



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl



**Piotr Leszczyński<sup>1</sup>, Mariusz Korkosz<sup>2</sup>, Katarzyna Pawlak-Buś<sup>1</sup>, Małgorzata Bykowska<sup>3</sup>,  
Katarzyna Gruszecka<sup>4</sup>, Anna Górską<sup>5</sup>, Piotr Ignaczak<sup>6</sup>, Tomasz Jankowski<sup>6</sup>, Grażyna Kot<sup>3</sup>,  
Maria Rell-Bakalarska<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Reumatologii i Balneoterapii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków, Oddział Reumatologii Kliniki Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

<sup>3</sup>Wojewódzki Zespół Reumatologiczny im. dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie

<sup>4</sup>Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka — Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

<sup>5</sup>Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>6</sup>Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

<sup>7</sup>Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej, Warszawa

Członkowie Sekcji Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego akceptujący stanowisko (kolejność alfabetyczna): Małgorzata Bykowska, Katarzyna Gruszecka, Anna Górską, Piotr Ignaczak, Tomasz Jankowski, Mariusz Korkosz, Grażyna Kot, Piotr Leszczyński, Krzysztof Lipiński, Katarzyna Pawlak-Buś, Hanna Przepiera-Będzak, Maria Rell-Bakalarska, Jerzy Supronik

## Diagnostyka i leczenie osteoporozy — zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015

### Diagnosis and treatment of osteoporosis — recommendations of the Polish Society of Rheumatology 2015

#### STRESZCZENIE

Zalecenia kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy zostały przygotowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego jako punkt wyjścia do podjęcia decyzji klinicznych z indywidualnym pacjentem. Mają one zastosowanie przede wszystkim u kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn od 50. roku życia oraz u dzieci i młodzieży do 19. roku życia. W zaleceniach próbowano uwzględnić opinie ekspertów dotyczące pacjentów z chorobami reumatycznymi, którzy są młodszy i mają specyficzne leczenie przeciwreumatyczne. W rekomendacjach nie uwzględniono osteoporozy posteroi-dowej. Będzie to przedmiotem oddzielnych zaleceń.

W ich powstawaniu uwzględniono przegląd literatury i opinie ekspertów, którzy są specjalistami reumatologami aktualnie praktykującymi w zawodzie lekarza. Zalecenia mogą być dostosowane do wszystkich przypadków klinicznych i mogą być konsultowane z pacjentami celem podzielenia ryzyka związanego z procedurami stosowanymi w diagnostyce i leczeniu osteoporozy. Prezentowane zalecenia nie są rygorystycznym standardem, który ogranicza działania lekarskie, ale złotym standardem jakości, do którego można się odnieść w praktyce codziennej.

**Forum Reumatol. 2015, tom 1, nr 1, 12–24**

**Słowa kluczowe: osteoporoza; zalecenia kliniczne; choroby reumatyczne; diagnostyka osteoporozy; leczenie osteoporozy**

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Piotr Leszczyński,  
prof. UM  
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
e-mail: piotr\_leszczynski@wp.pl

## WSTĘP

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy zostały stworzone przez specjalistów w dziedzinie reumatologii klinicznej będących ekspertami, jednocześnie członkami Sekcji Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy. Prezentowane rekomendacje przedstawiają referencyjny punkt widzenia celem podjęcia najlepszych decyzji diagnostycznych i leczniczych dla indywidualnego pacjenta z uwzględnieniem specyfiki chorób reumatycznych. Intencją zaleceń nie jest ustanawianie sztywnych standardów czy jakichkolwiek ograniczeń dla lekarzy praktyków. Ekspertci przedstawili zalecenia, którymi powinni się kierować lekarze w ocenie poszczególnych przypadków klinicznych dla osiągnięcia wysokiej jakości postępowania diagnostycznego i leczniczego. Nie są również jakimkolwiek ograniczeniem dla procedur diagnostycznych i leczniczych, jakie chcieliby podjąć lekarze w swojej codziennej praktyce. Lekarze praktycy zajmujący się osteoporozą powinni zawsze brać pod uwagę najnowsze doniesienia naukowe, by osiągnąć cel, czyli dobro konkretnego pacjenta. Zalecenia powstały na podstawie przeglądu ogólnodostępnej literatury, w tym innych światowych rekomendacji i zaleceń oraz opinii ekspertów będących lekarzami praktykami w dziedzinie chorób metabolicznych kości i reumatologii.

## 1. DIAGNOSTYKA DENSYTOMETRYCZNA I OCENA RYZYKA ZŁAMAŃ

Densytometria jest narzędziem, które jest istotną częścią kompleksowej diagnostyki wszystkich schorzeń, w których występuje podwyższone ryzyko złamań, w tym osteoporozy pierwotnej i wtórnej. Badania DXA (*Dual energy X-Ray Absorptiometry*) powinno się wykonywać, gdy ich zastosowanie zmniejszy ryzyko złamań i wpłynie znacząco na postępowanie lecznicze [1]. Oznaczenia DXA w lokalizacjach centralnych (biodro, kręgosłup lędźwiowy) mogą być zastosowane w celu rozpoznania osteoporozy w grupie kobiet po menopauzie i u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Jeśli wskaźnik T-score w tych przypadkach wynosi  $\leq -2,5$  odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) w lokalizacji kręgosłupa lędźwiowego lub szyjki kości udowej i/lub obszaru „*total hip*” (biodra), można rozpoznać osteoporozę tylko na podstawie densytometrii. W związku z powyższym w tej grupie zaleca się

standardowe wykonywanie badań DXA jednocześnie w części lędźwiowej kręgosłupa i w obrębie biodra (szyjka, obszar „*total hip*”) [1]. Natomiast u kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50. rokiem życia oraz w przypadku dzieci i młodzieży poniżej 20. roku życia, zalecaną metodą interpretacji badań DXA jest ocena wskaźnika *Z-score*, którego wartość  $\leq -2.0$  SD określa się jako „obniżoną gęstość mineralną kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku” [1]. W przypadku dzieci w wieku 0–5 lat zalecaną lokalizacją oznaczeń wartości składników mineralnych kości (BMC, *bone mineral content*) i/lub gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) jest kręgosłup lędźwiowy, a w wieku od 3 lat dodatkowo zaleca się ocenę obszaru całego ciała bez czaszki (*total body less head*). W przypadku dzieci z obniżonym wzrostem lub innymi określonymi zaburzeniami wzrostu, należy ten fakt uwzględnić w interpretacji wyników [2].

