

Krehká krása kosti – pohľad na hodnotenie rizika fraktúry v klinickej praxi: kazuistika

Fragile beauty of bone – a perspective on fracture risk assessment in clinical practice: a case report

Zdenko Killinger

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.** | killinger@ru.unb.sk | www.uniba.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 11. 2024

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 13. 11. 2024

Abstrakt

Autor v Blahošovej prednáške poukazuje na viaceré aspekty kvality kosti a možnosti ich využitia, nielen pri stanovení rizika fraktúry, ale aj pri rozhodovaní o potrebe nasadenia antiporotickej terapie. V úvode stručne dokumentuje vývoj slovenskej osteológie z pohľadu vývoja diagnostických metód a terapeutických prístupov v jednotlivých etapách za posledných 30 rokov. Zameral sa hlavne na miesto a vývoj denzitometrie (DXA) v diagnostickom ale aj terapeutickom algoritme. Poukazuje predovšetkým na vývoj postavenia DXA v reálnej praxi v danom období na Slovensku. Záverom autor na konkrétnej kazuistike poukázal, ako môžu jednotlivé parametre zohľadňujúce kvalitu kosti ovplyvniť rozhodovanie o potrebe nasadenia antiporotickej liečby.

Kľúčové slová: kostná denzitometria (DXA) – kvalita kosti – riziko fraktúry

Abstract

In Blahoš's lecture, the author points out several aspects of bone quality and the possibilities of their use, not only when determining the risk of fracture, but also when deciding on the need for anti-oporotic therapy. Briefly documents the development of diagnostic methods and therapeutic approaches in the last 30 years of Slovak osteology. Author focused on the role of bone densitometry in the diagnostic and therapeutic algorithm and progress in the position of DXA in real practice in the Slovak Republic in the given period. In conclusion, the author on a specific case report pointed out how individual bone quality parameters can influence the decision on the need for anti-oporotic treatment.

Key words: bone densitometry – bone quality – fracture risk

Prednesené na 27. kongrese slovenských a českých osteológov ako Blahošova prednáška

Úvod

Zmienky o hodnotení pevnosti kosti siahajú ďaleko do minulosti, no moderná osteológia je úzko spätá predovšetkým s možnosťou merania a kvantitatívneho vyjadrenia kostnej denzity v klinickej praxi. Toto obdobie sa na Slovensku datuje od začiatku 90. rokov a odvtedy prešlo svojim vývojom. Každú etapu tohto vývoja ovplyvnili nielen nové poznatky v svetovej osteológii, ale bola aj významne modifikovaná podmienkami a možnosťami v Slovenskej republike (SR).

Obdobie včasných 90. rokov

Toto obdobie by sa dalo vo všeobecnosti charakterizovať ako obdobie „denzity kosti“. Do popredia pozornosti sa dostáva hlavne možnosť merania denzity a diagnostický prah (T-skóre < -2,5 SD) bol spravidla aj jasným a často jediným terapeutickým prahom. V SR sa podarilo v tomto období presadiť (v porovnaní s okolitými krajinami) relatívne dobré ohodnotenie daného výkonu. Dôsledkom bol rýchly a rozsiahly plošný nákup denzitometrov, čo dostalo SR na popredné miesta v rámci

EU. Tento fakt síce viedol k lepšej dostupnosti včasnej diagnostiky, no priniesol aj viaceré úskalia. Išlo nielen o problémy týkajúce sa kvality merania a hodnotenia záverov z meraní ale aj viaceré úskalia v následnej starostlivosti o pacientov s nameranou nízkou denzitou.

Z terapeutického hľadiska by sa obdobie dalo charakterizovať ako obdobie „jednej vlády“ a lídrom bol lososí kalcitonín, ktorý bol dostupný a plne hrađený. Koncom 90. rokov však už prichádzajú prvé bisfosfonáty a dochádza k zmene terapeutických algoritmov.

