

2010年美国风湿病学会关于类固醇性骨质疏松症的 的预防和治疗推荐

American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (partial translation 摘译)

JENNIFER M. GROSSMAN, REBECCA GORDON, VEENA K. RANGANATH, 1 CHAD DEAL, *et al*

中图分类号: R681 文献标识码: A

糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 因能有效控制多种炎性反应而被广泛应用, 但其与一些疾病的发生率和死亡率显著相关。骨质疏松症及相关性骨折是其合并症之一, 可伴有剧痛并致残。骨密度 (BMD) 的快速下降开始于 GCs 应用的最初 3 个月, 在第 6 个月达高峰, 此后持续应用可致相对较慢而稳定的骨矿物质丢失。有文献报道, 低至 2.5 ~ 7.5 mg/d 的泼尼松龙或等量 GCs 即可增加椎体和非椎体骨折的风险, 且每日剂量较累积剂量的相关风险更高。然而, 关于多大剂量能增加骨折发生的风险仍有争论。

目前已有多种预防和治疗糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 的方案可供选择。阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐可提高应用 GCs 患者的 BMD 并降低椎体骨折的风险。最近的研究表明, 特立帕肽和唑来膦酸对治疗 GIOP 和提高 BMD 的有效性高于对照组 (分别为阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐)。

临床上许多长期服用 GCs 治疗的患者, 尤其是男性和年轻女性患者并未接受任何防治骨质疏松症的干预措施。

2001 年, 美国风湿病学会 (ACR) 发表了关于 GIOP 的预防和治疗推荐。目前, 骨折高危患者的筛查方法已有更新。服用 GCs 的患者可仅因骨

质量下降引发骨折, 因此, 骨密度不再是唯一可靠的诊断方法。2008 年, 美国国家骨质疏松症基金会将根据 FRAX 工具计算的 10 年绝对骨折发生率加入至其骨质疏松症防治指南中, 并将 GCs 的应用作为一项临床危险因素。

2010 年的此次推荐对预防和治疗 GIOP 提供了专业意见和循证医学指导。

方 法

制定主题

由专家咨询小组设限制如下: 首先, 纳入的药物须经美国、加拿大或欧盟国家批准用于骨质疏松症治疗; 其次, 排除移植人群中 GIOP 患者; 第三, 排除儿科的 GIOP 患者; 第四, 排除吸入性糖皮质激素导致的 GIOP 患者。

由特别工作小组制定临床框架。

将多种骨折的危险因素分为高、中、低危。专家咨询小组对 48 个病例样本进行了评分, 将以下 4 个变量以各种形式组合: 性别、年龄、人种/种族 (白种人和美国黑人), 股骨颈密度 T 值。

专家咨询小组推荐应用实际的 FRAX 工具来定义患者的低、中、高危分级。将骨质疏松性骨折的 10 年风险 $\leq 10\%$ 者定义为低危, $10\% \sim 20\%$ 为中危, $> 20\%$ 或 T 值 ≤ -2.5 或有脆性骨折病史为高危。

系统文献回顾

对美国、加拿大或欧盟国家目前认可的绝经后骨质疏松症或GIOP的治疗进行了系统回顾。纳入的文献仅限于用英语发表、有摘要的随机临床试验(RCTs)或临床控制试验(CCTs)。共53篇文献符合准入标准。应用5点Jadad评分计算质量,结果提示文献的总体质量为中等。

证据的强度采用美国心脏病学会报告的方法分级。

结 果

生活方式的调整建议和对接受GCs治疗患者随访的推荐

相关的17条推荐如表1、2所示。此外,尽可能应用最小有效激素剂量和尽量缩短疗程被推荐为降低骨质疏松症风险的重要策略。由于不存在不会引起加速骨量丢失或增加骨折风险的GCs“安全剂量”,建议和评估的推荐适用于服用任何剂量的GCs患者,曾服药或计划服药至少3个月。

表1 应用任意剂量GCs治疗≥3个月患者的生活方式调整的建议和评估

推荐	证据等级
负重活动	C
戒烟	C
避免过量酒精摄入(饮酒次数>2次/d)	C
营养建议摄入钙剂和维生素D	C
跌倒风险评估	C
双能X线吸收测定法BMD基线值	C
血清25-羟维生素D水平	C
基线身高	C
既往脆性骨折史评估	C
对初始或正接受泼尼松≥5 mg/d或等量激素的患者进行脊柱或椎体骨折影像学评估	C
钙剂摄入(饮食摄入并药物补充)	A
1 200~1 500 mg/d*	
维生素D补充*	A