Podobne zalecenia obowiązują w przypadku diagnostyki osteoporozy wtórnej, najczęściej występującej w chorobach reumatycznych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci do 19. roku życia. Trudności w technicznym wykonaniu i prawidłowej interpretacji badań mogą pojawić się w następujących przypadkach: zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych (biodro, kręgosłup), znaczącym skrzywieniu kręgosłupa, złamaniach trzonów kręgow lub złamaniach obwodowych, endoprotezach stawów biodrowych, bardzo niskiej masy ciała, miażdżycy aorty brzusznej, osteomalacji i innych specyficznych sytuacjach klinicznych [3]. Automatyczna morfometria metodą DXA (VFA, *vertebral fracture assessment*) jest zalecana do szerszego stosowania we wczesnym wykrywaniu złamań trzonów kręgowych. Badanie automatycznie identyfikuje złamania kręgow w części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa od T4 do L4. Oceny złamań dokonuje się na podstawie metody półilościowej według Genanta [4]. Badanie VFA może zastąpić lub być uzupełnieniem standardowej oceny radiologicznej (standardowe zdjęcie radiologiczne, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa). Badanie to powinno być zalecane jednocześnie z oceną BMD we wstępnej ocenie pacjenta. Należy podkreślić, że diagnostyka densytometryczna powinna odbywać się tylko w certyfikowanych pracowniach densytometrycznych. Szkolenia z zakresu diagnostyki densytometrycznej od wielu lat prowadzi Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, wydając certyfikat na podstawie zdanego egzaminu.

Natomiast u pacjentów, którzy doznali złamania niskoenergetycznego można rozpoznać osteoporozę i kwalifikować ich do leczenia bez spełnienia kryterium densytometrycznego  $T\text{-score} \leq -2.5$  SD. U tych pacjentów badanie densytometryczne nie jest potrzebne do ustalenia rozpoznania, powinno natomiast być narzędziem przydatnym w monitorowaniu leczenia [5, 6].

Każdy pacjent z rozpozną zapalną chorobą reumatyczną (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, inne choroby układowe tkanki łącznej) i podejrzeniem wtórnej osteoporozy, powinien być standardowo poddany ocenie ryzyka złamania opartej na zidentyfikowanych, statystycznie istotnych i powszechnie uznanych czynnikach ryzyka (niskie BMD, wiek, palenie papierosów, przebyte złamanie kości udowej i in.). Etiologia zapalna chorób reumatycznych, wysoka aktywność choroby i brak trwałej remisji, może dodatkowo zwiększać ryzyko złamania w grupie chorych z chorobami reumatycznymi niezależnie od czynników typowych dla populacji kobiet w wieku po menopauzie lub mężczyzn po 50. roku życia. Nie opracowano również żadnego narzędzia do pełnej, szybkiej i jednoznacznej klinicznej oceny ryzyka złamania w tej grupie chorych. Kalkulator FRAX® i inne podobne algorytmy (QFracture, nomogram Garvan) zaprojektowano do oceny kobiet i mężczyzn z podejrzeniem osteoporozy pierwotnej, którzy nie byli leczeni z tego powodu. Wartości ryzyka uzyskane za pomocą tych narzędzi w grupie chorych reumatycznych, czyli zagrożonych osteoporozą wtórną, mogą być z wielu powodów niedoszacowane. Narzędzia te nie uwzględniają informacji o dawce glikokortykosteroidów (GKS), czasie i sposobie ich stosowania, liczbie kolejnych złamań, w tym nie tylko złamań trzonów kręgow, ale również miednicy. Najbardziej powszechnie stosowany model FRAX® nie bierze pod uwagę roli i liczby upadków, znaczącego spadku BMD w czasie, czy wieku pacjentów poniżej 40. roku życia oraz innych sytuacji klinicznych, które mogą dodatkowo negatywnie wpływać na wzrost ryzyka złamań w perspektywie kolejnych 10 lat [7, 8].

### Zalecenia

1. Badania densytometryczne, także w grupie osób z chorobami reumatycznymi, niezależnie od płci i wieku powinny być wykonywane i interpretowane zgodnie z zaleceniami *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) z 2007 roku i późniejszymi zmianami opracowanymi w 2013 roku.

2. Standardowo zaleca się wykonywanie badania DXA jednocześnie w obu lokalizacjach centralnych: kręgosłup i biodro.
3. Zaleca się standardowe wykonywanie badań kontrolnych co 12 miesięcy na tym samym aparacie, w tej samej lokalizacji i w certyfikowanym ośrodku. Pracownia powinna podać do wiadomości wartość współczynnika najmniejszej znaczącej zmiany (LSC, *least significant change*) umożliwiającej prawidłową interpretację kolejnych oznaczeń BMD u tego samego pacjenta.
4. Badanie VFA metodą DXA z oceną złamań trzonów kręgowych powinno być istotnym, jednoczasowym uzupełnieniem standardowej diagnostyki densytometrycznej u wszystkich pacjentów z wysokim ryzykiem złamania.
5. W reumatologii ocena ryzyka złamania powinna uwzględniać zarówno klasyczne zależne i niezależne od BMD czynniki ryzyka złamania, jak i indywidualne, specyficzne czynniki ryzyka zależne od charakteru, aktywności, przebiegu choroby oraz jej leczenia.
6. Kalkulator FRAX® może być stosowany w praktyce reumatologicznej jako narzędzie pomocnicze w ocenie klinicznej indywidualnego pacjenta. Nie jest to ostateczny i jedyny sposób podejmowania decyzji, szczególnie w kontekście prowadzenia terapii farmakologicznej, gdyż ma wiele ograniczeń naukowych i praktycznych.
7. W przypadku pacjentów z przebyłym złamaniem niskoenergetycznym wynik badania densytometrycznego nie ma znaczenia dla postawienia rozpoznania osteoporozy, natomiast badanie DXA jest zalecanym narzędziem do monitorowania przebiegu leczenia.

## 2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

### BISFOSFONIANY

Bisfosfoniany są najbardziej znanymi i najczęściej stosowanymi w praktyce klinicznej lekami antyresorpcyjnymi w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Posiadają udowodnioną skuteczność przeciwzłamaniową w osteoporozie pomenopauzalnej u kobiet, u mężczyzn i w osteoporozie posteroidej. Przeprowadzono wiele rejestracyjnych badań klinicznych z zastosowaniem bisfosfonianów w porównaniu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz obecnością lub nie złamań trzonów kręgowych.

Udowodniono, że alendronian, ryzedronian, zoledronian redukują ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych, w tym także biodra, natomiast ibandronian obniża tylko ryzyko złamań kręgowych [9–12]. W podgrupie pacjentek z ciężką osteoporozą ( $T\text{-score} < -3.0$  SD w obrębie biodra, „total hip”) w analizie *post-hoc*, wykazano skuteczność przeciwzłamaniową ibandronianu także w biodrze [13].

Obecnie nie ma jednoznacznych danych z randomizowanych badań porównawczych (*head-to-head*) umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności przeciwzłamaniowej poszczególnych bisfosfonianów w różnych lokalizacjach szkieletu, a także porównania ich działań niepożądanych.

Bisfosfoniany można podawać doustnie: alendronian — 70 mg raz w tygodniu, ryzedronian — 35 mg raz w tygodniu, ibandronian — 150 mg raz w miesiącu. Można je również podawać dożylnie: zoledronian — 5 mg raz na 12 miesięcy i ibandronian — 3 mg raz na 3 miesiące. Należy zwrócić uwagę, że ibandronian nie jest zarejestrowany do leczenia mężczyzn i dlatego nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

Bisfosfoniany można również stosować w profilaktyce osteoporozy w przypadku zwiększonego ryzyka złamania przy wyjściowych wartościach  $T\text{-score} > -2.5$  SD, ale  $< -1.0$  SD. Jak najbardziej dotyczy to również pacjentów z zapalnymi chorobami stawów (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i in.) oraz długotrwałe leczonych GKS.