Prvé roky nového milénia

Prvoradou snahou osteologickej spoločnosti v tomto období bolo zlepšiť kvalitu meraní a zabezpečiť aj následnú starostlivosť o pacienta s osteoporózou. Okrem početných edukačných seminárov významnú rolu zohralo vypracovanie odborného usmernenia pre diagnostiku a liečbu osteoporózy, ktoré jednoznačne definovalo, čo je zlatým štandardom v diagnostike aj liečbe a ako má vyzeráť správa z merania. Následne boli prijaté viaceré ďalšie odborné usmernenia týkajúce sa starostlivosti o pacientov po prekonanej fraktúre, pacientov s kortikoidmi indukovanou osteoporózou, ale aj pacientov s onkologickými ochoreniami, čo prispelo k zlepšeniu kvality v diagnostike a v liečbe. Napriek platným odborným usmerneniam sa kvalita početných osteologickej orientovaných pracovísk výrazne líšila a osteologická spoločnosť vykonala aj odborný audit jednotlivých ambulancií s cieľom odlišiť ambulancie s vysokou a dobrou úrovňou práce od viacerých skôr „komerčne orientovaných“ pracovísk. Akceptácia tohto materiálu zo strany zdravotných poisťovní však „zodpovedala danému obdobiu“. Ďalším prínosom pre rozvoj klinickej osteológie boli viaceré publikácie, predovšetkým však monografia Osteoporóza [1].

Druhé desaťročie nového milénia

Druhé desaťročie nového milénia by sa dalo charakterizovať ako obdobie snahy o zadefinovanie kvality kosti, rizika fraktúry a možnosti ich využitia v praxi. Viaceré edukačné aktivity a publikácie boli už zamerané viac na hodnotenie viacerých parametrov kvality kosti a predovšetkým ich prínos pre riziko zlomeniny. Išlo o zdôraznenie významu viacerých morfometrických parametrov včítane bočného morfometrického skenu a neskôr dominovala tomuto obdobiu snaha prispieť k zhodnoteniu významu merania trabekulárneho kostného skóre pre posúdenie rizika zlomeniny u jednotlivých foriem osteoporózy. V klinickej praxi sa posun k hodnoteniu kvality kosti a rizika fraktúry etabluje hlavne prijatím nových štandardných diagnostických a terapeutických postupov pre osteoporózu. SR sa tým pripojila ku krajinám, v ktorých sa riziko fraktúry stanovené kalkulátorom FRAX ak-

ceptuje aj ako terapeutický prah pre indikáciu antiporotickej liečby. Taktiež tento dokument u viacerých foriem osteoporózy už jasne odlišil diagnostický a terapeutický prah, a tým umožnil u rizikových pacientov včasnejšiu a cielenejšiu liečbu.

Z terapeutického hľadiska boli v tomto období k dispozícii všetky terapeutické modality a trufam si povedať, že boli a aj sú (aj v porovnaní s okolitými krajinami) veľmi dobre hrađené a dostupné v prvej línii liečby.

Kazuistika

V poslednej časti Blahošovej prednášky autor poukázal na vybranej kazuistike na prínos a interpretáciu viacerých parametrov pevnosti kosti pri rozhodovaní o potrebe nasadenia antiporotickej liečby.

Rozhodnutie o liečbe u pacientov s vyšším rizikom zlomenín a nameranou nízkou denzitou spravidla nie je problémom rovnako ako aj rozhodnutie o nenasadení liečby u pacientov s malým rizikom a „dobrou“ denzitou. Autor preto prezentuje kazuistiku, ktorá hodnotí pacientku v tzv. „šedej zóne“, ktorá si prišla do osteocentra pre „druhý názor“, nakoľko nebola presvedčená o potrebe odporúčanej liečby.

Demografické dáta a zhodnotenie rizikového profilu

V tejto kazuistike šlo o 53-ročnú ženu s BMI 20 (52 kg, 162 cm), 3 roky po menopauze, bez klinickej zlomeniny, s negatívnou anamnézou chronických ochorení, resp. užívania liekov s nepriaznivým vplyvom na kosť. Pacientka je nefajčiarka bez nadmerného príjmu alkoholu.

