

# KLINIČNI PRIMER OSTEOPOROZNEGA ZLOMA PO KRONIČNI UPORABI GLUKOKORTIKOIDOV

## CLINICAL CASE OF OSTEOPOROTIC FRACTURE FOLLOWING LONG-TERM GLUCOCORTICOID USE

AVTOR / AUTHOR:

dr. Katja Štrancar Fatur, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Izola  
Zdravstveni dom Izola*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.strancar@gmail.com

## 1 UVOD

Osteoporozni zlomi nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše pri padcu s stojne višine. So izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in povzročajo velike stroške (1). Če jih želimo učinkovito preprečiti, moramo zdraviti posameznike z visokim tveganjem za zlom (2). To so v prvi vrsti bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka. Za preprečevanje (nadaljnjih) osteoporoznih zlomov so jim predpisana zdravila, ki zavirajo razgradnjo oz.

## POVZETEK

V prispevku je predstavljen primer bolnice s sekundarno osteoporozo po kronični uporabi glukokortikoidov, ki je doživela osteoporozni zlom navkljub antiosteoporotičnemu profilaktičnemu zdravljenju ter njeno nadaljnje zdravljenje s ciljem, da se prepreči ponovni osteoporozni zlom. Opisan primer prikazuje, da je redno jemanje učinkovitih zdravil pomemben ukrep za zdravljenje osteoporoze, ni pa edini. Poleg uravnotežene zdrave prehrane in redne telesne vadbe so pomembni tudi ukrepi za varovanje pred padci. Farmacevt lahko družinskega zdravnika opozori na zdravila, ki slabo vplivajo na bolnikovo stanje zavesti in na ravnotežje ter s tem posredno prispeva k večji varnosti bolnika.

## KLJUČNE BESEDE:

sekundarna osteoporozo, glukokortikoidi, osteoporozni zlom, antiosteoporotično zdravljenje

## ABSTRACT

A patient with secondary osteoporosis induced by long-term glucocorticoid use has been presented in the article. The patient has experienced osteoporotic fracture despite antiosteoporotic prophylactic treatment. Her treatment aiming to prevent another osteoporotic fracture has been presented as well. Regular use of effective medicines is an important measure to treat osteoporosis, but not the only one. In addition to healthy balanced diet and regular physical activity, fall prevention control measures should be considered. A pharmacist can alert a medical doctor in a general practice setting on the drugs that are associated with a significant risk of falls, thereby playing an important role in fall prevention.

## KEY WORDS:

secondary osteoporosis, glucocorticoids, osteoporotic fracture, anti-osteoporotic treatment

pospešujejo gradnjo kosti in vitamin D. Bolniki sami lahko z redno telesno vadbo prispevajo k preprečevanju padcev. Z uživanjem prehrane, bogate s kalcijem in beljakovinami, pripomorejo k zmanjšanju zapletov po osteoporoznih zlomih (3).

V prispevku je prikazan primer bolnice s sekundarno osteoporozo po kronični uporabi glukokortikoidov, ki je doživela



osteoporozni zlom navkljub antiosteoporotičnemu profilaktičnemu zdravljenju ter njeno nadaljnje zdravljenje s ciljem, da se prepreči ponovni osteoporozni zlom.

## 2 PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, ki je letos dopolnila 76 let, je nekadilka, alkohol uživa v mejah normale, fizično aktivna, menopavza je nastopila pri 54-ih letih. V okviru posveta v ambulanti farmacevta svetovalca se je izkazala za pogovornico, orientirano in bistro sogovornico. Do sedaj so ji bile postavljene naslednje diagnoze: revmatična polimialgija, neopredeljen artritis, gonartroza desnega kolena, kronična ishemična bolezen, esencialna (primarna) arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, hipotiroza in sekundarna osteoporoza. Pri bolnici je bilo opravljenih več operativnih posegov: koronarna angiografija s perkutano koronarno intervencijo (vstavljena žilna opornica), operacija hernije medvretenčnega diska L4-L5, operativni poseg varikoznih ven in karpalnega kanala.

V nadaljevanju je podan kronološki potek dogodkov do osteoporoznega zloma in po njem, relevantne klinične oz. laboratorijske podatke z navedbo uporabljenih zdravil, ki so vezani na bolnično diagnozo sekundarna osteoporoza.

