

PREVENCE A TERAPIE GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÉ OSTEOPORÓZY

MUDr. Michal Scheinost, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., MUDr. Simona Skácelová,
MUDr. Gabriela Šimková, MUDr. Radka Svobodová

Revmatologický ústav, Praha

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je chronické hendikepující onemocnění s vysokou mortalitou, častou sociální izolací pacientů a v neposlední řadě obrovskými ekonomickými důsledky. GIOP je pro široké terapeutické užívání těchto léků nejčastější sekundární osteoporózou. Bezpečná dávka glukokortikoidů pravděpodobně neexistuje, proto by měla být předepsána preventivní suplementace vitamínem D a kalcíem při každém nasazení glukokortikoidů v dávce 5 mg prednisonu či jeho ekvivalentu a vyšší po dobu 3 měsíců. Prevence GIOP je nezbytná, ale preskripce preventivní suplementace glukokortikoidy indukované ztráty kosti je stále velmi nízká. Autoři se proto snaží přispět k častějšímu rozhodnutí lékařů předepsat svému pacientovi prevenci GIOP při zahájení kortikoterapie.

Klíčová slova: glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, prevence, léčba, rizikové faktory.

PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Glucocorticosteroid-induced osteoporosis (GIOP) is a chronic disabling disease with high mortality, common social isolation of the patients, and last, but not least, astronomical economic consequences. GIOP is the most frequent of all secondary types of osteoporosis owing to their widespread use. The safe dose of glucocorticoid does not exist, that is why every administration of prednisone or its equivalent in a dose of 5 mg and more for a period of 3 months should be complemented with preventive calcium and vitamin D supplementation. The prevention of GIOP is essential but the prescribing of preventive medication for corticosteroid induced loss of bone is still very low. In view of this fact the authors make an effort to increase frequency of decision to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice.

Key words: glucocorticosteroid-induced osteoporosis, prevention, treatment, risk factors.

Interní Med. 2006; 9: 389–392

Úvod

Osteoporóza je progresivní metabolické onemocnění charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchou mikroarchitektury kosti. Svým negativním důsledkem ve formě nízkozátěžových zlomenin je výrazným zdravotnickým, sociálním a ekonomickým problémem zvláště při trendu zvyšujícího se průměrného věku populace. Osteoporózu však nelze pokládat za nemoc pouze starší populace. Podle statistiky International osteoporosis foundation (IOF) trpí osteoporózou jedna ze dvou žen a jeden z osmi mužů ve věku nad 50 let. Světová prevalence osteoporózy je 200 milionů obyvatel (4).

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější sekundární osteoporózou. Glukokortikoidy jsou široce používány v terapii rozličných onemocnění. Téměř jedno procento dospělé populace vyspělých států během svého života užívalo tuto terapii. Přibližně polovina glukokortikoidy léčených pacientů, kterým není lékařem předepsána povinná preventivní suplementace vitamínem D a kalcíem, onemocní GIOP (15). Bohužel mezi lékaři je osteoporóza pro svou počáteční asymptomatickou fázi a mylnou domněnku, že GIOP hrozí jen pacientům, kteří jsou chronicky léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů, stále podceňována.

Definice a diagnostika osteoporózy

Osteoporóza je dle definice WHO stav se zvýšenou fragilitou skeletu charakterizovaný BMD (bone

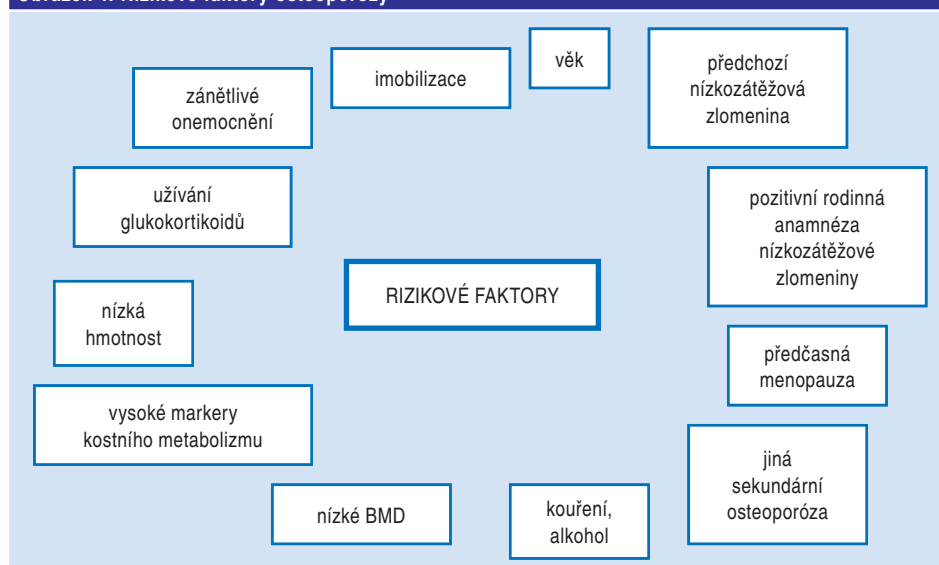
mineral density) pod -2,5 standardní odchylky (SD) ve srovnání s mladými jedinci (T-skóre). U pacientů starších 75 let se BMD vztahuje k Z-skóre (srovnání se stejně starými jedinci). Hlavní metodou hodnocení kostní BMD je osteodenzitometrie. Při hodnocení rizika vzniku zlomeniny u svých pacientů musíme hodnotit rizikové faktory osteoporózy komplexně (obrázek 1). Rovnítko mezi hodnotou BMD a rizikem vzniku zlomenin nelze položit. Pacient s vyšší hodnotou BMD může mít po zhodnocení rizikových faktorů osteoporózy mnohem vyšší riziko vzniku zlomenin než pacient s nízkou hodnotou kostní denzity

(8). Proto kromě základního osteodenzitometrického vyšetření musíme pro zhodnocení celkového rizika zlomenin použít širší diagnostický postup včetně podrobné anamnézy a klinického vyšetření, RTG, markerů osteoformace a osteoresorpce.

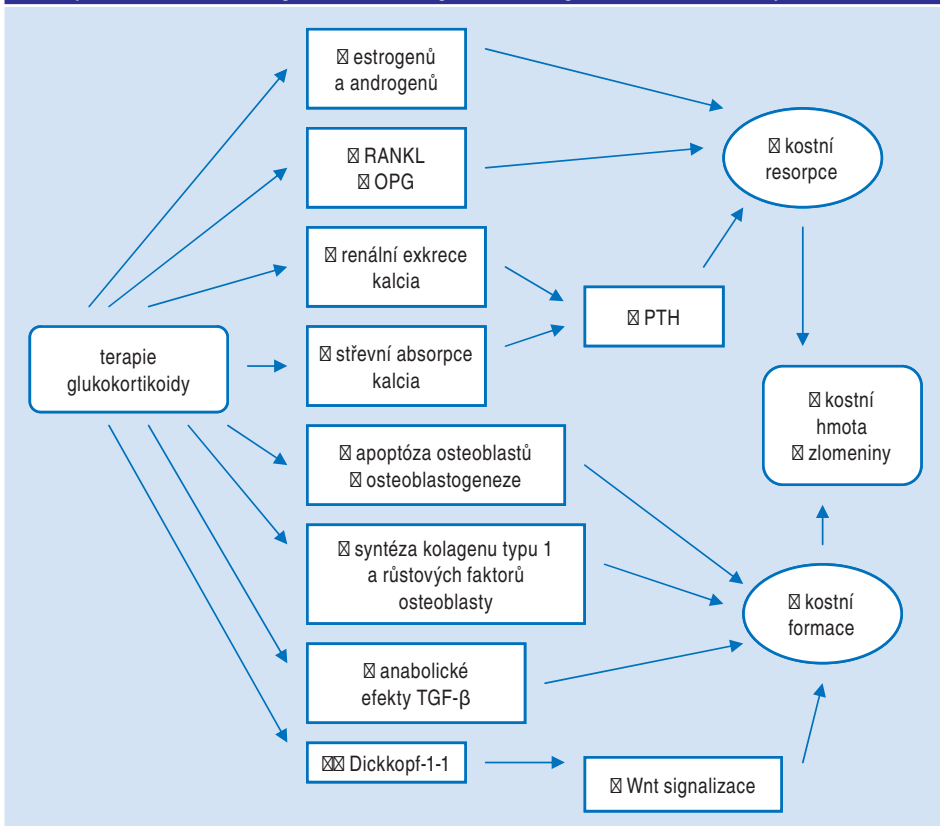
Charakteristika glukokortikoidy indukované osteoporózy

Vznik těžké osteoporózy může být zapříčiněn působením vyšších hladin endogenního kortizolu při Cushingově chorobě i exogenně v průběhu farmakologické terapie. Negativní ovlivnění kostního me-

Obrázek 1. Rizikové faktory osteoporózy



Obrázek 2. Mechanismus glukokortikoidy indukované osteoporózy. RANKL = receptor aktivující nukleární faktor κ B, OPG = osteoprotegerin, PTH = parathormon, TGF- β = transformující růstový faktor, Dickkopf-1 = inhibitor Wnt signalizace, Wnt signalizace = signalizační cesta aktivující osteoformaci.



tabolizmu glukokortikoidy je způsobeno inhibicí osteoformace i zvýšením kostní resorpce, jejichž etiologie je multifaktoriální (obrázek 2) (1).

Významnějším činitelem v patogenezi GIOP je snížení osteoformace, ke kterému dochází po celou dobu působení glukokortikoidů na kostní tkáň. Osteoresorpce je výrazněji vyjádřena jen v prvních šesti měsících terapie glukokortikoidy. Trabekulární kost je 3-4krát více postižena nežli kost kortikální. Charakteristickým znakem odlišujícím GIOP od primární osteoporózy je zúžení jednotlivých trámčů při zachování jejich celkového počtu, což svědčí o potenciální reverzibilitě tohoto patologického procesu. Ve srovnání s primární osteoporózou dochází ke zvýšenému riziku fraktur již při T-skóre -1,5 SD (14). Při léčbě pacientů trpících GIOP je nutné si uvědomit, že pacienti vyžadující terapii glukokortikoidy mají často vážné systémové zánětlivé onemocnění, které nezdědka nemocného velmi omezuje. V patogenezi a následně v terapii osteoporózy u těchto pacientů musíme kromě GIOP počítat s vlivem zánětlivého prostředí a imobilizace (16).

Důsledky glukokortikoidy indukované osteoporózy

Glukokortikoidy indukované osteoporóze se pro počáteční asymptomatický průběh nevěnuje dostatečná pozornost. Výsledkem jsou patologické zlomeniny, ke kterým dochází u jedinců výrazně mladších,

než je tomu u pacientů s postmenopauzální osteoporózou. Patologické zlomeniny, často provázené až imobilizující bolestí, znamenají pro nemocného významně sníženou kvalitu života, vysoké riziko mortality a sociální izolaci. Riziko, že se naplní tato nepříjemná prognóza, se týká všech pacientů, kteří jsou léčeni glukokortikoidy. Bezpečná dávka glukokortikoidů neexistuje. Lékaři nedodržující povinné opatření při nasazení terapie glukokortikoidy zvyšují u svých pacientů toto riziko. Při malých dávkách glukokortikoidů je riziko patologické zlomeniny 20%. Toto riziko však vzroste trojnásobně u nemocných léčených dávkou glukokortikoidů větších než 20 mg prednisonu či jeho ekvivalentu (15). Na našem pracovišti jsme při podávání vysokých dávek glukokortikoidů nezdědka svědky rychlého vývoje GIOP i přes suplementaci kalcie a vitamínem D (obrázek 3).

Přitom zlomenina proximálního femuru je fatální pro 12–24% nemocných, což je větší úmrtnost než na karcinom ovaria, cervixu i uteru dohromady (3). Toto riziko je největší během prvního roku a potom klesá. Nikdy však nedosáhne hodnot jako u pacientů bez anamnézy zlomeniny krčku femuru. Polovina pacientů po operaci proximálního femuru je dlouhodobě nesoběstačná a vyžaduje drahou a dlouhou rehabilitaci. Zatímco údaje spojené se zlomeninou krčku jsou již dlouho k dispozici, teprve v nedávné době byla uveřejněna data o vertebálních zlomeninách. U pacienta s vertebální frakturou je tři až pět-

Obrázek 3. Vývoj mnohočetných kompresivních fraktur na RTG bederní páteře během 5 měsíců u 43leté pacientky s dermatomyositidou, které byla nasazena dávka 56 mg methylprednisolonu s postupným snížením během 5 měsíců na 16 mg. GIOP se vyvinula v takto krátké době navzdory suplementaci 1 000 g vápníku a 800IU vitamínu D.



krát zvýšena pravděpodobnost následné zlomeniny a mortalita spojená s patologickou zlomeninou obratle je 23% (2, 9, 10).