Z uwagi na skuteczność przeciwzłamaniową w zakresie biodra, bisfosfoniany można podzielić na leki pierwszego rzutu — alendronian, ryzedronian, zoledronian, oraz na leki drugiego rzutu — ibandronian.

Natomiast wybór drogi podania leku (doustnie lub dożylnie) zależy od stanu klinicznego, przeciwwskazań i potencjalnych działań niepożądanych, a także preferencji pacjenta. Wydaje się, że w praktyce droga dożylna powinna być preferowana wśród pacjentów z chorobami reumatycznymi. Szczególnie dotyczy to przypadków choroby refluksowej przełyku, chorób zapalnych żołądka i jelit, zespołów złego wchłaniania, stanów po resekcji żołądka, czy przy spożywaniu znaczącej liczby leków przeciwzapalnych (niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki modyfikujące, GKS) oraz wszystkich innych leków ze wskazań internistycznych stosowanych przez reumatologa.

Aktualnie brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego czasu leczenia bisfosfonianami i kryteriów ich ponownego włączenia po przerwie w leczeniu. Kontynuowanie terapii powyżej 3–5 lat (do 10 lat maksymalnie) jest zalecane u pacjentów z wysokim ryzykiem złamania ( $T\text{-score} < -2.5$  SD lub przy wystąpieniu jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego lub przy długotrwałym leczeniu GKS). Z tego punktu widzenia problem dotyczy większości pacjentów reumatologicznych i takie leczenie przy braku przeciwwskazań powinno być kontynuowane.

U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem złamania, którzy po 3–5 latach terapii osiągnęli w biodrze  $T\text{-score} > -2.5$  SD i nie doznali nowych złamań, należy rozważyć przerwę w leczeniu i jego ewentualne ponowne włączenie w przyszłości [14]. Z punktu widzenia praktyki klinicznej, obniżenie BMD średnio o 3% (kręgosłup w części L1–L4) i/lub o 5% (biodro) jest wskazaniem do rozważenia ponownego włączenia leku.

Wystąpienie złamania w trakcie leczenia bisfosfonianem nie jest jednoznacznym wskaźnikiem braku skuteczności terapii. Jak dotąd zaden z leków tej grupy nie redukuje całkowicie ryzyka złamań. W praktyce jednak wystąpienie złamania wymaga ponownej oceny klinicznej pacjenta i/lub modyfikacji leczenia. Przede wszystkim należy zweryfikować przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta, ocenić bieżący wywiad (rozpoznanie nowej choroby, stosowanie nowych leków), ewentualnie przeprowadzić kontrolne badanie densytometryczne z porównaniem z poprzednimi wynikami.

Istotnymi przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów są: reakcje alergiczne (bardzo rzadko), ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $< 35\text{--}30$  ml/min), obniżone stężenie  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 30$  ng/ml oraz hipokalcemia, zaburzenia połykania (achalazja, zwężenie przełyku, choroba refluksowa) oraz ciąża i karmienie piersią. Problemem w praktycznym stosowaniu tej grupy leków są potencjalne działania niepożądane. W praktyce klinicznej są one rzadko dokumentowane, gdyż w większości mają niespecyficzny oraz krótkotrwały charakter. Należą do nich: zgaga, bóle w klatce piersiowej, chrypka i najczęściej są związane z nieprawidłowym zażywaniem leku w postaci doustnej. Po preparatach dożylnych część pacjentów ma objawy grypopodobne, gorączkę, ból mięśni i kości, czy osłabienie, które jednak w większości przypadków szybko ustępują samoistnie, lub po lekach objawowych, a po kolejnych dawkach leku już nie występują [15, 16].

Stwierdzono, że długotrwałe stosowanie bisfosfonianów nie zwiększa częstości występowania działań niepożądanych, ponieważ w badaniach klinicznych trwających nawet do 10 lat, ich częstość była podobna jak w pierwszych 3 latach obserwacji [17].

### Zalecenia

1. Bisfosfoniany są lekami pierwszego rzutu w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet i osteoporozy u mężczyzn. Nie ma jednoznacznych danych co do stosowania tych leków w grupie dzieci i młodych dorosłych.
2. W reumatologii klinicznej bisfosfoniany mogą być szczególnie wykorzystywane w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy w zapalnych chorobach stawów (reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroby układowe tkanki łącznej i in.) oraz w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy posteroïdowej.
3. Bisfosfoniany są dobrze tolerowane w długotrwałym leczeniu nawet powyżej 3 lat. Kontynuowanie terapii powyżej 3–5 lat (maksymalnie do 10 lat) jest uzasadnione tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem złamania. W tej grupie chorych należy rozważyć możliwość kontynuacji podawania bisfosfonianów lub ewentualną możliwość zmiany terapii na lek z innej grupy. Natomiast u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem złamania można po 3–5 latach leczenia zrobić przerwę w terapii.
4. Decyzję co do wyboru konkretnego preparatu bisfosfonianu należy oprzeć na dostępnych danych o ich skuteczności przeciwzłamaniowej, szczególnie dotyczącej złamań biodra i potencjalnych działaniach niepożądanych. W dużej mierze na decyzję powinny mieć wpływ preferencje pacjenta co do drogi podania, częstotliwości podawania oraz kosztów kuracji.
5. Droga dożylna powinna być preferowana w grupie pacjentów z chorobami reumatycznymi przede wszystkim ze względu na bezpieczeństwo takiej terapii, niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych i znacząco lepszą współpracę chorego w przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

### DENOSUMAB

Denosumab jest pierwszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu osteoporozy. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 przeciwko ligandowi RANK

(*receptor activator of nuclear factor kappa-B*). Silnie hamuje resorpcję kości poprzez zablokowanie zarówno osteoklastogenezy, jak i aktywności dojrzałych osteoklastów. Aktywność leku jest wysoce swoista i ograniczona do tkanki kostnej, a także nie wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego. Działanie antyresorpcyjne denosumabu jest w pełni odwracalne i bardzo szybkie, a spadek markerów resorpcji kości o 85% występuje już po 72 godzinach od podania. Stosowanie denosumabu powoduje wzrost gęstości mineralnej kości w obrębie całego szkieletu. Wykazano także, że zwiększa BMD i grubość warstwy korowej kości oraz powoduje zmniejszenie jej porowatości [18].

Udowodniono że denosumab zmniejsza ryzyko złamań kręgow, biodra i złamań pozakręgowych [19]. Denosumab nie wpływa na funkcje nerek i może być stosowany u pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny [20]. W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji lekowych, nie stwierdzono jego metabolizmu w wątrobie i wydalania przez nerki.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że denosumab opóźniał progresję nadżerek kostnych, co korzystnie wpływać nie tylko na zmniejszenie ryzyka złamań, ale również na miejscowy proces resorpcji kości w obrębie stawów objętych procesem zapalnym [21].