V rizikovom profile pre fraktúru udáva jedine občasné bolesti chrbta, nižší príjem kalcia v mladosti a aj v dospelosti (pre klinické známky laktózovej intolerancie), neskorší nástup menarché (16 r.), poruchy menštruačného cyklu nejasnej etiológie (riešené prechodne nízkodávkovou hormonálnou substitúciou). Pacientka má 2 zdravé deti a anamnézu kojenia oboch detí viac ako 1,5 roku bez adekvátneho príjmu kalcia v danom období. Udávala občasné bolesti brucha a nafukovania nielen po požití mlieka, no prešetrovaná nebola – riešila to diétou. Rodinná anamnéza: matka mala fraktúru predlaktia ako 75-ročná po evidentnej traume, inak rodinná anamnéza negatívna.

Objektívny nález

Objektívny nález bol bez zjavných anomálií, len mierne akcentovaná kyfóza v oblasti hrudníka, BMI 20.

Vyšetrenie DXA

T-skóre: chrbtica -2,6 SD, total femur -1,6 SD, krčok -1,8 SD

Základné laboratórne vyšetrenia

Ca–P metabolizmus bol v norme, jedine zistená nízka kalciiúria (0,8 mmol/24 hod). Vitamín D na dolnej hranici normy, kostný obrat v strede normy. Ostatná základná biochémia, krvný obraz, močový nález ako aj CRP a FW boli v norme.

Predbežný záver

Bolo supponované, že nameraná nižšia denzita je najskôr na vrub nevybudovania adekvátnej vrcholovej denzity v mladosti a nie na vrub zrýchlených kostných strát po menopauze.

Čo sa týka etiológie nízkej denzity – na základe anamnézy a v tom čase dostupných výsledkov vyšetrení sme predpokladali, že na nízkej BMD sa podieľa viacero faktorov:

- nižší príjem kalcia v mladosti (pre intoleranciu, a tým aj absenciu mliečnych výrobkov v strave), gracilná postava (BMI 20)
- vplyv neskorého nástupu menarché a významnej nepravidelnosti menštruačného cyklu (až charakteru sekundárnej amenorey)
- možný vplyv prolongovaného kojenja bez dostatočného príjmu kalcia
- klinický obraz v zmysle dyspeptických ťažkostí, nafukovania, laktózovej intolerancie, nízkeho BMI, nízkej kalciiúrie suponujú aj možnú oligosymptomatickú celiakiu
- podiel rodinnej predispozície – za účelom posúdenia podielu rodinnej predispozície sme zmerali BMD aj o 2 roky mladšej sestre pacientky, pričom hodnota BMD bola v pásme osteopénie (T-skóre v oblasti chrbtice -2,1 SD)

Otázka klasifikácie stavu

Ide o primárnu postmenopauzálnu osteoporózu (diagnóza s ktorou prišla), resp. skôr otázka, čo a akou mierou sa podieľalo na nameranej nízkej denzite kostí?

- Vzhľadom na fakt, že pacientka bola len 3 roky po menopauze a hodnoty kostného obratu boli v strede normy, resp. na hornej hranici normy pre premenopauzálne ženy, predpokladali sme, že podiel deficitu estrogénov po menopauze sa na nízkej denzite podieľal len malou mierou.
- Do úvahy prichádza podiel supponovanej malabsorpcie (dyspeptické ťažkosti, nízky BMI, laktózová intolerancia vs sekundárna, nízka kalciiúria najskôr pri nízkom príjme kalcia v strave).
- Zhodnotenie podielu ostatných rizikových faktorov supponuje predpoklad, že u pacientky nedošlo v mladosti k vybudovaniu adekvátnej 100 % vrcholovej kostnej denzity.

Postoj pacientky

Pacientku však viac ako etiológia nízkej denzity zaujímalo, či „skutočne musí“ brať liečbu bisfosfonátmi, ktorú jej predpísal jej lekár.

Riešenie – zhodnotenie rizika zlomeniny

Vznikla tak potreba zhodnotenia rizikového profilu pre fraktúru a výber vyšetrovacích postupov, ktoré by prispeli k posúdeniu tohto rizika.

