

骨质疏松治疗的直接目标

刘媛¹ 王永福^{1*} 刘忠厚² 赵思萌¹

1. 包头医学院第一附属医院, 包头 014010

2. 中国老年学学会骨质疏松委员会, 北京 100102

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)03-0249-04

摘要: 为了优化骨质疏松症(Osteoporosis, OP)的治疗策略, Cummings等学者提出了制定骨质疏松症治疗的直接目标, 并认为骨密度(Bone mineral density, BMD)、骨折风险性及骨转换标志物(Bone turnover markers, BTM)可能作为重要的目标参数。这一目标的确立具有重要的临床价值, 有利于临床更合理的选择初始治疗的方案, 有利于改善患者在治疗中的随诊, 有利于更恰当的评估药物对BMD和骨折风险性的效应, 而且帮助临床医师决定是否转变治疗方案及何时停药。确立了直接目标, 治疗就应以此目标为基准, 以最大可能性达到目标的治疗方案作为最合适的治疗选择, 并以接近此目标的周期性评估作为最合理的评估方案。尽管确立OP治疗的直接目标尚存在许多亟待解决和有待探讨的问题, 它的确立已成为OP治疗的必然趋势, 具有深远的临床意义。故本文就骨质疏松治疗的直接目标及其国内外现状和共识问题做一综述。

关键词: 骨质疏松; 直接治疗目标

The direct-goal therapy of osteoporosis

LIU Yuan¹, WANG Yongfu¹, LIU Zhonghou², ZHAO Simeng¹

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China

Corresponding author: WANG Yongfu, Email: wyf5168@hotmail.com

Abstract: Cummings et al proposes direct-goal therapy of osteoporosis (OP) and regards bone mineral density (BMD), fracture risk, and bone turnover markers (BTM) as important parameters in order to optimize treatment strategies. The establishment of the goal plays an important role in clinical application, which improves reasonable choice of initial drug therapy and follow-up on treatment, also improves assessment of potent effects on BMD and fracture risk. In addition, it helps clinicians to decide when to switch and when to stop. Once the goal has been established, treatment should follow it. We should choose the treatment that has a reasonable probability of reaching that goal and periodically follow-up to approach the goal as most appropriate programs. Although there are still many problems and issues to be discussed, direct-goal therapy of OP has become an inevitable trend and has far-reaching significance. This paper reviews the direct-goal therapy of osteoporosis and current research consensus.

Key words: Osteoporosis; Direct therapy goal

目前, 骨质疏松的治疗开始遵循风险评估的策略, 正如心血管疾病领域风险性评估的应用, 治疗的直接目标就是将风险性降低至理想范围。近年来, 有学者提出^[1-3]骨质疏松的治疗应该包括一个额外策略, 即目标治疗, 但确立直接目标面临巨大的挑战, 最大的限制是确立目标的参数及目标值。尽管如此, 骨质疏松治疗目标的确立迫在眉睫, 它有利于我们更合理的确定起始治疗的时机, 药物的选择, 调整治疗的必要性, 治疗持续的时间, 切实有效地回答

和解决目前临床治疗中的实际问题, 值得进一步研究和探讨。Hosoi^[4]指出骨质疏松的治疗目标之一是靶向治疗, 它将成为该领域最值得关注的问题, 而Hagino^[5]等则认为骨质疏松治疗的目标是预防骨折, 在日本, 不管骨密度情况如何, 药物开始治疗的人群是绝经后女性, 50岁以上男性以及有脊椎骨折的老年人。这些关于骨质疏松治疗目标的策略虽然与骨质疏松治疗的直接目标不同, 但间接表明目标治疗的重要性。直接治疗目标就是要制定出合适的目标参数和目标值来直接指导临床治疗。目前关于骨质疏松治疗的直接目标和目标参数方面的研究并不多, 而这正是临床最为关注和迫切需要的。本文

基金项目: 内蒙自然科学基金项目(2012MS1106)

