



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

ECHA ASBMR 2017

Krytyczne spojrzenie na aktualizację zaleceń American College of Physician dotyczących leczenia osteoporozy

EWA MARCINOWSKA - SUCHOWIERSKA

**KLINIKA GERIATRII
CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
ŁÓDŹ 13.01.2018 r.**



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

ECHA ASBMR 2017

ASBMR, Denver, 09.09.2017

UPDATE ON AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS (ACP) OSTEOPOROSIS GUIDELINES

***prowadzący sesje - Kenneth Saag, MD
wykładowcy - Carolyn Crandall, MD; Benjamin Leder, MD***

***Sesja oparta na materiale przygotowanym przez
Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Mary Ann Forciea, MD; Robert M. McLean, MD; Dr. Thomas D. Denberg:
Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice
guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. Doi:10.7326/M15-1361***



Aktualizacja zaleceń ACP

Wprowadzenie

Definicja osteoporozy

ogólnoustrojowa choroba układu kostnego charakteryzującą się zmniejszeniem masy kostnej i pogorszeniem mikroarchitektury tkanki kostnej, co prowadzi do zwiększonej łamliwości i podatności na złamania kości .

Złamania osteoporotyczne (niskoenergetyczne)

zaliczono do nich: bliższy koniec kości udowej (b.k.k.u.), kręgosłup, dalszy koniec kości promieniowej, bliższy koniec kości ramiennej.

Częstość występowania osteoporozy:

na całym świecie - około 200 milionów ludzi choruje na osteoporozę, w Stanach Zjednoczonych - 54 miliony mężczyzn i kobiet ma osteoporozę (złamanie) lub niskie BMD ($T \leq -2,5$), a około 50% Amerykanów powyżej 50 roku życia jest zagrożonych złamaniem osteoporotycznym.

Osteoporoza - narastający problem społeczny i ekonomiczny

w związku ze starzeniem się populacji złamania osteoporotyczne i ich następstwa stanowią coraz większy problem zdrowotny (niepełnosprawność, wzrost ryzyka zgonów), jak i ekonomiczny; ze względu na koszty terapii (oszacowano, że do roku 2025 wydatki z systemu opieki zdrowotnej wyniosą 25,3 mld USD rocznie)



Aktualizacja zaleceń ACP

Wprowadzenie

Rozpoznanie osteoporozy – na podstawie pomiaru BMD metodą DXA

niskie BMD – wskaźnik T-score $\leq -2,5$; Z-score $\leq -2,0$

Rozpoznanie osteoporozy kliniczne – wystąpienie złamania

zaliczono do nich: bliższy koniec kości udowej (b.k.k.u.), kręgosłup, dalszy koniec kości promieniowej, bliższy koniec kości ramiennej.

Ocena ryzyka wystąpienia złamania – na podstawie czynników ryzyka z wykorzystaniem FRAX, zalecane u osób po 65 r.ż. z osteopenią

Leki aktualnie wykorzystywane do farmakoterapii osteoporozy:

aminobisfosfoniany [alendronian (AI), ryzedronian (RZ), kwas zoledronowy (ZOL)], denosumab (DEN), selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), parathormon [PTH (1-34)] wraz z suplementacją wapnia oraz witaminy D

Leki wyeliminowane z leczenia osteoporozy:

kalcytonina, etidronian, pamidronian, estrogeny.



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Aktualizacja zaleceń ACP

Przebieg prac zespołu powołanego do aktualizacji zaleceń ACP (z 2008r)

Zalecenia opracował

Zespół kliniczny do spraw rekomendacji (Clinical Guidelines Committee - CGC) Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (American College of Physicians - ACP). Są one aktualizacją zaleceń z 2008 r. w zakresie leczenia farmakologicznego niskiej masy kostnej i osteoporozy u mężczyzn i kobiet.

Metodyka

systematyczny przegląd badań (randomizowanych kontrolowanych, obserwacyjnych, opisów przypadków) opublikowanych w latach 2005 – 2016 w zakresie skuteczności przeciwzłamaniowej i występowania objawów niepożądanych

Podstawa zaleceń

porównanie pomiędzy „korzyściami” (zmniejszenie ryzyka złamań) i „kosztami” (działania niepożądane, niedogodności dla pacjenta, wydatki) stosowania farmakoterapii a także podaży Ca, wit. D i estrogenów.