- Med leti 2007 in 2012 je zdravnik specialist revmatolog pri bolnici ugotavljal znake osteoartroze; bolnica je redno prejela priporočljive odmerke peroralnih kapljic s holekalciferolom (4.000 i.e./ml).
- Leta 2013 je bolnica zbolela s stopnjujočimi bolečinami v predelu ramenskega obroča, nadlahti, spodnjega dela hrbta, medenice z jutranjo okorelostjo, ki je trajala 2 uri in več. S strani zdravnika specialista revmatologa je bila postavljena (delovna) diagnoza revmatična polimialgija, zato je bolnica pričela z glukokortikoidnim zdravljenjem po shemi za revmatično polimialgijo. Prve tri tedne je prejela metilprednizolon 16 mg / dan, nato pa postopoma nižje odmerke. Bolečine so popustile, jutranja okorelost je izvenela. Bolnica je 7 mesecev vsak dan prejela metilprednizolon *per os* v dnevni odmerkih višjih od 4 mg. Ob pričetku glukokortikoidnega zdravljenja leta 2013 je bila z metodo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DXA) izmerjena mineralna kostna gostota (MKG), ki je nakazovala na osteopenijo (T-vrednost (vrat stegenice): -2,4; T-vrednost (celoten kolk): -1,5) oz. na osteoporozo (T-vrednost (povprečje ledvenih vretenc): -2,5). Poleg tega

### ALI STE VEDELI?

- Da kronična uporaba glukokortikoidov občutno zmanjša mineralno kostno gostoto, zlasti v začetnih mesecih uporabe.
- Z glukokortikoidi inducirano zmanjšano kostno gostoto je potrebno zdraviti čimprej, priporočljivo ob pričetku zdravljenja z glukokortikoidi, in sicer s kombinacijo učinkovitega bisfosfonata, kalcijevega karbonata in vitamina D.

je bilo s pomočjo računalniškega modela FRAX pri bolnici ugotovljeno 20% tveganje za večji osteoporotični zlom in 5,8% tveganje za zlom kolka v naslednjih desetih letih. V skladu s smernicami (4) so bila uvedena zdravila za antiosteoporotično profilakso: tablete z ibandronatom (150 mg, 1x / mesec), mehke kapsule z alfacalcidolom (0,5 µg, 1x / dan) in tablete kalcijevega karbonata (1 g, 1x / dan).

Iz izvidov rednih kontrol lahko razberemo, da so bile avgusta 2017 zaloge vitamina D zadostne (izmerjena serumna koncentracija 25-(OH)-vitamina D: 116 nmol / l (orientacijske referenčne vrednosti: 32 – 165 nmol/l).

- Oktobra 2017 je bolnica utrpela zlom vretenca L2 pri padcu s stojne višine v domačem okolju. V skladu z definicijo (1) je bil omenjeni zlom opredeljen kot osteoporotični zlom.
- Decembra 2017 je bila bolnična dokumentacija obravnavna na konziliju Endokrinološke klinike in predstavljena kot kandidatka za zdravljenje s teripatidom (podan in odobren »Predlog za zdravljenje z zdravilom Forsteo (teriparatid)«(5)).
- Januarja 2018 je bila bolnica obravnavana v specialistični endokrinološki ambulanti. Izmerjena MKG je nakazovala na osteopenijo (T-vrednost (ledvenih vretenc): -1,5; T-vrednost (vrat kolka): -2,4; T-vrednost (distalna tretjina radiusa): -1,5). S programom FRAX je bilo tveganje za osteoporozni zlom v naslednjih desetih letih ocenjeno na visoko (30/10%). Ker je bilo odobreno zdravljenje s teriparatidom, so bile pred tem opravljene razširjene preiskave. Med drugim so pokazale na zadostne zaloge vitamina D (S-25-OH vitamin D: 98,3 nmol/l (orientacijske referenčne vrednosti: 75 – 200 nmol/l) in na primerno zavrtost kostne resorpcije (vrednost razgradnih produktov C terminalnih telopeptidov kolagena tipa I v serumu (S-CTX): 1.165 pmol / l. (orientacijske referenčne vrednosti za ženske po menopavzi: 1.100 – 10.470 pmol/l).
- Maja 2018 je bolnica pričela z aplikacijo zdravila teriparatid, ob tem sta bili ukinjeni zdravili ibandronat in al-

fakalcidol, uvedene peroralne kapljice s holekalciferolom (14.000 i.e. / teden). Teriparatid je bolnica slabo prenašala, imela je glavobole, slabost, vrtoglavico, zanašalo jo je. Po približno 2 tednih po aplikaciji se je pojavila rdečica in pekoč ter srbeč občutek po obrazu.

- V začetku junija 2018 je bilo bolnično zdravljenje s teriparatidom zaradi neprenašanja zdravila ukinjeno. Uvedeno ji je bilo zdravilo denosumab 60 mg / 6 mesecev, ki ga za sedaj dobro prenaša.