* 通讯作者: 王永福, Email: wyf5168@hotmail.com

解读国内外相关文献和研究进展,对骨质疏松治疗的直接目标相关的热点问题进行阐述。

1 骨质疏松达标治疗的原则

达标治疗的基本原则包括:根据患者的 BMD、骨折风险性及其它危险因素为患者制定合理的治疗目标;选择最可能达到目标的治疗方案;每 3 至 5 年进行周期性随诊重新评估达到目标的可能性。达标治疗的随诊原则:了解患者是否坚持治疗;了解患者是否有非椎体骨折;唑来膦酸治疗非椎体骨折过程中如果出现其它部位非椎体骨折风险性增加,需要考虑是否继续治疗还是强化治疗;了解患者是否出现新的椎体骨折;唑来膦酸治疗椎体骨折过程中如果出现其它部位椎体骨折的风险性增加,同样需要考虑是否强化治疗;监测骨密度:需要考虑患者是否达到了 BMD 目标,如果未达到,应考虑是否调整方案或强化治疗,如果采用非双膦酸盐治疗即可达到 BMD 目标,应注意 BMD 可能在停止治疗后慢速下降,那么怎样才能维持 BMD 的治疗方案才是达标治疗的选择。

2 确立直接目标需要解决的问题

确立骨质疏松的治疗目标并确定目标参数对指导临床治疗至关重要,帮助指导起始治疗的药物选择,更改治疗方案的策略和时间以及停药时机的选择。Cummings 等^[2]也提出骨质疏松治疗目标的确立是为了指导治疗来降低骨折发生的风险,但只有确定治疗反应的准确性和一致性,并证实治疗反应与临床改善存在密切关系,治疗目标才能发挥应有的作用,这使得骨质疏松的治疗目标面临挑战,尚存在许多亟待解决的问题。

有些临床医生认为针对绝经前女性,骨质疏松

治疗的直接目标是维持骨吸收标志物的值低于参考值一半^[6,7],而这个目标更侧重于对抑制骨吸收治疗的评价。另有学者则认为^[2]骨质疏松治疗的目标可能是降低骨折风险性和增加骨密度水平,假定目标共识是使患者五年临床骨折风险降低到 10% 以下,股骨颈 T 值高于 -2.0,不同年龄、不同骨折风险性及不同骨密度值的女性患者达到同一假定目标的可能性不同,提示治疗的直接目标应考虑患者之间的差异,达标也要考虑个体差异,治疗也要根据个体目标而遵循个体化原则。如高龄女性患者,具有较高的骨折风险性和较低的 BMD 值,单用双膦酸盐达到上述假定目标的可能性大大减低,可能提示需要强化治疗或者调整方案,或者使目标个体化。这就表明“目标”的适用性和客观性需要大量研究来证实,同时也提出了许多亟待解决的问题,包括哪种指标能客观准确的体现治疗目标(骨密度、T 值、骨折风险性还是骨转换标志物);究竟是采用一种还是多种衡量指标;评定指标的目标值;制定目标是否因不同的年龄、骨密度和不同骨折的风险性而不同;是否需要考虑其它临床危险因素如骨折史和个人体质等。

3 目标参数的选择

用于评估治疗反应的指标常常被作为骨质疏松治疗目标的选择参数,如骨转换标志物、骨密度或者骨折风险性可能作为直接目标的合适参数,但目前仍存在不确定性,且切实反映治疗效应的最优指标的选择尚未达到共识^[8-11],有些学者倾向于骨密度和骨折风险性,也有认为骨转换标志物更合适。作为目标参数的指标各有优势和不足,见表 1,究竟哪项指标最合适,还是多个指标联合应用仍值得进一步探讨。