Ocena „siły” - rekomendacji oraz jakości dowodów w/g systemu GRADE

Zatwierdzenie zleceń ACP - przez Amerykańską Akademię Lekarzy Rodzinnych

Odbiorcy zaleceń – wszyscy lekarze klinicyści

Docelowa grupa pacjentów - mężczyźni i kobiety z niską BMD i osteoporozą



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Ocena „siły” zaleceń i jakości dowodów w/g systemu GRADE

(Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation)

Jakość dowodów	Siła zaleceń	
	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami lub ryzyko i obciążenia wyraźnie przeważają nad korzyściami	W końcowym rozrachunku korzyści oraz ryzyko i obciążenia równoważą się
wysoka	silne	słabe
umiarkowana	silne	słabe
niska	silne	słabe



Zestawienie „zysku” (zmniejszenia ryzyka złamań) i „strat” (działania niepożądane) leczenia farmakologicznego niskiej BMD i osteoporozy

Leczenie	Zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i jakość dowodów			Działania niepożądane i jakość dowodów
	Trzony kręgosłupa	Pozakręgosłupowe	Biodro	
Bisfosfoniany (BS)	Wszystkie BS	Wszystkie BS	Wszystkie BS	Atypowe złamania trzonu kości udowej, martwica żuchwy (niska jakość dowodów)
Alendronian	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	łagodne symptomy z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wysoka jakość)
Ibandronian	Tak wysoka jakość	Niepewne	Niepewne	łagodne zaburzenia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wysoka jakość); bóle mięśni, skurcze i bóle kończyn
Risedronian	Tak wysoka jakość	Polepsza się; wysoka jakość	Polepsza się; wysoka jakość	łagodne zaburzenia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wysoka jakość)



Zestawienie „zysku” (zmniejszenia ryzyka złamań) i „strat” (działania niepożądane) leczenia farmakologicznego niskiej BMD i osteoporozy

Leczenie	Zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i jakość dowodów			Działania niepożądane i jakość dowodów
	Trzony kręgosłupa	Pozakręgosłupowe	Biodro	
Zoledronian	Tak: u kobiet wysoka jakość, u mężczyzn umiarkowana jakość	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	łagodne zaburzenia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, hipokalcemia, objawy grypowe (wysoka jakość); migotanie przedsionków, bóle: kości, stawów, głowy, zapalenie jagodówki
Denosumab (w iniekcji)	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	łagodne objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wysoka jakość), infekcja (umiarkowana jakość), wysypka



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Zestawienie „zysku” (zmniejszenia ryzyka złamań) i „strat” (działania niepożądane) leczenia farmakologicznego niskiej BMD i osteoporozy

Leczenie	Zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i jakość dowodów			Działania niepożądane i jakość dowodów
	Trzony kręgowce	Pozakręgowce	Biodro	
Teryparatyd (w iniekcji)	Tak wysoka jakość	Tak wysoka jakość	Nieznane	łagodne objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, bóle głowy, hiperkalcemia (wysoka jakość), hiperkalciuria, niewydolność nerek
Raloxifen	Tak wysoka jakość	Nie	Nie	Uderzenia gorąca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (wysoka jakość); zatorowość płucna, pulmonary embolism, śmiertelność mózgowo-naczyniowa
Wapń i witamina D	Nieprawne	Nieprawne	Nieprawne	Zwiększone ryzyko hiperkalcemii



Zestawienie „zysku” (zmniejszenia ryzyka złamań) i „strat” (działania niepożądane) leczenia farmakologicznego niskiej BMD i osteoporozy

Leczenie	Zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i jakość dowodów			Działania niepożądane i jakość dowodów
	Trzony kręgowce	Pozakręgowce	Biodro	
Terapia hormonalna	Tak: u kobiet po menopauzie bez wyselekcjonowania kobiet z osteoporozą; (wysoka jakość) Nie: u kobiet po menopauzie, które mają stwierdzoną osteoporozę; (umiarkowana jakość)	Niepewne	Tak u kobiet po menopauzie bez wyselekcjonowania kobiet z osteoporozą (wysoka jakość)	Zwiększone ryzyko udaru naczyniowego mózgu (wysoka jakość), żylna choroba zakrzepowozatorowa (wysoka jakość)



Podsumowanie uaktualnienia zaleceń (ACP)

Leczenie niskiej BMD lub osteoporozy celem zapobiegania złamaniom u mężczyzn i kobiet

Choroba / Badanie	Niskie BMD albo osteoporoza
Docelowi odbiorcy	Wszyscy lekarze klinicyści
Docelowi pacjenci	Osoby dorosłe z niskim BMD albo z osteoporozą
Oceniane leczenie	Bisfosfoniary: alendronian, risedronian, ibandronian, zoledronian; denosumab; teryparatyd; selektywne modulatory receptora estrogenowego (raloksyfen, bazedoksyfen); estrogeny, wapń, witamina D
Ocenianie wyniki	Zmniejszenie złamań (wszystkich, trzonów kręgowych, pozakręgowych, biodra, nadgarstka, innych), działania niepożądane
Korzyści leczenia (zmniejszenie ryzyka złamań)	Trzonów kręgowych: Bisfosfoniary, denosumab, teryparatyde, raloksyfen: Pozakręgowych: Alendronian, risedronian, zoledronand, denosumab, teryparatyd Biodra: Alendronate, risedronian, zoledronian, denosumab