## 3 RAZPRAVA

MKG se je v prospektivnih raziskavah izkazala za najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pričetkom zdravljenja (6). Obsežna analiza epidemioloških podatkov iz raziskav o osteoporoznih zlomih je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol, poleg tega pa še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase, zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadar koli v življenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporoze (2). Ocena najpomembnejših dejavnikov tveganja, ki so pripomogli k osteoporoznemu zlomu bolnice v opisanem primeru, vključuje: zmanjšanja mineralna kostna gostota (osteopenija), starost (74 let), spol (ženski), kronična uporaba glukokortikoidov.

Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov povečuje tveganje za razvoj ali poslabšanje osteoporoze (7) in po slovenskih smernicah za zdravljenje osteoporoze predstavlja dejavnik tveganja, ki ob potrjeni zmanjšani kostni gostoti zahteva farmakološko zdravljenje (4). Najpogosteje se uporablja kombinacija bisfosfonata, kalcijevega karbonata in vitamina D (aktivna ali neaktivna oblika). Navedeno kombinacijo je izbral tudi zdravnik specialist revmatolog v opisanem primeru. Iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila bisfosfonata ibandronat, ki ga je bolnica uporabljala, lahko razberemo, da je ibandronat indiciran za »zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome« (8). V skladu z več smernicami (9, 10) je peroralne bisfosfonate zelo priporočljivo predpisati ob pričetku jemanja visokih odmerkov glukokortikoidov pri bolnikih z najvišjim tveganjem za osteoporozni zlom, poleg dodatka vitamina D in zagotovitve zadostnega vira kalcija ter spremembe ži-

vljenjskega sloga (9). Med peroralnimi bisfosfonati sta se alendronat in risedronat v študijah izkazala kot učinkovita za zdravljenje z glukokortikoidi inducirane osteoporoze (9). Bolnica je utrpela osteoporozni zlom vretenca navkljub redni terapiji z bisfosfonatom, dodatnim virom aktivne oblike vitamina D (laboratorijsko dokazane zadostne zaloge vitamina D) in ustrezni prehrani (vir kalcija zadosten). Opisan primer bolnice z neučinkovito profilakso lahko uvrstimo med tisti delež bolnikov v okviru velikih, kontroliranih, randomiziranih študij, pri katerih učinkovitost zdravil (konkretno bisfosfonatov) ni bila dokazana z vidika kliničnega tveganja za osteoporozne zlome. Nobeno zdravilo do sedaj ni dokazalo popolnega izničenja tveganja za zlome (2).

Strokovnjaki v primeru neuspešnega zdravljenja svetujejo ponoviti laboratorijske preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze, preveriti adherenco, vnos vitamina D in kalcija ter oceniti tveganje za padce. Predlagajo tudi zamenjavo zdravila, in sicer po načelu, da šibkejši antiresorptiv (npr. alendronat) nadomestimo z močnejšim (npr. risedronat), peroralnega s parenteralnim, močan antiresorptiv (npr. zoledronska kislina *i.v.*) pa z zdravilom z drugačnim mehanizmom delovanja (11). V opisanem primeru je bila bolnica deležna učinkovitejšega zdravila, to je teriparatid-a (i.e. aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona, ki v obliki dnevni podkožnih injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti (12)). Med neželenimi učinki so najpogostejši glavobol, slabost, omotica in mišični krči (12, 13). Pri opisanem primeru je bolnica utrpela vse navedene neželene učinke razen mišičnih krčev, zato je z zdravljenjem prekinila. Predpisan ji je bil denosumab, popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu RANK, ki deluje kot najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje (2). Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije vsakih 6 mesecev. V veliki klinični raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšal tveganje za vse vrste zlomov (14). Zaradi višje cene in omejitev zavarovalnice ga družinski zdravniki in/ali specialisti v praksi lahko predpišejo le bolnicam, starim 70 let ali več, pri mlajših bolnicah oz. bolnikih pa le takrat, ko so bisfosfonati neučinkoviti in/ali povzročajo neželene učinke (15). Študija, ki bi neposredno primerjala učinkovitost teriparatida in denosumaba, sodeč po literaturi (9) ni na voljo. Iz randomizirane kontrolirane študije, ki je preučevala učinkovitost kombinacije obeh prej omenjenih učinkovin glede na učinkovitost posamezne učinkovine, lahko razberemo, da se je MKG ledvenih vretenc pri bolnikih, ki so prejeli teriparatid značilno bolj povečala kot pri bolnikih, ki so prejeli denosumab; medtem ko se je MKG kolka značilno bolj povečala pri bolnikih, ki so prejeli denosumab (16).

