. dr hab. n. med. Ewa Marciniowska-Suchowierska*  
*Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego*  
*w Warszawie*

*prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz*  
*Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii,*  
*Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie*