



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



ΚΕΝΤΡΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΥΓΕΙΑΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ – 2017

Α. ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ (ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ):

ΗΛΙΚΙΑ < 50 ΕΤΩΝ:

Κατάγματα χαμηλής βίας
Υπογοναδισμός
Πρώιμη εμμηνόπαυση (< 45 ετών)
Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
Φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (πχ στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης, κτλ)
Έτερα παθολογικά νοσήματα σχετιζόμενα με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (πχ Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Σύνδρομο Cushing, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 ή 2, σοβαρή ΧΑΠ, HIV λοίμωξη, κ.ά.).

ΗΛΙΚΙΑ 50 - 64 ΕΤΩΝ:

Κάταγμα χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών
Κάταγμα ισχίου γονέα
Σπονδυλικό κάταγμα ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών σε ακτινογραφίες
Χαμηλό βάρος (BMI < 20kg/m²) ή/και απώλεια βάρους >10% από το βάρος του ασθενή στην ηλικία των 25 ετών
Κατανάλωση οινοπνεύματος (≥ 25-30 γρ. ημερησίως) ή/και κάπνισμα
Έτεροι παράγοντες και νόσοι (όπως στην ηλικιακή ομάδα < 50 ετών)

ΗΛΙΚΙΑ ≥ 65 ΕΤΩΝ:

Όλοι οι άνδρες και γυναίκες

Β. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ - ΟΡΙΣΜΟΙ:

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και άνδρες ≥ 50 ετών:

Φυσιολογική οστική πυκνότητα: T-score ± 1.0
Οστεοπενία: T-score μεταξύ -1,0 και -2,5.
Οστεοπόρωση: T-score < -2,5
Εγκατεστημένη Οστεοπόρωση: T-score < -2,5 και ένα ή περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες < 50 ετών:

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν τίθεται μόνο από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, αλλά απαιτείται και έτερη ένδειξη ελαττωμένης οστικής αντοχής (πχ κάταγμα, νόσος σχετιζόμενη με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο). Προτιμητέα η χρήση των Z-scores και όχι των T-scores, ενώ οι δόκιμοι όροι για τις ηλικίες αυτές είναι:

Οστική πυκνότητα κατώτερη της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης: Z-score \leq -2,0

Οστική πυκνότητα εντός της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης: Z-score $>$ -2,0.

Το T-score των μετρήσεων αυτών κρατείται για σύγκριση με μελλοντικά T-scores των ασθενών αυτών, ιδίως αν αυτοί υποβάλλονται σε αγωγή, η οποία θα διαρκέσει πέραν της ηλικίας των 50 ετών.

Γ. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:

Το ιστορικό του ασθενή και η κλινική εξέταση είναι απαραίτητες και αναντικατάστατες διαδικασίες στην αξιολόγηση του ασθενούς και στον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτίων οστεοπόρωσης.

Ο ελάχιστος απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος προ της έναρξης θεραπευτικής αγωγής είναι:

Ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη ορού)

Φωσφόρος ορού

Γενική αίματος

ΤΚΕ

Κρεατινίνη ορού

Αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP)

Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)

25 (OH) βιταμίνη D ορού

Ασβέστιο ούρων 24-ώρου

Αναλόγως του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου είναι δυνατόν να απαιτηθεί περαιτέρω έλεγχος στα πλαίσια αναζήτησης δευτεροπαθών αιτίων οστεοπόρωσης, όπως: παραθορμόνη ορού (PTH), τεστοστερόνη ορού [άνδρες], ανοσοηλεκτροφόρηση ορού-ούρων, κορτιζόλη ούρων 24ώρου, τρυπτάση ορού, Anti-Tissue Transglutaminase (tTG) αντισώματα, κτλ. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (P1NP ή CTx ορού) είναι χρήσιμο να προσδιορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής οστεοπόρωσης, αλλά επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να χρησιμοποιηθούν στην επιλογή της κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Ωστόσο, αν ένας βιοχημικός δείκτης μετρηθεί πριν την έναρξη χορήγησης από του στόματος διφωσφονικού και κατά την



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

επόμενη μέτρηση, 3 μήνες μετά, δεν ευρεθεί σημαντικά μειωμένος (38% και 56% αντίστοιχα για P1NP και CTx), τότε πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα μη ορθής λήψης ή μη απορρόφησης του φαρμάκου ή ακόμη η πιθανότητα δευτερογενούς αιτίου.

Να γίνονται οπωσδήποτε απλές ακτινογραφίες Θ-ΟΜΣΣ F-P ή VFA (Vertebral Fracture Assessment με DXA) σε περιπτώσεις:

- Αναφερομένης ραχιαλγίας-οσφυαλγίας
- Προοδευτικής κύφωσης και
- Αναφερόμενης απώλειας ύψους μεγαλύτερης των 4 εκ. από το μέγιστο ύψος ή μεγαλύτερης του 1,5 εκ. τον τελευταίο χρόνο.

Η αναγνώριση ύπαρξης μορφομετρικών καταγμάτων Θ-ΟΜΣΣ είναι κλινική πληροφορία απαραίτητη για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου εξ αρχής, αλλά και απαραίτητη πληροφορία του αρχικού ιστορικού, ώστε να εκτιμάται κάθε στιγμή στο μέλλον με ακρίβεια η πιθανή επιδείνωσή του.

Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η οστεοπόρωση είναι μία συστηματική σκελετική νόσος, χαρακτηριζόμενη από ελαττωμένη οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, με συνέπεια την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την πιθανότητα κατάγματος. Εξ' ορισμού ο στόχος της αντιοστεοπορωτικής αγωγής είναι η πρόληψη καταγμάτων χαμηλής βίας (του πρώτου κατάγματος ή/και η αποφυγή νέων καταγμάτων στους ασθενείς με προϋπάρχοντα κατάγματα). Συνεπώς, εξαιρετική σημασία έχει η αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Σήμερα, με τον αλγόριθμο FRAX (www.sheffield.ac.uk.FRAX/tool.jsp), είναι δυνατόν να υπολογιστεί ο δεκαετής απόλυτος κίνδυνος κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες ≥ 40 ετών που δεν έχουν λάβει ποτέ αντιοστεοπορωτική αγωγή, με κριτήρια αφενός μεν την οστική τους πυκνότητα, αφετέρου δε τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται η πιθανότητα που έχει ένα άτομο να υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στα επόμενα 10 έτη. Οι παράγοντες κινδύνου είναι: η ηλικία, το φύλο, τα προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα, η BMD ισχίου, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η από του στόματος θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, οι γονείς με κάταγμα ισχίου, το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος. Πρόσθετη επιλογή είναι και η βαθμονόμηση του δοκιδώδους οστού (Trabecular Bone Score, TBS), η οποία αν είναι διαθέσιμη, τροποποιεί αναλόγως το τελικό FRAX score.

Κατά τον τελικό υπολογισμό του FRAX, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δύο ενδεχόμενα στοιχεία του ιστορικού και των μετρήσεων οστικής πυκνότητας:

1. Σε περίπτωση απάντησης «Ναι» του ασθενούς στην ερώτηση για λήψη ή μη κορτικοστεροειδών και εφόσον είναι γνωστή η δόση τους, το τελικό ποσοστό κινδύνου του FRAX (για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα και κάταγμα ισχίου αντίστοιχα) πρέπει να διορθώνεται ως εξής: α. Για δόση έως 2,5 mg πρεδνιζολόνης/ημ. το FRAX score μειώνεται κατά 20% και 35%. β. Για δόση



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

2,5 έως 7,5 mg το FRAX score παραμένει ως έχει. γ. Για δόση μεγαλύτερη των 7,5 mg το FRAX score αυξάνεται κατά 15% και 20%.

2. Σε περίπτωση που είναι διαθέσιμη και η οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ (εκτός αυτής του ισχίου) αυξάνεται (ή μειώνεται) αντίστοιχα η δεκαετής πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 10% για κάθε ακεραία (στρογγυλοποιημένη) σταθερή απόκλιση διαφοράς μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και αυχένος μηριαίου.