**ALI STE VEDELI?**

- Med peroralnimi bisfosfonati sta se alendronat in risedronat v študijah izkazala za najbolj učinkovita za zdravljenje z glukokortikoidi inducirane osteoporoze.
- Nobeno do sedaj preizkušano zdravilo za zdravljenje osteoporoze ni izkazalo popolnega izničenja tveganja za zlome.

**4 UKREPANJE S SVETOVANJEM**

Farmacevt lahko svetuje tako bolniku kot zdravniku, ki se je odločil zdraviti osteoporozo. Bolniku z osteoporozo zna pojasniti pomen zadostnega vnosa kalcija in vitamina D ter ga podučiti o pravilnem jemanju peroralnih antiresorpcijskih zdravil, zlasti bisfosfonatov, ki jih moramo jemati na tešče v pokončnem položaju s kozarcem vode, da se izognemo neželenim učinkom v zgornjih prebavilih in optimiziramo absorpcijo. Farmacevt naj bolnika, ki redno uživa dodatne vire kalcija (npr. kalcijev karbonat) opozori na primerno uro jemanja kalcijevih dodatkov z namenom, da se bolnik izogne slabši absorpciji drugih zdravil. Kot zdravstveni delavec zna farmacevt bolnika vzpodbuditi k rednemu gibanju ter k uživanju prehrane, bogate z beljakovinami (1g / kg telesne teža na dan) in s kalcijem. Bolniku zna prislusniti in svetovati glede ukrepov za varovanje pred padci (npr. usmeriti na pregled vida, spomniti na ureditev domačega okolja, da bo bolj varno pred padci).

Farmacevt lahko svetuje tudi zdravniku, ki zdravi osteoporozo. Na primer, v katerih primerih je smiselna uporaba aktivne oblike vitamina D in v katerih ne; od 30.5.2018 dalje velja za aktivni obliki vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol) namreč omejitev ZZZS in sicer se ju sme predpisovati za »zdravljenje ledvične osteodistrofije, hipoparatiroidizma in hipofosfatemičnega rahitisa neodzivnega na vitamin D«.

**ALI STE VEDELI?**

- De je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo antiepileptike (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) ali pri bolnikih z indeksom telesne mase večjim od 30 kg/m<sup>2</sup> uporabljati dvakrat višje vzdrževalne odmerke vitamina D.

Farmacevt lahko zdravniku svetuje tudi o dvakrat višjih vzdrževalnih odmerkih vitamina D pri bolnikih, ki jemljejo antiepileptike (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) ali pri bolnikih z indeksom telesne mase večjim od 30 kg/m<sup>2</sup> (17). Z vidika ukrepov za varovanje pred padci lahko farmacevt bolnikovega družinskega zdravnika opozori na zdravila, ki slabo vplivajo na bolnikovo stanje zavesti in na ravnotežje (npr. benzodiazepini, vključujoč zolpidem, druga pomirjevala in uspavala, triciklični antidepresivi, klasični nevroleptiki, mišični relaksanti, antihipertenzivi (zlasti alfa blokatorji) in opioidni analgetiki).

**5 SKLEP**

Redno jemanje učinkovitih zdravil je pomemben ukrep za zdravljenje osteoporoze, ni pa edini. Poleg uravnotežene zdrave prehrane in redne telesne vadbe so pomembni tudi ukrepi za varovanje pred padci.

**6 LITERATURA**

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2):136.
2. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle Sever M, Čokolič M, Zavrtnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 207–17.
3. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 813–29.
4. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 571-3.
5. Diabetološko združenje Slovenije – DiabZS. Priporočila. Osteoporozna »Predlog za zdravljenje z zdravilom Forsteo (teriparatid)«. 20.3.2019. Dostopno na: <http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/PredlogzazdravljenjeForsteo.pdf>
6. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J. Bone Miner Res*. 1996; 11: 707–30.
7. Solomon DH, Katz JN, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46 (12): 3136-42.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bonviva. 16.4.2019. Dostopno na:

- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180404140630/anx\\_140630\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180404140630/anx_140630_sl.pdf)
9. UpToDate (Internet). Rosen HN, Kenneth G Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (Literature review current through: Mar 2019; This topic last updated: Apr 23, 2018). 16.4.2019. Dostopno na: [https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?search=glucocorticoid%20induced%20osteoporosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~55&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?search=glucocorticoid%20induced%20osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1)
  10. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1521–1537.
  11. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2769–2774.
  12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forsteo. 20.3.2019. Dostopno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137058/anx\\_137058\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137058/anx_137058_sl.pdf)
  13. Rizzoli R, Reginster J-Y. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4: 593-604.
  14. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756– 765.
  15. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Razvrstitev zdravila Prolia. 20.3.2019. Dostopno na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2DB91EA07A1FD5EAC12579EC00200145?opendocument>
  16. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013; 382: 50-56.
  17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930.