Je třeba však zmínit i ekonomické důsledky osteoporotických fraktur. Za rok 2001 bylo v USA vynaloženo 17 miliard dolarů, což znamená 47 milionů dolarů na den. V Evropské unii bylo za rok 2000 vynaloženo na léčbu zlomenin 32 miliard eur a očekává se navýšení této částky na 77 miliard eur do roku 2050 (11). Při prevalenci osteoporózy v České re-

publice, která činí 750 tisíc nemocných, se jen na farmakoterapii osteoporózy vynakládá ročně přibližně 7,5 miliard korun a další podobná částka plyne na operace osteoporotických fraktur a perioperační obdoby.

Doporučení České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolické onemocnění skeletu pro prevenci GIOP

Každému pacientovi, kterému plánujeme nasazení glukokortikoidů v dávce 5 mg prednisonu či jeho ekvivalentu nebo větší po dobu delší než 3 měsíce, musíme zahájit prevenci GIOP, která musí trvat po celou dobu terapie glukokortikoidy (13). Strategie prevence GIOP musí zahrnovat podávání nejmenší účinné dávky glukokortikoidů a snahu o maximální potlačení aktivity základního zánětlivého onemocnění. Důležité je poučit nemocného o nutnosti změny životosprávy (dostatečný příjem vápníku v dietě, abstinence nikotinu a alkoholu, adekvátní fyzická aktivita a přiměřená tělesná hmotnost). Samozřejmostí by mělo být započetí suplementace kalcia v kombinaci s prostým vitaminem D či jeho aktivními metabolity (tabulka 1). Před nasazením glukokortikoidů musíme také u svého pacienta provést vyšetření markerů kostního metabolismu a densitometrické vyšetření, které zopakujeme za 6–12 měsíců. Pokud nedojde k signifikantnímu poklesu BMD, ponecháváme stávající preventivní farmakoterapii. V opačném případě musíme přidat preventivní léčbu bisfosfonáty.

Doporučení České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolické onemocnění skeletu pro terapii GIOP

U GIOP nabývá křivka závislosti rizika fraktur na kostní denzitě strmého tvaru při vyšších hodnotách BMD nežli u primární osteoporózy. Jako intervenční hodnota byla stanovena hodnota BMD -1,5 SD. Pokud se u pacientů užívajících glukokortikoidy rozhodneme po zhodnocení BMD i jiných rizikových faktorů zahájit léčbu osteoporózy, musíme zároveň s nasazením farmakoterapie osteoporózy dodržet všechna doporučení týkající se prevence GIOP včetně suplementace vitaminem D a kalcie.

Bisfosfonáty jsou lékem první volby u GIOP. Signifikantně snižují riziko vertebrálních i nonvertebrálních fraktur. Existují preparáty v perorální i intravenózní formě. Velký obrat v terapii bisfosfonáty způsobily studie BONE a MOBILE, které prokázaly stejnou účinnost bisfosfonátů při intermitentním podávání jako při denním (6, 12). Vývoj bisfosfonátů se od té doby soustředil hlavně na intermitentně podávané preparáty, které zabezpečují větší compliance i pohodlí pacientů. V České republice jsou

Tabulka 1. Doporučená preventivní suplementace

kalcium	1000 mg/d
prostý vitamin D	800 IU/d
alfakalcidol	1 µg/d
kalcitriol	0,5–1,0 µg/d

pro léčbu osteoporózy registrovány alendronát, risedronát a nově ibandronát. První dva zmíněné preparáty jsou k dispozici v perorální formě, která se užívá jednou týdně. Ibandronát, u kterého se očekává, že bude v blízké budoucnosti k dispozici, se užívá perorálně jednou měsíčně. V současné době probíhá třetí fáze mezinárodní, multicentrické studie s intravenózním zolendronátem u pacientů s GIOP, který se bude užívat jednou ročně.

Při intoleranci či neúčinnosti bisfosfonátů je lékem druhé volby kalcitonin. Kalcitonin zpomaluje kostní ztrátu u pacientů léčených glukokortikoidy a zvyšuje BMD u pacientů s manifestní osteoporózou. U pacientů s GIOP však chybí studie prokazující účinnost na snížení rizika vzniku fraktur. Hlavní indikací kalcitoninu zůstává algický syndrom spojený s nově vzniklou zlomeninou. Doposud nebyla k dispozici žádná data o účinnosti selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). V současnosti se očekává uveřejnění studie dokazující účinnost raloxifenu u pacientů s GIOP, což jistě zvýší zájem o úlohu SERM v prevenci a terapii GIOP.