表 1 可能目标参数的优点和缺点比较

Table 1 Comparison of the merit and shortcome of the possible goal parameters

目标参数	优点和可行性	缺点和可能存在的问题
BMD/T 值	应用广泛,容易检测,较直观,可用于 OP 的诊断,骨折风险性评估,决定治疗及监测骨密度与骨折风险性的一致性	并没有考虑年龄和之前的骨折风险性等因素;骨折风险性可能降低,但 BMD 没有改变
BTM	BTM 在一定程度上反映后续的 BMD 改变,有具体的值和范围,评估和检测简单易行	临床应用的一致性差,缺乏统一和规范的标准,部分临床医生缺乏对 BTM 的理解
骨折风险性	被用来评估哪些患者需要治疗,它的改变是 OP 的最终目的,对于治疗有一定的预测价值	并未完全考虑影响骨折风险性的其它危险因素,一些临床医生不能够很好的理解和应用这一工具

3.1 骨密度作为直接目标

由于骨密度容易测量而且有确定阈值诊断骨质疏松,可能被作为治疗目标的选择参数。T 值为 -

2.5 是否可以作为直接目标值,达到 T 值 -2.5 以上是否意味着骨质疏松不再存在,是否意味着停止治疗。若以骨密度 T 值作为目标参数,骨密度的检测

周期需要评定,目前的共识为接近治疗目标时检测骨密度的周期应比远离目标时更短^[12,13]。事实上,骨密度作为目标参数还存在争议^[14],原因之一是骨密度本身的测量误差使得我们难以测出骨密度的微小变化^[1],另外在治疗过程中骨密度的增加和骨折风险性的减低不完全平行^[15-18],有些患者治疗后骨折风险性有所降低,但骨密度没有明显的增加。而且,达到骨密度阈值目标的患者是否比未达到阈值目标者远期效果更好还不清楚。

因此,若采用骨密度作为目标参数,需要考虑以下问题:如何解决骨密度和骨折风险性不平行的问题;哪个部位应作为骨密度测量的部位,尽管股骨颈在众多研究和骨折风险模型中被认为是公认的部位;如何确定骨密度测量的可控性,可重复性和均一性。

3.2 骨折风险作为直接目标

降低骨折风险性反映了骨质疏松治疗的根本目的,治疗是否开始往往基于患者的骨折风险,一旦开始治疗骨折风险性需要定期再评估,而再评估还应基于骨密度的改变,治疗期间骨折的发生率及骨折危险因素^[2]。如果开始治疗的主要原因是患者具有较高的骨折风险性,理想的治疗目标是低于骨折风险的阈值,如髌部骨折风险性低于3%,10年主要部位骨折风险性低于20%。确立骨折风险为目标首先要选择哪种类型的骨折最能反映直接目标。当然,评估所有类型和部位的骨折是最理想的,最能反映患者对抗骨吸收治疗的效果^[19],但考虑到临床的便利和可行,一般可能选择评估骨折风险模型FRAX中涉及的腰椎、髌、腕和肱骨近端这四个部位,初始的风险评估和后续的再评估应选择相同的部位,确立目标治疗还需要评估治疗过程中的骨折风险,就是要考虑到一些相关的危险因素,它们对于后续发生的骨折有不同的意义^[20]。在治疗过程中发生骨折的患者比治疗前有骨折史的患者风险性更高,随访过程中再骨折的患者比既往有骨折史的患者风险更高^[21,22],且治疗中骨密度仍有减低的患者往往提示再骨折的风险性更高^[23,24]。评估治疗过程中的风险需要考虑具体治疗方案的效应,脊椎或髌部骨折的风险在治疗开始后可能很快降低,有些药物包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和雷洛昔芬降低骨折风险的效应要高于增加骨密度的效应,而狄诺塞麦和唑来膦酸引起的股骨颈骨密度改变能准确地反映非脊椎骨折风险性^[2]。骨折风险性作为目标参数还应确定评估的间隔时间,要考虑到一些偶发