Ε. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΑΓΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ≥ 50 ΕΤΩΝ

Όπως συνάγεται από τα προαναφερόμενα, η ανάγκη θεραπείας πρόληψης καταγμάτων («Θεραπεία οστεοπόρωσης») σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες άνω των 50 ετών, προκύπτει από συνδυασμό πληροφοριών (όχι απαραίτητως όλων):

1. Τα στοιχεία του ιστορικού (προηγούμενα κατάγματα κλπ.),
2. Τον δεκαετή κίνδυνο κατάγματος χαμηλής βίας, όπως αυτός προκύπτει από την εφαρμογή του FRAX και
3. Την μέτρηση οστικής πυκνότητας με μέθοδο DXA.

Κατόπιν αυτών, οι περιπτώσεις ασθενών με ανάγκη αγωγής είναι οι εξής:

Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας

Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας

Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (πχ κάταγμα κερκίδας)

Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένος μηριαίου) ή/και

Ο.Μ.Σ.Σ. με T score $\leq -2,5$

Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών.

Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 15\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

Σε κάθε άλλη περίπτωση συνιστάται επανεκτίμηση σε χρονικό διάστημα όχι μικρότερο του ενός έτους, εκτός εάν στο μεσοδιάστημα προκύψει κάταγμα χαμηλής βίας, συννοσηρότητα ή έτερα φαρμακευτική αγωγή.

ΣΤ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

1. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν διεξαχθεί πολλαπλές πολυκεντρικές μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις αναφορικά στην αντικαταγματική δράση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών. Οι ενδείξεις της αντικαταγματικής δράσης των φαρμακευτικών ουσιών που κυκλοφορούν στη Ελλάδα, παραθέτονται στον Πίνακα που ακολουθεί. Επίσης, παρατίθεται προτεινόμενος Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (παράγραφος Ζ).

Φαρμακευτική αγωγή	Αντικαταγματική δράση		
	Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου
Αλενδρονάτη	+	+	+
Ρισεδρονάτη	+	+	+
Ιμπανδρονάτη	+	+*	
Ζολεδρονάτη	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Ραλοξιφαίνη	+		
Βαζεδοξιφαίνη	+	+*	
Ρανελικό στρόντιο (αγωγή 2 ^{ης} γραμμής)	+	+	+*
Τεριπαρατίδη	+	+	

* Post hoc ανάλυση: (η ένδειξη αφορά ειδικές κατηγορίες ασθενών με συγκεκριμένη ηλικία, T-score ή προηγούμενο κάταγμα).

Η χορήγηση του ρανελικού στρόντιου (σε γυναίκες και άνδρες) ενδείκνυται μόνον αν οι υπόλοιπες διαθέσιμες για το συγκεκριμένο άτομο φαρμακευτικές αγωγές δεν είναι δυνατόν να χορηγηθούν ή η χορήγησή τους οδήγησε σε «αποτυχία αγωγής» και υπό την προϋπόθεση ότι το συγκεκριμένο άτομο δεν είναι υψηλού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και δεν πάσχει από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου ή αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση.

Σε γυναίκες ≤ 55 ετών, με απουσία παραγόντων κινδύνου (ιστορικό θρόμβωσης, Ca μαστού, κτλ) αλλά με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αποτελέσει θεραπεία εκλογής, ελαττώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων (σπονδυλικών, μη σπονδυλικών, ισχίου).

2. Στους άνδρες η αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολεδρονάτη και το denosumab μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οστεοπόρωση ως θεραπείες πρόληψης καταγμάτων, ενώ ένδειξη για τη θεραπεία της ανδρικής οστεοπόρωσης έχει και η



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

τεριπαρατίδη. Όσον αφορά το ρανελικό στρόντιο, ισχύουν όσα γράφονται στην παράγραφο 1.