Lek podaje się w iniekcji podskórnej w dawce 60 mg co 6 miesięcy, co sprzyja przestrzeganiu zaleceń lekarskich. Profil leku, dawkowanie i sposób podawania umożliwia terapię pacjentów, u których leczenie doustne jest przeciwwskazane bądź nieskuteczne.

Denosumab jest zarejestrowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, osteoporozy u mężczyzn, a także u mężczyzn z rakiem prostaty leczonych ablacją hormonalną.

### Zalecenia

1. Denosumab można stosować jako lek pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy [22].
2. Denosumab można stosować jako lek drugiego rzutu w przypadku obecności przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności bisfosfonianu. Obserwowano dalszy istotny wzrost BMD po podawaniu denosumabu u kobiet wcześniej leczonych alendronianem [23, 24].
3. Denosumab może być bezpiecznie i długotrwałe stosowany zwłaszcza u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów,

gdyż niektóre badania potwierdzały jego efekt przeciwnadżerkowy [21].

4. Ze względu na swoje właściwości farmakokinetyczne i brak interakcji denosumab zaleca się do leczenia osteoporozy u pacjentów z chorobami reumatycznymi, którzy są leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby [20].
5. Z punktu widzenia mechanizmu działania nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do równoczesnego stosowania denosumabu i innych leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Nie ma jednak pełnych danych klinicznych na ten temat.
6. Pomimo braku ostatecznych danych klinicznych i rejestracji, zaleca się również rozważenie zastosowania denosumabu w osteoporozie posteroïdowej (badania rejestracyjne w toku).
7. Czas trwania terapii denosumabem nie jest ograniczony ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność w wieloletniej terapii. Opublikowano wyniki badania klinicznego trwającego 8 lat, a wyniki 10-letniego badania będą wkrótce opublikowane [25].
8. Zastosowanie denosumabu nie powinno być ograniczone do polskich kryteriów refundacyjnych, ponieważ te w istotny sposób zawężają grupę pacjentów, która może osiągnąć wymierne korzyści z tego sposobu leczenia.

### **HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZY (HTM)**

Stosowanie estrogenów w ramach hormonalnej terapii menopauzy, nawet w małych dawkach, zmniejsza przyspieszony obrót kostny w tym okresie życia i zapobiega utracie masy kostnej w obrębie całego szkieletu. Efektem 5-letniej terapii jest redukcja ryzyka złamań 23–34% w zależności od ocenianej lokalizacji i jest to niezależne od wyjściowej masy kostnej [26, 27]. Powyższe dane dotyczą jednak tylko monoterapii estrogenami lub skojarzonej terapii estrogenowo-progesteronowej w dawce przeliczeniowej na estrogen 0,625 mg/dobę.

Po odstawieniu HTM, utrata masy kostnej powraca do poziomu wyjściowego, ale są dane wskazujące na utrzymujący się efekt redukcji ryzyka złamań w następnych latach [28, 29]. Jednak według wielu aktualnych wytycznych HTM nie jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu ani w profilaktyce, ani w leczeniu osteoporozy po menopauzie. Wynika to z niekorzystnego profilu bezpieczeństwa, gdyż długotrwałe leczenie może powodować większe ryzyko wystąpienia

działań niepożądanych w stosunku do oczekiwanych korzyści zwłaszcza dla kobiet powyżej 60 roku życia [30].

W badaniach WHI u pacjentek stosujących skoniugowane estrogeny i octan medroksyprogesteronu stwierdzono zwiększone o 30% ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej) oraz wzrost ryzyka raka sutka i demencji [31, 32]. Wprawdzie w późniejszym czasie wyniki tych badań poddano wielu krytycznym analizom, niemniej jednak nie ma dotychczas innych dostępnych danych, które z całkowitą pewnością zmieniłyby obowiązujące rekomendacje.

Wydaje się, że korzyści terapii przeważają ryzyko, szczególnie w populacji młodszych kobiet we wczesnym okresie po menopauzie, ale nadal nie ma wyników badań oceniających bezpieczeństwo długoterminowej terapii HTM.

Obecnie jedynym wskazaniem do włączenia HTM jest występowanie objawów wypadowych menopauzy z zaleceniem stosowania możliwie jak najmniejszych dawek i w jak najkrótszym czasie leczenia.

### **Zalecenia**

1. Hormonalna terapia menopauzy nie jest zalecana w profilaktyce złamań, chociaż udowodniono jej skuteczność. Wskazaniem do jej stosowania jest jedynie występowanie objawów wypadowych menopauzy u kobiet poniżej 60. roku życia z niskimi wartościami BMD.
2. Leczenie powinno być poprzedzone konsultacją ginekologiczną z uwzględnieniem oceny gruczołu piersiowego oraz identyfikacją czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Terapia nie powinna trwać dłużej niż 5 lat, a przy kwalifikacji do niej należy wziąć pod uwagę indywidualny stosunek ryzyka do korzyści [33].
3. Odstawienie HTM może skutkować gwałtownym spadkiem BMD, dlatego wówczas powinno się rozważyć włączenie innego leczenia antyresorpcyjnego.
4. Hormonalna terapia menopauzy u kobiet z chorobami reumatycznymi może być rozważona w kontekście ogólnych wskazań i przeciwwskazań jak w osteoporozie pomenopauzalnej. Szczególnie dotyczy to chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i/lub chorobą zwyrodnieniową stawów, gdyż wyrównanie niedoborów estrogenów może zmniejszać dolegliwości stawowe.

## SELEKTYWNE MODULATORY RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH (SERM)

Leki z grupy SERM charakteryzują się zróżnicowanym działaniem agonistycznym lub antagonistycznym w zależności od tkanki docelowej. W Europie do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej są zarejestrowane następujące leki: raloksyfen i bazedoksyfen. Działają one jako częściowy agonista receptora estrogenowego w kościach, zmniejszając tempo utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie.

Raloksyfen w dawce 60 mg/dobę zmniejsza ryzyko złamania kręgow o ponad 30% u chorych z wcześniejszym złamaniem w obrębie kręgosłupa i o około 55% u chorych bez wcześniejszych złamań [34, 35]. W badaniach klinicznych nie wykazano zmniejszenia częstości występowania złamań pozakręgowych, w tym biodra [34, 35].

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych podawane są doustnie raz na dobę, niezależnie od posiłku i pory dnia. Rzadko, ale mogą nasilać częstość występowania uderzeń gorąca w przebiegu menopauzy.

W badaniach klinicznych stwierdzano istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL. Mniejsza liczba kobiet otrzymujących SERM wymagała leczenia hipolipemizującego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [34].