Podsumowanie uaktualnienia zaleceń (ACP)

Leczenie niskiej BMD lub osteoporozy celem zapobiegania złamaniom u mężczyzn i kobiet

Choroba / Badanie	Niskie BMD albo osteoporoza
Działania niekorzystne (objawy niepożądane)	<p>Bisfosfoniary wszystkie: łagodne objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, złamania atypowe trzonu kości udowej, martwica żuchwy.</p> <p>Raloxifen: zdarzenia sercowo-naczyniowe (poważne), choroba zakrzepowo-zatorowa, zatorowość płucna, śmiertelność naczyniowo-mózgowa, uderzenia gorąca.</p> <p>Ibandronian: bóle mięśniowe, skurcze i bóle w kończynach dolnych.</p> <p>Zoledronian: migotanie przedsionków, bóle stawów i kości, bóle głowy, hipokalcemia, zapalenie jagodówki lub zaburzenia widzenia, prawdopodobnie/lub potencjalnie związane z lekiem, objawy grypowe.</p> <p>Denosumab: łagodne objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wysypka/egzema.</p> <p>Teryparatyd: objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu moczowego, bóle głowy, hiperkalcemia, hyperkalciuria.</p>



Podsumowanie uaktualnienia zaleceń (ACP)

Leczenie niskiej BMD lub osteoporozy celem zapobiegania złamaniom u mężczyzn i kobiet

Choroba / Badanie	Niskie BMD albo osteoporoza
Zalecenia	<p>Rekomendacja 1: ACP rekomenduje aby klinicyści oferowali leczenie farmakologiczne alendronianem, risedronianem, zoledronianem lub denosumabem, w celu zmniejszenia ryzyka złamań biodra i pozakręgowych u kobiet, które mają zdiagnozowaną osteoporozę (rekomendacja - mocna, dowód - wysokiej jakości).</p> <p>Rekomendacja 2: ACP zaleca klinicystom leczenie farmakologiczne kobiet z osteoporozą przez 5 lat (rekomendacja - słaba, dowód - niskiej jakości).</p> <p>Rekomendacja 3: ACP zaleca aby klinicyści oferowali leczenie farmakologiczne, w celu zmniejszenia ryzyka złamania trzonów kręgowych mężczyznom ze zdiagnozowaną osteoporozą (rekomendacja - słaba, dowód - niskiej jakości).</p>



Podsumowanie uaktualnienia zaleceń (ACP)

Leczenie niskiej BMD lub osteoporozy celem zapobiegania złamaniom u mężczyzn i kobiet

Choroba / Badanie	Niskie BMD albo osteoporoza
Zalecenia	<p>Rekomendacja 4: ACP nie zaleca monitorowania pomiaru BMD, w czasie 5-letniego leczenia farmakologicznego osteoporozy u kobiet. (rekomendacja - słaba, dowód - niskiej jakości)</p> <p>Rekomendacja 5: ACP nie zaleca terapii hormonalnej (estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej) a także raloksyfenu do leczenia osteoporozy u kobiet (rekomendacja - silna, dowód - średniej jakości)</p> <p>Rekomendacja 6: ACP zaleca klinicystom podjęcie decyzji o leczeniu kobiet w wieku 65 lat lub starszych z osteopenią i wysokim ryzykiem złamania, w oparciu o dyskusję na temat preferencji pacjenta, profilu ryzyka złamań, korzyści, szkód i kosztów leków. (rekomendacja - słaba, dowód - niskiej jakości)</p>



Podsumowanie uaktualnienia zaleceń (ACP)

Leczenie niskiej BMD lub osteoporozy celem zapobiegania złamaniom u mężczyzn i kobiet

Choroba / Badanie	Niskie BMD albo osteoporoza
Obszary z niejedno- znacznymi wynikami	Farmakoterapia osób z niskim BMD lub osteoporozą - brak badań porównawczych. FRAX - nie ma dowodów pokazujących związek pomiędzy wynikami FRAX a efektywnością leczenia.
Monitorowanie leczenia / Opieka wysokiej jakości	Kobiety po menopauzie z normalnym BMD - obecne dane nie potwierdzają zasadności monitorowania BMD w kierunku osteoporozy, ponieważ większość kobiet nie rozwija osteoporozy w ciągu 15 lat. Pacjenci biorący leki na osteoporozę monitorowanie BMD w ciągu pierwszych 5 lat leczenia nie jest zasadne. Klinicyści powinni wybierać leki generyczne w celu leczenia pacjentów osteoporotycznych.
Niejasności / Kwestie kliniczne	Porównywalna efektywność różnych terapii nie jest znana. Długość leczenia nie jest znana , choć pacjenci o wysokim ryzyku mogą skorzystać z dłuższego okresu leczenia.