Σε όλες τις περιπτώσεις θεραπείας της οστεοπόρωσης (άνδρες και γυναίκες) κρίνεται σκόπιμη η συγχορήγηση 400-800 IU βιταμίνης D3, αλλά και η πρόσληψη (διαιτητική ή/και φαρμακευτική) 1200 mg ασβεστίου ημερησίως. Σκόπιμη επίσης κρίνεται και η συνεχής σύσταση για σωματική άσκηση, αποφυγή καπνίσματος και κατάχρησης οιοπνεύματος, καθώς και η προφύλαξη από τον κίνδυνο πτώσεων.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ – ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ:

-Η ενδορρινική καλσιτονίνη δεν ενδείκνυται πλέον για την θεραπεία της οστεοπόρωσης και πρόληψη καταγμάτων. Διατίθεται μόνον στην ενέσιμη μορφή της με τις εξής ενδείξεις: 1. Πρόληψη της οξείας απώλειας οστικής μάζας εξαιτίας αιφνίδιας ακινητοποίησης, με σύσταση για θεραπεία δύο εβδομάδων, με μέγιστη διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων. 2. Νόσο Paget σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε εναλλακτικές θεραπείες ή για εκείνους στους οποίους τέτοιες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες, με θεραπεία που θα περιορίζεται στους τρεις μήνες. 3. Υπερασβεστιαμία που προκαλείται από κακοήγη νεοπλασία.

Σε ασθενείς με πρόσφατο σπονδυλικό κάταγμα (περίπτωση 1 της προηγούμενης παραγράφου) δύναται να συγχορηγηθεί καλσιτονίνη, λόγω και της αναλγητικής της δράσης, έως και ένα (1) μήνα από το κάταγμα. Αναλγητική δράση στον οσφυϊκό πόνο μετά από κάταγμα σπονδύλου έχει αναφερθεί και με την τεριπαρατίδη.

-Το denosumab δύναται να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (έως και σταδίου 4) που χρήζουν αγωγής, δεν συνιστάται όμως σε ασθενείς που λαμβάνουν έτερο βιολογικό παράγοντα.

-Σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού δύναται κατά προτίμηση να χορηγηθεί αρχικά η ραλοξιφαίνη έναντι των άλλων προτεινόμενων φαρμάκων του αλγορίθμου.

-Επί μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην αγωγή, δηλαδή σε «αποτυχία αγωγής» (εμφάνιση δύο νέων καταγμάτων ή ενός νέου κατάγματος με ταυτόχρονη σημαντική πτώση της οστικής πυκνότητας ή ταυτόχρονη μη πτώση των οστικών βιοχημικών δεικτών κατά το συνιστώμενο ποσοστό από την αρχική τους τιμή, μετά από ένα τουλάχιστον έτος λήψης της αγωγής) ο θεράπων ιατρός οφείλει να εκτιμήσει τη συμμόρφωση του ασθενή στο θεραπευτικό σχήμα, την πιθανότητα δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, αλλά και το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης.

-Σε ασθενείς που η χορηγηθείσα αγωγή θεωρείται «αποτυχημένη» μπορεί να επιλεγεί και η τεριπαρατίδη ως νέα αγωγή, ιδίως αν η προηγηθείσα αγωγή ήταν αντικαταβολική, έστω και αν το νέο κάταγμα είναι κάταγμα ισχίου.

-Σε ασθενείς που έχει χορηγηθεί αγωγή με τεριπαρατίδη πρέπει να ακολουθήσει αντικαταβολική αγωγή (πχ διφωσφονικά, denosumab).

-Σε ασθενείς με δεδομένη κακή συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες πρέπει να προτιμώνται θεραπείες που χορηγούνται σε αραιότερα θεραπευτικά σχήματα.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο θεράπων ιατρός οφείλει να επιλέξει την καταλληλότερη για τον ασθενή του θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του, τον κίνδυνο κατάγματος που διατρέχει, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της συγκεκριμένης θεραπείας, τις προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές, την προοπτική παρακολούθηση αλλά και θεραπεία του στο μέλλον και τέλος το κόστος αυτής σε σχέση με το προσδοκώμενο αποτέλεσμα.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ (2017)