注: *服用任意剂量的GCs患者均应于初始服药时补充钙剂及维生素D,而非在服药3个月后再补充

专家咨询小组推荐的跌倒风险的评估应包括询问患者跌倒的既往史,并观察其步态。推荐临床医

表2 对于初次接受GCs治疗持续≥3个月的患者推荐的监测

推荐	证据级别
动态监测BMD	C
每年动态监测血清25-羟维生素D	C
每年监测身高	C
评估脆性骨折风险	C
评估骨质疏松症药物治疗的依从性	C

生应考虑椎体骨折风险评估(vertebral fracture assessment, VFA),尤其在患者出现显著的身高变矮、与骨折一致的背痛病史,应常规拍摄脊柱X线片。因为椎体骨折常隐匿症状,可能会改变对本来被认为是低或中危患者的治疗策略。根据Genant半定量法分类的2级和3级椎体骨折已被证实对椎体骨折具有高度特异性,对1级骨折还需进行深入的研究,以提高其对椎体骨折风险评估的特异性。

对于所有开始服用GCs的患者,建议补充钙剂和维生素D。宜给予钙剂800~1 000 mg/d或维生素D 800~1 000 U/d。因GCs会干扰维生素D的吸收,可能需要更高的补充剂量。推荐进行动态骨密度测定,测定的时间间隔仍有争议。影响检查频率的因素包括:是否存在额外的骨折风险因素、是否已经开始骨质疏松症的治疗、既往BMD的结果、GCs的剂量以及BMD的变化速度。

关于低危和中危且应用GCs治疗的绝经后妇女和≥50岁男性患者的推荐

如表3所示,对于低、中危患者,推荐既往应用GCs≥3个月或正在初次应用GCs治疗至少3个月的患者开始进行骨质疏松症的治疗。与GCs剂量相关,并且剂量根据不同药物的选择而有不同。

关于高危且应用GCs治疗的绝经后妇女和≥50岁男性患者的推荐

与《国家骨质疏松症基金会指南》的推荐相一致,当10年主要骨质疏松性骨折风险≥20%(高危组)时应进行治疗,即使这些患者并没有应用GCs,也应当接受骨质疏松症治疗,因此该推荐适用于应用GCs时间<1个月者(表3)。

关于绝经前女性和<50岁男性患者的推荐

目前所知,对<50岁的男性与绝经前女性的GIOP的治疗证据有限,影响此类患者骨折倾向性

表 3 对 GCs 既往用药 ≥3 个月或初次接受 GCs 治疗持续至少 ≥3 个月的绝经后女性和 ≥50 岁男性的药物推荐

推荐	证据级别
低危患者	
泼尼松 ≥7.5 mg/d 予阿仑膦酸盐	A
或	
泼尼松 ≥7.5 mg/d 予利噻膦酸盐	A
或	
泼尼松 ≥7.5 mg/d 予唑来膦酸	B
中危患者	
对任意剂量激素予阿仑膦酸盐	A
或	
对任意剂量激素予利噻膦酸盐	A
或	
泼尼松 ≥7.5 mg/d 予唑来膦酸	B
高危患者*	
阿仑膦酸盐	A
或	
利噻膦酸盐	A
或	
唑来膦酸*	B
或	
特立帕肽**	B

注：*对高危患者，既往应用任意剂量和疗程的 GCs 即应开始药物治疗；**对于应用泼尼松 ≥5 mg/d，持续时间 ≤1 个月以及任意剂量激素持续时间 > 1 个月

的危险因素尚未被良好定义。FRAX 工具目前不适用于绝经前女性或 < 40 岁的男性。另外，对此类患者服用治疗 GIOP 药物的长期安全性以及妊娠用药风险不详。因此，工作小组认为仅能对初发脆性骨折且有明显再发骨折高风险的患者提供推荐。对于有生育预期的女性，推荐应用半衰期短的药物。对于没有生育预期的患者，推荐类似于绝经后女性或男性所用药物，对于 GCs 应用不超过 3 个月患者的推荐尚有待进一步研究。