- **Bočný morfometrický DXA-sken** – pre anamnézu bolestí chrbta a zvýraznenú hrudnú kyfózu sme sa rozhodli vylúčiť možnosť (aj keď menej pravdepodobnú) oligosymptomatických fraktúr stavcov. Prítomnosť aj asymptomatických fraktúr by bola silným faktorom pre indikovanie antiresorpčnej liečby [2]. Doplnili sme preto **bočný morfometrický DXA-sken**. Ten bol dobre čitateľný a bez akýchkoľvek zmien v tvare stavcov.
- **Zmeny v dĺžke krčku femuru a v kolodiafyzárnom uhle** by mohli byť rovnako nepriaznivým faktorom pre fraktúru proximálneho femuru [3]. Z DXA derivovanej analýzy boli tieto parametre bez významných odchýlok, a teda nesvedčili pre vyššie riziko fraktúry v tejto lokalite.
- **Trabekulárne kostné skóre** (TBS – Trabecular Bone Score) je významným faktorom, ktorý v klinickej praxi prispieva k hodnoteniu kvality kosti a jej prínosom k posúdeniu rizika fraktúry [4,5]. Doplnili sme preto aj zhodnotenie TBS, pričom nameraná hodnota bola 1,395 (T-skóre adjustované na TBS -2,1 SD), čo svedčilo pre dobrú kvalitu kosti a nižšie riziko fraktúry v porovnaní s rizikom stanoveným na základe len denzity kosti.
- **FRAX** je nástroj, ktorý hodnotí riziko zlomeniny u konkrétneho pacienta na základe viacerých rizikových faktorov v najbližších 10 rokoch [6,7]. Doplnili sme preto samozrejme aj zhodnotenie 10-ročného rizika fraktúry na základe kalkulátora FRAX jednak s TBS, ale aj bez TBS. Hodnota rizika veľkej osteoporotickej fraktúry bola 4,8 % bez TBS a 4,4 % s TBS a 10-ročné riziko fraktúry proximálneho femuru bolo 0,6 % a po adjustácii na TBS len 0,4 %.
- **Rýchlosť kostného obratu** je rovnako pomerne dobrým markerom rizika fraktúry, aj keď interpretácia výsledkov nie je vždy jednoduchá [8]. U našej pacientky boli hodnoty tak markera kostnej resorpcie, ako aj kostnej formácie v strede normy.
- **Vyšetrenia zamerané na sekundárnu osteoporózu** – v tomto prípade na základe anamnézy najskôr na supponovanú malabsorpciu – oligosymptomatická celiakia?

Čo to znamená pre našu pacientku z pohľadu potreby nasadenia antiresorpčnej liečby?

Z klinických štúdií vieme, že nasadenie antiresorpčnej terapie zníži riziko fraktúry približne o 50 % v oblasti chrb-

tice a pri nonvertebrálnych zlomeninách to je podstatne menej – okolo 20 %. To znamená, že by sme u našej 53-ročnej inak zdravej „pacientky“ znížili riziko fraktúry krčka femuru v najbližších 10 rokoch z 0,4 % na cca 0,3 % a riziko veľkej osteoporotickej fraktúry by pokleslo zo 4,4 % na približne 2,2 %.

Otázkou je, či tento predpokladaný teoretický benefit plánovanej liečby v zmysle 50 % poklesu rizika zlomeniny bude aj pre našu pacientku významným prínosom, resp. ako sa postaví k diskrepancii medzi terapeutickým prahom založeným na meraní BMD a prahom zohľadňujúcim rizikový profil na základe kalkulátora FRAX.

Potrebujeme ešte niečo viac k rozhodnutiu o nasadení antiporotickej liečby?

Z môjho pohľadu potrebujeme vedieť:

Čo pacientka od liečby očakáva a čoho sa obáva?

Pozrime sa aspoň na 2 krajné scenáre.