事件可能会影响风险再评估的时间。若以骨折风险作为目标参数,应确立共识的目标值,确定评估部位,评估危险因素对治疗目标的影响,考虑与目标对应的药物效应并评估治疗后达到直接目标值的可能性。

3.3 骨转换标志物作为目标参数

骨转换标志物能够比较直接地反映骨形成和骨吸收的过程和变化,因此也可能作为骨质疏松治疗的目标参数,比如给予患者抑制骨吸收的药物,骨吸收程度的减低就是治疗目标,同样促进骨形成药物治疗的目标是增加骨的形成。骨密度的改变是继发于上述骨形成和骨吸收改变的效应,提示可能比骨密度更直接更敏感的反映骨代谢的变化,但二者之间的关系并不是很密切,骨密度的改变并不能准确反映实际的治疗效应,因此,骨转换标志物作为目标参数有一定的合理性^[1]。若选择骨转换标志物,需要将测量方法和结果标准化,使其更可靠的反映骨代谢的变化和治疗后的效应。

4 总结

骨质疏松的治疗需要客观和直接的目标值来衡量,确立直接目标需要大量的临床研究数据同时更需要解决上述众多问题,最理想的目标是能够指导药物的合理应用使具有极高骨折风险性和极低骨密度的患者达到目标值。基于直接目标的治疗能够帮助临床医生选择合理的初始治疗方案,准确的判断治疗效果并帮助决定何时停药,是否继续治疗还是改变治疗方案,同时也能根据患者的骨密度和骨折风险制定个体化治疗方案。治疗不是因为长期用药无效而改变,而是基于使患者最可能达到合适的骨密度和骨折风险水平而改变,即为了达到直接目标。最终目标应简单且对于医生和患者都适用,正如高血压患者若无心血管病危险因素直接目标为140/90 mmHg以下,简单且直接的目标是临床治疗迫切需要的。虽然直接目标的确立面临许多需要解决的问题,制定骨质疏松治疗的直接目标已经成为骨质疏松治疗的必然,达标治疗将成为研究和讨论的热点,随着相关研究的不断深入,目前面临的问题将会逐步解决,达到目标共识将会对骨质疏松的治疗揭开新的篇章。

【参 考 文 献】

- [1] McCloskey E, Leslie WD. Goal-directed therapy in osteoporosis. J Bone Miner Res. 2013, 28(3):439-441.

- [2] Cummings SR, Cosman F, Eastell R, et al. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3):433-438.
- [3] Soen S. The setting of the treatment target of osteoporosis. *Clin Calcium*, 2014, 24(1):19-24.
- [4] Hosoi T. Treatment goals of osteoporosis. *Clin Calcium*, 2014, 24(3):385-389.
- [5] Hagino H. Criteria for initiation of pharmacological treatment by Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis. *Clin Calcium*, 2014, 24(3):339-347.
- [6] Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int*, 2009, 20(6):843-851.
- [7] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2):391-420.
- [8] Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA*, 2000, 283:1318-1321.
- [9] Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41:157-169.
- [10] Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL, et al. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:1643-1646.
- [11] Schousboe JT, Bauer DC. Clinical use of bone turnover markers to monitor pharmacologic fracture prevention therapy. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10:56-63.
- [12] Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*, 2012, 366(3):225-233.
- [13] Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8):1821-1829.
- [14] Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, et al. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int*, 2005, 16(7):842-848.
- [15] Watts NB, Geusens P, Barton IP, et al. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:2097-2104.
- [16] Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with antiresorptive therapy. *Bone*, 2004, 34:599-604.
- [17] Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res*, 2004, 19:394-401.
- [18] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*, 2002, 112:281-289.
- [19] Mackey DC, Black DM, Bauer DC, et al. Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(10):2411-2418.
- [20] Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6):1243-1251.
- [21] Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*, 2001, 285(3):320-323.
- [22] Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(7):1299-1307.
- [23] Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum*, 1999, 42(6):1246-1254.
- [24] Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, et al. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int*, 2005, 16(7):842-848.

(收稿日期: 2015-01-08)