Stosowanie SERM zmniejsza ryzyko rozwoju raka sutka. W jednym z badań klinicznych w grupie pacjentek z dużym ryzykiem zachorowania na raka sutka, częstość występowania tego nowotworu u leczonych raloksyfenem była podobna jak u pacjentek stosujących tamoksifen [37, 38].

Przyjmowanie leków z grupy SERM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowych po zastosowaniu raloksyfenu jest podobne, jak w przypadku stosowania HTM [35]. Przeciwwskazaniem do stosowania leków z grupy SERM jest: ciężka niewydolność nerek, niewydolność wątroby, w tym przebyta lub obecna cholestaza, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.

Interesujące dla reumatologów były obiecujące doniesienia z 2007 roku na temat potencjalnej roli raloksyfenu jako leku leczącego osteoporozę i jednocześnie hamującego zapalenie stawów. Nie znalazły one jednak potwierdzenia w późniejszych badaniach klinicznych [36].

## Zalecenia

1. Leki z grupy SERM są zalecane do stosowania w drugiej linii leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Mogą być stosowane u chorych, u których leki pierwszego rzutu są przeciwwskazane lub wywołują objawy nietolerancji, a także u pacjentek niezdolnych do przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania bisfosfonianów doustnych.
2. Terapia preparatami z grupy SERM może być szczególnie korzystna u pacjentek po menopauzie, bez miesiączki od ponad 12 miesięcy, bez nasilonych objawów wypadowych, z zaburzeniami lipidowymi, a także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi. Dotyczy to również kobiet z wczesną menopauzą (< 45. rż.) ze zwiększonym ryzykiem złamań i brakiem innej opcji terapeutycznej, które mogą być podane leczeniu przez dłuższy czas [39].
3. W przypadku długotrwałego unieruchomienia, stosowanie raloksyfenu powinno zostać przerwane. W przypadku zabiegów operacyjnych lek powinien być odstawiony na 3 dni przed planowanym unieruchomieniem.
4. Z punktu widzenia reumatologii klinicznej leki z tej grupy mogą być stosowane tylko w wyselekcjonowanej grupie pacjentek z chorobami reumatycznymi.

## TERYPARATYD — ANALOG PARATHORMONU (PTH)

Analog parathormonu — teryparatyd (rhPTH1-34, rekombinowany N-końcowy fragment ludzkiego parathormonu) jest obecnie jedynym lekiem o udokumentowanym działaniu anabolicznym zarejestrowanym do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, osteoporozy u mężczyzn, a także osteoporozy posteroidej [6, 45].

Stosowanie teryparatydu prowadzi do zwiększenia liczby i aktywności osteoblastów, co powoduje aktywację procesów kościotwórczych bez wpływu na proces resorpcji. Ma również działanie metaboliczne, zwiększając wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, resorpcję zwrotną wapnia w nerkach oraz wydalanie fosforanów z moczem [16].

Podawanie teryparatydu znacząco podwyższa gęstość mineralną kości i zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań trzonów kręgowych oraz złamań pozakręgowych. Nie stwierdzono jednak wpływu stosowania teryparatydu na

zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamania biodra [40, 41].

Lek jest podawany podskórnie w dawce 20 µg raz dziennie. Zgodnie z rejestracją maksymalny dopuszczalny czas stosowania u pacjenta wynosi 2 lata. W Europie teryparatydy podaje się najczęściej przez 12–18 miesięcy. Taki okres leczenia jest uznawany za najbezpieczniejszy i optymalny dla efektów leczenia [5, 16].

Przeciwwskazaniem do stosowania teryparatydu są: hiperkalcemia, choroby metaboliczne kości inne niż osteoporoza, guzy pierwotne lub przerzuty do kości, stan po radioterapii układu kostnego, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, ciężka niewydolność nerek.

W piśmiennictwie dostępne są dane na temat stosowania sekwencyjnego teryparatydu z innym lekiem antyresorpcyjnym, najczęściej bisfosfonianami. Dane te pokazują, że efekty leczenia są zależne od rodzaju zastosowanego leku, kolejności podawania preparatów oraz lokalizacji oceny BMD [44]. Dostępne dane oceniające zastosowanie teryparatydu łącznie z denosumabem u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, wykazują znamienne wzrost BMD w kręgach oraz pozakręgowo w porównaniu z każdym z tych leków podawanych w monoterapii [43]. We wszystkich tych badaniach nie oceniano wpływu na ryzyko złamań [43, 44] i obecnie takie postępowanie nie jest standardowo zalecane.

### Zalecenia

1. Teryparatydy może być stosowany jako lek drugiego rzutu u pacjentów z nieskutecznością lub nietolerancją leków pierwszej linii. To zalecenie dotyczy osteoporozy pomenopauzalnej leczonej denosumabem lub bisfosfonianami oraz osteoporozy posteroideowej leczonej alendronianem, rizedronianem lub zoledronianem.
2. Teryparatydy może być stosowany jako lek pierwszego rzutu, u pacjentów z najcięższymi postaciami choroby przy bardzo niskiej gęstości mineralnej kości z *T-score* < -3,5 SD oraz dokonanymi kolejnymi złamaniami [42].
3. Po zakończeniu leczenia teryparatydem zaleca się kontynuację leczenia lekiem antyresorpcyjnym (bisfosfoniany, denosumab) w celu podtrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego.
4. W reumatologii klinicznej najczęstszym wskazaniem do stosowania teryparatydu

jest ciężka osteoporoza posteroideowa lub brak alternatyw leczniczych przy nieskuteczności innych leków antyresorpcyjnych.

### RANELINIAN STRONTU

Ranelinian strontu jest lekiem zarejestrowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet oraz osteoporozy u mężczyzn. Nie jest dopuszczony do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Uważa się, że preparat pobudza kościotworzenie oraz powoduje zahamowanie procesu resorpcji kości, chociaż molekularny mechanizm działania u człowieka pozostaje nadal niejasny [5]. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji ryzyka złamania we wszystkich typowych lokalizacjach [46, 47].

Wzrost BMD obserwowany w badaniach densytometrycznych wynika częściowo z faktycznego wzrostu, a częściowo z wymiany atomów wapnia na atomy strontu o większej masie atomowej. Należy ten fakt uwzględnić przy klinicznej interpretacji wyników badań metodą DXA.

Ranelinian strontu jest podawany doustnie raz dziennie w dawce 2 g na dobę. Wchłanianie leku jest zmniejszone przez obecność pokarmu, dlatego zaleca się jego przyjmowanie na czczo, najlepiej wieczorem, przed snem i co najmniej dwie godziny po posiłku. Lek nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

W 2014 roku EMA wprowadziła liczne ostrzeżenia przed stosowaniem ranelinianu strontu [48]. Lek jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z czynną lub przebytą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową,
- tymczasowo lub stale unieruchomionych,
- z aktywną lub podaną w wywiadzie chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub naczyń mózgowych,
- niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

### Zalecenia

1. Zastosowanie ranelinianu strontu jest obecnie praktycznie ograniczone do podawania w ostatnim rzucie leczenia u kobiet i mężczyzn z osteoporozą oraz brakiem innych możliwości terapeutycznych [16].
2. U pacjentów z chorobami reumatycznymi rzadko, ale można rozważyć włączenie ranelinianu strontu w szczególnych przy-



padkach (np. choroba zwyrodnieniowa stawów). Przede wszystkim dotyczy to stwierdzanej nieskuteczności lub znaczących ograniczeń do stosowania bisfosfonianów i/lub denosumabu. Jednocześnie należy określić indywidualne ryzyko możliwych ewentualnych powikłań, w tym zakrzepicy i incydentów sercowo-naczyniowych oraz ocenić przewidywany bilans korzyści przy takim wyborze terapeutycznym.