讨 论

本报告提供了 ACR 对于口服 GCs 的成人患者的 GIOP 预防和治疗的推荐更新。2001 年推荐内容包括：服用 GCs 患者需戒烟，限制过度酒精摄入

表 4 关于有脆性骨折病史的绝经前女性和 < 50 岁男性患者的推荐

	推荐级别
GCs 应用 1~3 个月	
无生育预期	
若泼尼松 ≥5 mg/d 予阿仑膦酸盐	A
或	
若泼尼松 ≥5 mg/d 予利噻膦酸盐	A
或	
若泼尼松 ≥7.5 mg/d 予唑来膦酸	B
有生育预期-数据不足	
GCs 应用 ≥3 个月	
无生育预期	
对任意剂量激素予阿仑膦酸盐	A
或	
对任意剂量激素予利噻膦酸盐	A
或	
对任意剂量激素予唑来膦酸	B
或	
对任意剂量激素予特立帕肽	B
有生育预期	
若泼尼松 ≥7.5 mg/d 予阿仑膦酸盐	A
或	
若泼尼松 ≥7.5 mg/d 予利噻膦酸盐	C
或	
若泼尼松 ≥7.5 mg/d 予特立帕肽	C

及承重活动，服用钙剂和维生素 D，以及动态监测 BMD。而现在的推荐内容扩展到包括跌倒风险评估、身高和 25-OH 维生素 D 的测定、评估初发和再发脆性骨折、椎体骨折评估或脊柱影像学检查以及对服用 GCs 期间钙剂和维生素 D 的补充。更新后的推荐中有针对绝经后女性和 > 50 岁男性、绝经前无生育预期的女性和 < 50 岁有脆性骨折病史的男性以及绝经前有生育预期而有脆性骨折病史女性的药物。对于治疗 GIOP 的药物，除阿仑膦酸盐和利噻膦酸盐外，近期还有唑来膦酸与特立帕肽，而不再支持以前治疗 GIOP 的雌激素替代和应用睾酮的方法。和其他类型的骨质疏松症相比，GIOP 中 BMD 作为危险因素预测可能与骨折的一致性稍差，所以本推荐一部分由 FRAX 评分或患者的整体

临床风险特点作为依据,这较以前的推荐仅依靠 BMDT 值而言更具有优势。

然而本推荐仍具有局限性:对患者高、中、低危骨折风险的评估分类主要基于 FRAX 工具,而 FRAX 工具本身有缺陷:FRAX 中有几个临床危险因素并没有加入剂量应答,而仅应用了“平均”剂量或是否暴露。同时,FRAX 的计算模型仅采用髌骨的骨密度值,而接受 GCs 治疗的患者常更早出现脊柱的骨量丢失,因此导致对骨折风险的低估。综上,FRAX 不能完全代替临床决策来进行风险分层。此外,在反复的分组形成过程中更新后的推荐增加了很多 GCs 的剂量阈值,反映了临床试验中研究人群和其中不同的风险——利益价值。

关于绝经前女性和青年男性的推荐亦受到该人群骨折风险和 GIOP 治疗循证资料匮乏的限制。在绝经前患者中,低骨密度引起骨折的风险比骨密度相等的绝经后患者要低。然而有数据提示,当绝经前患者接受高剂量 GCs 时,可能在相对于绝经后患者骨密度更高时即出现骨折。

最近2个分别为期18个月及36个月的关于 GIOP 治疗的对比研究中,特立帕肽(20 $\mu\text{g}/\text{d}$)比阿仑膦酸钠(10 mg/d)在提高脊柱和髌骨 BMD

以及降低新发椎体骨折风险方面更有效。1项为期1年的实验对静脉唑来膦酸(1次/年)和利噻膦酸盐(5 mg/d)进行了比较。2个治疗组均显示出 BMD 的升高;但接受唑来膦酸治疗组的腰椎和股骨颈 BMD 比阿仑膦酸盐组显著提高。2组受试者的椎体骨折率均下降且差异无统计学意义。

GIOP 目前仍处于治疗不足的状态。据估计,在美国每年有超过100万患者接受 GCs 的治疗。本推荐希望藉此能提高临床医师对 GIOP 预防和治疗的认识和关注。

参 考 文 献

- [1] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, *et al.* American college of rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res*, 2010, 62: 1515-1526.

徐蕙 摘译, 蒋颖 审校

中国医学科学院 北京协和医学院

北京协和医院

(收稿日期: 2011-08-20)