Krytycyzm endokrynologów amerykańskich [The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College of Endocrinology (ACE)] oraz American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) wobec aktualizacji zaleceń amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP)

AACE/ACE i ASBMR zwracają uwagę na:

1. Brak uwzględnienia terapii anabolicznej w zaleceniach ACP.

Podkreślając, że farmakoterapia antyresorpcyjna jest efektywna w redukowaniu ryzyka złamań, ale anaboliczna jest również ważna w leczeniu osteoporozy, zwłaszcza u pacjentów z ciężką osteoporozą i u tych, którzy mają kliniczne złamania podczas brania leków antyresorpcyjnych

2. Czas trwania farmakoterapii powinien być zindywidualizowany.

Rekomendacje ACP dotyczące 5 lat prowadzenia leczenia farmakologicznego są odpowiednie dla niektórych pacjentów, ale nie dla innych.

3. Przerwę w farmakoterapii należy rozważać tylko u pacjentów leczonych bisfosfonianami.

Nie powinno jej się jej zalecać osobom przyjmującym denosumab, ponieważ ochrona przed złamaniami kręgowymi może zaniknąć w okresie od 3 do 18 miesięcy po przerwaniu leczenia



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Krytycyzm endokrynologów amerykańskich [The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College of Endocrinology (ACE)] oraz American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) wobec aktualizacji zaleceń amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP)

AACE/ACE i ASBMR zwracają uwagę na:

4. Brak monitorowania BMD w czasie trwania 5 lat farmakoterapii jest błędne (nie bazuje na mocnych dowodach naukowych: słaba rekomendacja; dowody o niskiej jakości).

Kontrola BMD z wykorzystaniem DXA powinna być wykonywana co 1-2 lata, po rozpoczęciu leczenia aż do uzyskania stabilnych wyników.

Monitorowanie BMD po wprowadzeniu terapii (przy zmniejszaniu BMD) pozwala na zidentyfikowanie osób, które nie odpowiadają na terapię. Umożliwia to zmianę leczenia przed wystąpieniem złamania klinicznego. Są to osoby, które często mają niezdiagnozowane choroby wpływające na utratę masy kostnej lub inne kwestie związane z absorpcją lub nie przestrzegają zaleceń przyjmowania leków

5. Raloksyfen nie jest rekomendowany w wytycznych ACP. Mimo iż raloksyfen nie jest efektywny w redukowaniu ryzyka złamań biodra, ma on swoje miejsce w leczeniu kobiet mających wysokie ryzyko złamań kręgosłupa (zwłaszcza jeśli inne leki antyresorpcyjne nie są tolerowane lub są niezalecane) i dla pacjentek, które chcą uzyskać dodatkową „korzyść” w postaci redukcji ryzyka raka piersi.



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Stanowisko American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) wobec aktualizacji zaleceń amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP)

Oświadczenie American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)

Rekomendacje ACP dotyczące osteoporozy nie są wystarczające w zakresie podstawowych założeń leczenia osteoporozy.

Dotyczy to zwłaszcza:

- monitorowania gęstości kości,**
- leczenia lekami anabolicznymi,**
- długości terapii z wykorzystaniem leków antyresorpcyjnych.**



Centrum Medyczne
Kształcenia
Podyplomowego

Krytyczne spojrzenie na rekomendacje ACE przez pryzmat polskich zaleceń (2017) Komu i czemu mają służyć

Prezentując aktualizację zaleceń leczenia osteoporozy Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACE) z 2017 r., wraz z krytycznymi komentarzami ekspertów z tego samego kraju (AACE/ACE) i oświadczeniem ASBMR warto podkreślić, że opublikowane w naszym kraju

„Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017” zawierają wskazówki dotyczące właściwego monitorowania gęstości kości, leczenia lekami anabolicznymi oraz długości terapii z wykorzystaniem leków antyresorpcyjnych.

Warto podkreślić, że celem opracowania i opublikowania rekomendacji jest wspomaganie lekarzy w podejmowaniu właściwych decyzji dotyczących diagnostyki i terapii osteoporozy w danym kraju,

należy zatem wykorzystywać zalecenia rodzime – w naszym przypadku polskie (WFO, aktualizacja 2017 r.), które są oparte nie tylko na przeglądzie aktualnych badań naukowych, ale i wsparte doświadczeniem klinicznym ekspertów przy uwzględnieniu odrębności organizacji ochrony zdrowia w Polsce oraz kosztów leczenia