### KALCYTONINA ŁOSOSIOWA

Kalcytonina łososiowa może być alternatywnym sposobem terapii osteoporozy u kobiet w okresie 5 lat po menopauzie w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów lub denosumabu. Lek jest endogennym hormonem polipeptydowym, który hamuje na drodze receptorowej czynność resorpcyjną osteoklastów. Jednocześnie często dochodzi do zaburzeń w funkcjonowaniu tego receptora, którego efektem może być wtórna nieskuteczność leku. Obecnie znaczenie tego leku jest bardzo ograniczone [16]. Kalcytoninę można podawać w formie pojedynczego wstrzyknięcia donosowego w dawce 200 j.m./dobę lub rzadziej w formie iniekcji parenteralnych. Mimo prowadzonych badań klinicznych, nie zarejestrowano postaci doustnej leku. Skuteczność leczenia kalcytoniną udowodniono w grupie kobiet po menopauzie z występującym już wcześniej złamaniem trzonu kręgu, uzyskując redukcję ryzyka kolejnych złamań o 30%. Natomiast nie potwierdzono skuteczności przeciwzłamaniowej w przypadku złamań pozakręgowych, w tym biodra [48, 49]. Z badań postmarketingowych oraz metaanalizy 21 randomizowanych badań klinicznych wynika, że w grupie stosujących kalcytoninę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo wykazano niewielki wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów (odpowiednio 4,1% vs. 2,9%) [50, 51]. Mimo braku jednoznacznie udowodnionego związku z występowaniem nowotworów stosowanie leku powinno być bardzo zindywidualizowane i poprzedzone oceną ryzyka i korzyści. W pewnej grupie pacjentów można uzyskać efekt przeciwbólowy w przypadku wystąpienia złamania trzonu kręgu lub złamania obwodowego. Natomiast w przypadku chorób zapalnych stawów, pomimo braku randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie, można oczekiwać skojarzonego efektu przeciwbólowego z innymi stosowanymi w tych schorzeniach lekami (NLPZ, GKS).

### Zalecenia

1. Kalcytonina jest obecnie lekiem kolejnego rzutu w leczeniu osteoporozy kobiet po menopauzie z występującym wcześniej złamaniem trzonu kręgu.
2. W przypadku zapalnych chorób reumatycznych wymagających stosowania alternatywnej terapii antyresorpcyjnej, do wyboru kalcytoniny może skłaniać wygodna droga podania i prawdopodobny, choć słaby, efekt przeciwbólowy.

### WAPŃ I WITAMINA D<sub>3</sub>

Odpowiednia podaż wapnia, witaminy D<sub>3</sub> oraz białka jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu kostnego w każdej grupie wiekowej. Zapewnia to nie tylko optymalną wytrzymałość mechaniczną kości, ale także zmniejsza ryzyko upadków, szczególnie w starszej populacji chorych, poprzez wpływ na stan układu mięśniowo-nerwowego. Odpowiednia podaż wapnia i witaminy D<sub>3</sub> zmniejsza ryzyko wystąpienia nie tylko osteoporozy w sensie niskiej wartości BMD, ale także złamań [52].

Wapń wpływa na tkankę kostną pośrednio, poprzez parahormon (PTH) oraz przez aktywną postać witaminy D<sub>3</sub>. Niedobór wapnia wynika nie tylko z niedostatecznej podaży, ale również może być wynikiem zaburzeń wchłaniania oraz nadmiernego wydalania z moczem. Preferowane jest odpowiednie spożycie wapnia zawartego w normalnej lub wzbogaconej diecie. Niestety podaż tego pierwiastka w przeciętnej, codziennej diecie pokrywa jedynie około 50–60% dziennego zapotrzebowania. Jednak podawanie suplementów powinno być ograniczone do tych pacjentów, którzy nie przyjmują odpowiedniej ilości tego pierwiastka wraz z pożywieniem lub też mają znacząco wysokie ryzyko wystąpienia złamań. Zalecana dzienna podaż wapnia dla osób powyżej 51 roku życia wynosi 1,0 g/dobę w grupie kobiet i 1,2 g/dobę w grupie mężczyzn powyżej 71 roku życia. Dawki rekomendowane są całkowicie bezpieczne. Natomiast są doniesienia, że dawki większe niż 1,0–1,2 g/dobę nie mają pozytywnego wpływu na układ kostny, a mogą wywoływać działania niepożądane w tym kamicy nerkową, powikłania sercowo-naczyniowe, również udar mózgu [6].

Niedobór witaminy D<sub>3</sub> w populacji polskiej jest bardzo powszechny, a szczególnie dotyczy chorych z zapalnymi chorobami stawów, w tym również chorobami układowymi tkanki łącznej [53]. Dlatego też suplementacja powinna być stosowana według aktualnych zaleceń opra-

wanych dla Europy Środkowej [54], nie mniej jednak niż w dawce 800–1000 j.m./dobę w grupie dorosłych. Natomiast pacjenci z osteoporozą, u których stwierdzono niskie stężenie 25(OH) D<sub>3</sub> w surowicy wymagają bezwzględnego wyrównania z zastosowaniem dawek leczniczych. Szczególnie dotyczy to pacjentów kwalifikowanych do leczenia antyresorpcyjnego. Wówczas zalecana dawka może dochodzić nawet do 7000 j.m./dobę przez 8–12 tygodni do osiągnięcia stężenia 30 ng/ml, a następnie z podtrzymaniem terapii w dawce do 2000 j.m./dobę [6].

### Zalecenia

1. W związku z niedoborami wapnia, a szczególnie witaminy D<sub>3</sub> także w populacji chorych z zapalnymi chorobami reumatycznymi [53], należy dążyć do zapewnienia prawidłowej ich podaży w codziennej diecie.
2. Wszyscy pacjenci z podwyższonym ryzykiem złamań (wysoka aktywność zapalna choroby reumatycznej, długotrwałe stosowanie GKS) powinni otrzymywać standardowo suplementację w następujących dawkach: 1,0–1,2 g/dobę wapnia oraz nie mniej niż 800–1000 j.m./dobę witaminy D<sub>3</sub>.
3. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia antyresorpcyjnego bez wyrównania stężenia wapnia i witaminy D<sub>3</sub>. Nierzadko wymaga to zastosowania dawek leczniczych i nasycających pod kontrolą stężenia witaminy D<sub>3</sub> w surowicy krwi ocenianego co 2–3 miesiące.