- **Scenár č. 1:** pacientka sa výrazne obáva zlomeniny, bojí sa športovať, cestovať, výrazne sa bojí pádu a má aj zle skúsenosti s následkami fraktúr z jej okolia (suseda po zlomenine femuru)
 - **Scenár č. 2:** pacientka sa neobáva zlomeniny, nepadá, nerobí žiadny rizikový šport, ale má obavy z liečby – má preštudované všetky nežiadúce účinky bisfosfonátov a aj denosumabu a bola už aj u svojho stomatóloga: konzultácia s ním „nepripela“ pacientke k rozhodnutiu o užívaní už odporúčanej liečby
- Naša pacientka zapadá pomerne dobre do scenára č. 2.

Diskusia

Ani terapia podporená dátami EBM, ak ju pacientka plne neakceptuje, nemusí byť vždy ideálna. Predovšetkým ak je absolútne riziko zlomeniny v tzv. šedej zóne“ a dá sa posúdiť z viacerých pohľadov.

Pri indikácii terapie, o ktorej pacientka nie je presvedčená, že je pre ňu vhodná, sa dá očakávať nedostatočná adherencia k liečbe a treba počítať aj s vplyvom nocebo efektu [9]. Dôsledkom by bolo významné zníženie efektivity liečby, resp. nedosiahnutie očakávanej 50 % redukcie fraktúr.

Naviac sa dá očakávať v takomto prípade aj vplyv nocebo efektu v zmysle výskytu nežiadúcich účinkov presne podľa pacientkou dôsledne naštudovaného SPC daného lieku.

Návrh riešenia po zhodnotení aj týchto faktorov (platí len pre scenár č. 2)

Odporúčal by som najskôr vyťažiť, resp. zabezpečiť adekvátny denný príjem kalcia formou, ktorá bude pre pacientku prijateľná a dlhodobo akceptovateľná.

Zabezpečiť dennú suplementáciu vitamínu D a dosiahnuť ideálnu cieľovú hladinu 25-OH-D3 a ak by bolo

možné posúdiť možný podiel malabsorpcie na nízkej denzite a po potvrdení ho cielene riešiť.

Odporúčali by sme pravidelný monitoring kostnej denzity a kostného obratu ako aj pravidelné prehodnocovanie, či nedošlo k zmene rizikového profilu pacientky.

Podľa dynamiky vývoja jednotlivých parametrov (BMD, kostný obrat) ako aj zmeny rizikového profilu pacientky (daného aj zmenou veku) sa znova prehodnotí benefit nasadenia antiresorpcnej terapie za zväženia aj rizika plánovanej liečby, a to konkrétne u našej pacientky. Zohľadnenie postoja pacientky k liečbe a jej očakávania od liečby by mali byť súčasťou rozhodovacieho procesu.

Záver

Dnes máme k dispozícii mnohé nástroje hodnotenia pevnosti kosti a rizika zlomeniny, no existuje aj viacero pohľadov na to, čo je „dobrá“ liečba, a to aj z pohľadu pacienta.

Je preto vhodné nájsť si v našej práci čas, aby sme jednotlivé pohľady na kvalitu kosti a očakávania pacienta dokázali zohľadniť.

Literatúra

1. Payer J, Killinger Z et al. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 978-80-89171-94-1.
2. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4215-4222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1178>.
3. Faulkner KG, Cummings SR, Black D et al. Simple measurement of vertebral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 1993; 8: 1211-1217. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650081008>.
4. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A et al. Bone Micro-Architecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fracture Independent of Bone Density: The Manitoba Study. J Bone Miner Res 2011; 26: 2762-2769. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.499>.
5. Krueger D, Fidler E, Libber J et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. J Clin Densitom 2014; 17(1): 60-65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.05.001>.
6. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®): applications in clinical practice. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20(4): 525-531. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2294>.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC et al. The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. Osteoporos Int 2023; 34(1): 1-9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06567-9>.
8. Píknr R, Palička V, Rosa J et al. Markery kostného obratu u osteoporózy: spoločné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). Clin Osteol 2020; 25(2): 65-82.
9. Colloca L, Miller F. The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice. Psychosom Med 2011; 73(7): 598-603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182294a50>.
10. Payer J, Killinger Z, Ivana Sulková et al. Therapeutic adherence to bisphosphonates. Biomed Pharmacother 2007; 61(4): 191-193. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2007.02.003>.