Všechny až dosud zmíněné farmakologické preparáty mají hlavně antiresorpční účinky. Pokud se zamyslíme nad výše zmíněnou patogenezi GIOP, logickým terapeutickým prostředkem by měl být lék i s osteoproduktivním působením, tedy parathormon či strontium ranelát. Před rozšířením terapeutického arzenálu o tyto léky bude ovšem potřeba rozsáhlých studií u pacientů s GIOP.

Compliance lékařů při prevenci a terapii GIOP

Navzdory nízké ceně a vysoké bezpečnosti suplementace vitaminem D a kalcie je compliance lékařů při prevenci GIOP na velmi nízké úrovni. Lékaři při nasazení kortikoterapie předepisují kalcium a vitamin D jen u 42 % žen a 25 % mužů (5). Nejlépe dodržuje doporučení pro prevenci GIOP revmatolog, který předepisuje povinnou suplementaci v 90 % pří-

padů. Pneumolog dodržuje prevenci v 55 % případů, obecní internista ve 48 % případů a praktický lékař ve 20 % případů (17). Gastroenterologové nejméně předepisují antiresorpční terapii, ačkoli spolu s pneumology nasazují nejvyšší dávky glukokortikoidů ve srovnání s ostatními specialisty (7).

Zajímavé je, že na rozdíl od žen se procento vyšetřovaných a léčených mužů nemění s přibývajících dekadami. U žen věk negativně koreluje s počtem densitometrických vyšetření a pozitivně koreluje s procentem léčených pacientek. Velmi smutnou statistikou je, že i po diagnostikování GIOP je započata terapie pouze u 76 % žen a 44 % mužů. Výše uvedené údaje byly získány studiemi v jiných evropských zemích než v České republice. Z vlastní zkušenosti se domníváme, že poměr lékařů stále nedodržujících prevenci GIOP by byl v naší zemi mnohem vyšší.

Závěr

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je pro široké terapeutické užívání těchto léků nejčastější sekundární osteoporózou. Ačkoli je toto onemocnění spojeno s vysokou mortalitou, nízkou kvalitou života, častou sociální izolací pacientů a v neposlední řadě obrovskými ekonomickými důsledky, není GIOP dosud věnována dostatečná pozornost odborné veřejnosti. Navzdory nízké ceně a vysoké bezpečnosti doporučované prevence na straně jedné a vysoké pravděpodobnosti, že nemocný onemocní GIOP na straně druhé, je pravděpodobnost, že lékař svému pacientovi předepíše povinnou suplementaci menší než 45 %. Vezmeme-li v úvahu vysokou cenu farmakoterapie osteoporózy včetně analgetik, dlouhých hospitalizací a operačních řešení komplikací osteoporózy, je doporučovaná preventivní suplementace ekonomicky velmi výhodná, nehledě na snížení rizika utrpení u pacientů léčených glukokortikoidy. Stále platí zlaté pravidlo, že gram prevence vyváží tunu následné terapie.

Tato práce vznikla za podpory
Výzkumných záměrů MZO-00023728

MUDr. Michal Scheinost
Rheumatologický ústav
Na Šlupě 4, 128 50 Praha
e-mail: schein@revma.cz

Literatura

- Canalis E. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15 (4): 454–457.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–561.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–882.
- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl 2): S2–8.
- Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2485–2494.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792–798.

7. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 32–36.
8. Johnell O. Risk factors for osteoporosis: an epidemiological overview. *Medicographia* 2006; 28: 9–12.
9. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt M, Genant HK, Cummings SR. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Vertebral fractures and mortality in older woman: a prospective study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215–1220.
10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a new fracture. *JAMA* 2000; 285: 320–323.
11. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38: S4–S9.
12. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 000: 1–9.
13. Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním (Společné stanovisko České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu). *Čes Revmatol* 2004; 12: 163–174.
14. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis – guidelines for the treatment. *Australian Family Physician* 2001; 30: (8).
15. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
16. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279–284.
17. Yood RA, Harrold LR, Fish L, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1322–1327.