### 3. DIAGNOSTYKA I LECZENIE OSTEOPOROZY U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obecnie obowiązują uaktualnione kryteria diagnostyczne dla rozpoznania osteoporozy u dzieci i młodzieży opracowane w 2013 roku przez grupę ekspertów z dziedziny pediatrii Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Densytometrii (ISCD, *International Society for Clinical Densitometry*) [2]. Jednoznacznie ustalono, że warunkiem koniecznym rozpoznania osteoporozy w okresie wzrastania jest identyfikacja:

- jednego lub więcej kompresyjnych złamań trzonów kręgow z towarzyszącym obniżeniem masy/gęstości mineralnej kości (BMC lub BMD) wyrażonej wskaźnikiem  $Z\text{-score} \leq 2.0$  lub
- dwóch lub więcej złamań kości długich w wieku do 10 lat lub 3 i więcej złamań kości długich w wieku do 19 lat z towarzyszącym obniżeniem masy/gęstości mineralnej kości (BMC lub BMD) wyrażonej wskaźnikiem  $Z\text{-score} \leq 2.0$

Powyższe kryteria powinny być jak najbardziej stosowane przy rozpoznawaniu osteo-

porozy w populacji pediatrycznej u wszystkich chorych na choroby reumatyczne. Jednocześnie uznano, że w tej grupie chorych nie powinno używać się terminu „osteopenia” czy „osteoporoza” na podstawie nieprawidłowych pomiarów densytometrycznych przy braku klinicznie znaczących złamań.

Należy podkreślić, że dotychczas nie opracowano jasnych wytycznych co do zasad profilaktyki i leczenia osteoporozy w populacji dziecięcej. Niemniej celem profilaktyki pierwotnej jest z pewnością uzyskanie maksymalnie wysokiej szczytowej masy kostnej. W postępowaniu niefarmakologicznym należy uwzględnić leczenie dietetyczne z odpowiednią podażą wapnia, witaminy D<sub>3</sub>, innych minerałów i witamin oraz białka, co szczegółowo przedstawiono w wielu opracowaniach pediatrycznych [55, 56].

Leczenie farmakologiczne obejmuje przede wszystkim stosowanie preparatów wapnia oraz witaminy D<sub>3</sub> w zależności od wieku, masy ciała i dziennego spożycia w diecie [54]. W przypadku znaczących niedoborów witaminy D<sub>3</sub> poniżej 20 ng/ml leczenie należy rozpocząć od dawek 3000–5000 j.m./dobę przez 3 miesiące pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, z ewentualną korektą dawkowania w celu osiągnięcia optymalnego stężenia w granicach 20–60 ng/ml [54, 57].

Leki antyresorpcyjne, w tym bisfosfoniany (mniejsze doświadczenia są z denosumabem) stosuje się w populacji dziecięcej od ponad 15 lat i obecnie coraz częściej. Wskazaniem są jednak tylko wyjątkowe przypadki rozpatrywane niezwykle indywidualnie. Można zastosować te leki w następujących grupach schorzeń: *osteogenesis imperfecta*, różnych chorobach reumatycznych, osteoporozie posteroïdowej, młodzieńczej idiopatycznej osteoporozie, różnych schorzeniach nerwowo-mięśniowych, mózgowym porażeniu dziecięcym czy dystrofii mięśniowej [55]. Problemem jest bowiem niejednoznaczny wpływ bisfosfonianów na rosnącą i rozwijającą się z wiekiem kość. Nie ma pełnych danych dotyczących ich bezpieczeństwa, zwłaszcza wpływu na tempo wzrostu. Największe doświadczenia praktyczne są z pamidronianem podawanym co 2–4 miesiące we wskazaniu *osteogenesis imperfecta* [58]. Obecnie uważa się, że maksymalna dawka roczna przyjętych bisfosfonianów, najczęściej podawanych dożylnie, wynosi 9 mg/kg/rok. Wśród innych stosowanych bisfosfonianów u dzieci i młodzieży należy wymienić: ibandronian stosowany doustnie lub dożylnie, neridronian stosowany dożylnie co 3 miesiące [59], czy nawet zoledronian jeden raz w roku [60]. Jednak po-

mimo oczekiwanej i często udowodnionej skuteczności, nie ustalono dotychczas optymalnych dawek tej grupy leków oraz bezpiecznego czasu trwania leczenia u dzieci i młodzieży.

### Zalecenia

1. Zaleca się stosowanie definicji rozpoznania osteoporozy u dzieci i młodzieży do 19 roku życia według ISCD opracowanych w 2013 roku, również w stosunku do populacji z chorobami reumatycznymi.
2. Postępowanie nefarmakologiczne i farmakologiczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej osteoporozy pediatrycznej powinno być oparte na ogólnie znanych zasadach szeroko publikowanych w dostępnej literaturze.
3. Leczenie antyresorpcyjne powinno być rozpatrywane bardzo indywidualnie i prowadzone tylko w ośrodkach z dużym doświadczeniem. Wskazaniem bezwzględny do leczenia farmakologicznego powinno być spełnienie kryteriów rozpoznania osteoporozy u dzieci do 19 roku życia.
4. Obecnie nie zaleca się stosowania leków antyresorpcyjnych w profilaktyce osteoporozy u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych.
5. W pierwszej linii leczenia zaleca się natomiast stosowanie bisfosfonianów, głównie pamidronianu, gdyż są one znane i podawane w praktyce od wielu lat. Nie wyklucza się stosowania leków doustnych zalecanych u dorosłych. Czas stosowania leczenia nie jest określony i pozostaje decyzją indywi-

dualną zależną od sytuacji klinicznej, może on nawet przekraczać 4 lata.

### ZAKOŃCZENIE

Przedstawione zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego przygotowane przez Sekcję Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy dotyczą wszystkich kobiet w okresie pomenopauzalnym i mężczyzn po 50. roku życia, ale także dzieci i młodzieży do 19. roku życia. Ogromną korzyścią tych zaleceń jest to, że dodatkowo uwzględniają one specyfikę chorób reumatycznych i mają charakter zdecydowanie praktyczny. Trzeba jednak pamiętać, że w przypadku kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50. rokiem życia są one niepełne i nie są satysfakcjonujące. Nie ma bowiem dobrych i jednoznacznych badań naukowych w tym zakresie, a większość rekomendacji dotyczy osteoporozy pomenopauzalnej lub po 50. roku życia u mężczyzn. W zaleceniach przygotowanych i przedstawionych przez PTR nie uwzględniono osteoporozy posteroïdowej, która jest niezwykle charakterystyczna dla pacjentów z chorobami zapalnymi stawów. Rekomendacje w tym zakresie są przedmiotem prac Sekcji Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy i będą zaprezentowane w osobnym dokumencie. Lekarze klinicyści, a szczególnie reumatolodzy, powinni adoptować przedstawione zalecenia do swojej praktyki i bezpośredniej pracy z pacjentem. Celem ma być osiągnięcie konsensusu medycznego między pacjentem a lekarzem dla pełnego dobra chorego na osteoporozę.

### ABSTRACT

The Clinician's Guide to diagnosis and treatment of osteoporosis was developed by an expert committee of Polish Society of Rheumatology as a referent point for making clinical decisions with individual patients. These recommendations are mainly applied to postmenopausal women and men age 50 and older and to children and adolescents up to 19 years old. Furthermore, we tried to include in our expert opinion patients with inflammatory rheumatic diseases who are relatively younger and have a specific anti-rheumatic treatment. Unfortunately, we did not include in our practical guide glucocorticoid induced osteoporosis. This problem will be

resolve in other guide in the future. The method we used to develop our recommendations are based on literature reviews and expert opinions who are certified rheumatologist in current medical practice. They can be tailored to all clinical cases and can be consult with the patients to device risk of procedures in the diagnosis and treatment of osteoporosis. This Clinician's Guide is not a rigid standard which can limit clinicians in their decision and should be only interpreted as quality gold standard for current daily practice.

**Forum Reumatol. 2015, Vol. 1, No 1, 12–24**

**Key words: osteoporosis; clinical recommendations; rheumatic diseases; diagnosis of osteoporosis; osteoporosis treatment**

1. Schousboe J.T., Shepherd J.A., Bilezikian J.P. i wsp. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J. Clin. Densitom.* 2013; 16 (4): 455–466.
2. Bishop N., Arundel P., Clark E. i wsp. Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J. Clin. Densitom.* 2014; 17 (2): 275–280.
3. Szafrński T., Kostyk T., Leszczyński P. Interpretacja badań densytometrycznych i morfometrycznych metodą DXA. *Menopause Review* 2012; 5: 392–395.
4. Genant H.K., Jergas M., Palermo L. i wsp. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 984–996.
5. Kanis A.J., McCloskey E.V., Johansson H. i wsp. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2013; 24: 23–57.
6. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014.
7. Hans D.B., Kanis J.A., Baim S. i wsp. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and Use of FRAX® in Clinical Practice. *J. Clin. Densitom.* 2011; 14 (3): 171–180.
8. Leszczyński P., Dudziec E., Samborski W. Personalna ocena czynników ryzyka złamań — kliniczne uwarunkowania w praktycznym stosowaniu narzędzia FRAX®. *Menopause Rev.* 2012; 4: 287–290.
9. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
10. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. i wsp. Effects of risendronate 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: 1344–1352.
11. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. i wsp. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1809–1822.
12. Chesnut I.C., Skag A., Christiansen C. i wsp. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 1241–1249.
13. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 237–245.
14. McClung M., Harris S.T., Miller P.D. i wsp. Bisphosphonate therapy for osteoporosis benefits, risks and drug holiday. *Am. J. Med.* 2013; 126: 13–20.
15. Leszczyński P. Zasady terapii farmakologicznej. W: Pluskiewicz W. (red.). Osteoporoza. Wyd. 2. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015; 81–93.
16. Pawlak-Buś K., Leszczyński P. Farmakoterapia parenteralna i doustna w zapobieganiu złamaniom w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej. *Menopause Rev.* 2013; 3 (67): 271–277.
17. Brown J.P., Morin S., Leslie W. i wsp. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Canadian Family Physician* 2014; 60: 324–333.
18. Seeman E., Delmas P.D., Hanley D.A. i wsp. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (8): 1886–1894.
19. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. i wsp. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 20; 361 (8): 756–765.
20. Jamal S.A., Ljunggren O., Stehman-Breen C. i wsp. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (8): 1829–1835.
21. Sharp J.T., Tsuji W., Ory P. i wsp. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62 (4): 537–544.
22. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. i wsp. 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): 153–161.
23. Kendler D.L., Bessette L., Hill C.D. i wsp. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (1): 72–81.
24. Recknor C., Czerwiński E., Bone H.G. i wsp. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121 (6): 1291–1299.
25. McClung M.R., Lewiecki E.M., Geller M.L. i wsp. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (1): 227–235.
26. Torgerson D.J., Bell-Syer S.E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–2897.
27. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. i wsp. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–1738.
28. Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. i wsp. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone* 2003; 33: 159–166.
29. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. i wsp. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728–735.
30. Roussow J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
31. Wassertheil-Smolter S., Hendrix S.L., Limacher M. i wsp. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–2684.
32. Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. i wsp. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and

- mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–3253
33. Silverman S., Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 797–809.
  34. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. i wsp. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
  35. Siris E.S., Harris S.T., Eastell R. i wsp. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20 (9): 1514–1524.
  36. Jochems C., Islander U., Kalkopf A. i wsp. Role of raloxifene as a potent inhibitor of experimental postmenopausal polyarthrititis and osteoporosis. *Arthritis Rheum Dis.* 2007; 56 (10):3261-70.
  37. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA i wsp. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
  38. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. i wsp. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741.
  39. Pinkerton J.V., Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 142: 142–154.
  40. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1434–1441.
  41. Shrader S.P., Ragucci K.R. Parathyroid hormone (1–84) and treatment of osteoporosis. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1511–1516.
  42. Das S., Crockett J.C. Osteoporosis — a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 435–448.
  43. Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A..V i wsp. Two Years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women With Osteoporosis (The DATA Extension Study): A Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2013; 382: 50–56.
  44. Meier C., Lamy O., Krieg M.A. i wsp. The role of teriparatide in sequential and combination therapy of osteoporosis. *Swiss Med. Wkly* 2014; 144: w13952.
  45. Saag K.G., Shane E., Boonen S. i wsp. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2028–2039.
  46. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. i wsp. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 459–468.
  47. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2816–2822.
  48. Chesnut C.H. 3rd, Silverman S., Andriano K. i wsp. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am. J. Med.* 2000; 109 (4): 267–276.
  49. Binkley N., Bolognese M., Sidorowicz-Bialynicka A. i wsp. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: The oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACAL) trial. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (8): 1821–1829.
  50. Overman R.A., Borse M., Gourlay M.L. Salmon Calcitonin Use and Associated Cancer Risk. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47 (12): 1675–1684.
  51. Food and Drug Administration. Questions and Answers: Changes to the Indicated Population for Miacalcin (calcitonin-salmon). March 11, 2013. Available online: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm388641.htm>
  52. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 22: 813–829.
  53. Gatenby P., Lucas R., Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25 (2): 184–191.
  54. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intake in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64 (4): 319–327.
  55. Ward L.M., Petryk A., Gordon C.M. Use of bisphosphonates in the treatment of pediatric osteoporosis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2009; 4 (6): 657–672.
  56. Speiser P.W., Clarson C.L., Eugster E.A. i wsp. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2005; 3 (2): 87–96.
  57. Górska A., Urban M., Bartnicka M. i wsp. Metabolizm kostny u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2008; 10 (6): 54–62.
  58. Rauch F., Travers R., Glorieux F.H. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (2): 511–516.
  59. Gatti D., Antoniazzi F., Prizzi R. i wsp. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20 (5): 758–763.
  60. Brown J.J., Zacharin M.R. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009; 22 (1): 55–63.