

Péče o pacienty s osteoporózou v období pandemie COVID-19

Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic

Jan Rosa

Osteocentrum Affidea Praha, s.r.o.

✉ **MUDr. Jan Rosa** | RosaJ@affidea-praha.cz | www.affidea-praha.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 12. 10. 2021

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 11. 12. 2021

Abstrakt

COVID-19 je nové infekční onemocnění, jež svými specifickými charakteristikami zasahuje do péče o pacienty s osteoporózou. Článek rozebírá styčné body mezi osteologickou problematikou a COVID-19. Prodělaná zlomenina velmi mírně zvyšuje riziko úmrtí na COVID-19, ale u hospitalizovaných pacientů lze prevalentní frakturu obratle považovat za další aspekt polymorbidity zvyšující pravděpodobnost nepříznivého průběhu infekce. Deficit vitamínu D koreluje s horšími průběhy COVID-19 a dostatečná saturace vitamínem D je velmi pravděpodobně ve vztahu ke COVID-19 protektivní. Restriktivní režim, který na vrcholu pandemie omezuje šíření viru, může u seniorů znamenat úbytek svalové hmoty a zvýšení rizika pádu. Densitometrické a většinu laboratorních vyšetření lze u pacientů s osteoporózou bez problémů oddálat. To platí i o parenterální aplikaci bisfosfonátů, zatímco pokračování v léčbě perorálně podávanými bisfosfonáty lze zajistit prostřednictvím elektronické preskripce. Podávání teriparitudu není doporučováno přerušit na dobu delší než 2–3 měsíce, interval mezi aplikacemi denosumabu není vhodné prodlužovat nad 7 měsíců.

Klíčová slova: bisfosfonáty – COVID-19 – denosumab – osteoporóza – zlomeniny

Abstract

COVID-19 is an emerging infectious disease that has specific characteristics that interfere with the care of patients with osteoporosis. This article discusses the interfaces between osteological issues and COVID-19. A prevalent fracture very modestly increases the risk of death from COVID-19 but in hospitalized patients, the prevalence of vertebral fracture can be considered another aspect of polymorbidity increasing the likelihood of an adverse course of infection. Vitamin D deficiency correlates with worse outcomes in COVID-19, and sufficient vitamin D saturation is very likely protective in relation to COVID-19. Containment measures at the peak of the pandemic may result in muscle loss and increased risk of falls in the elderly. Densitometry and majority of laboratory tests can be easily delayed in patients with osteoporosis. This also applies to parenteral administration of bisphosphonates, whereas continuation of oral bisphosphonate therapy can be ensured by electronic prescription. Teriparatide should not be discontinued for more than 2–3 months, and the interval between denosumab administrations should not exceed 7 months.

Key words: bisphosphonates – COVID-19 – denosumab – fractures – osteoporosis

Úvodem

Pandemie COVID-19 (Název COVID-19 je zkratkovým slovem odvozeným z názvu COronaVirus Disease 2019) je infekční respirační onemocnění způsobené novým,

v pořadí 7. popsaným typem koronaviru. Na základě příbuznosti s virem syndromu akutní respirační tísně tento virus obdržel označení SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related CoronaVirus 2). SARS-CoV-2 se

za okolností, které nebylo umožněno zjistit ani mezinárodní misí expertů zaštitěnou WHO, rozšířil doslova globálně z oblasti Wu-chanu v provincii Chu-pej centrální oblasti východní Číny a způsobil globální pandemii. Tato pandemie, přes veškerá opatření přijatá proti šíření viru včetně účinné vakcinace, není v době odeslání článku k tisku (prosinec 2021) stále pod kontrolou.

Onemocnění v původní variantě probíhá u zhruba třetí čtvrtin infikovaných zcela asymptomaticky nebo oligosymptomaticky, přičemž bývají příznaky omezeny na chřipkovité nebo atypické projevy (např. anosmie, ageuzie). U disponovaných pacientů dojde po 5–10 dnech, u nových mutací dříve, k rozvoji imunitně podmíněného orgánového, eventuálně multiorgánového postižení, často pod obrazem syndromu cytokinové bouře. Primárně bývají postiženy plicce rozvojem pneumonitidy. Nikoli vzácně dochází k rozvoji syndromu akutní respirační tísně, vyžadujícímu oxygenoterapii, umělou plicní ventilaci, či dokonce extrakorporální oxygenaci. Vedle toho se může manifestovat široká škála symptomů podle postižených orgánů, které se podle převládající mutanty viru mohou lišit [1–4]. Onemocnění zapříčinilo do podzimu 2021 celosvětově téměř 5 milionů úmrtí [5].

První vlna COVID-19 na jaře 2020 nebyla v Česku spojena s významným zvýšením celkové mortality. Od 35. týdne roku 2020 exces celkové mortality narůstá a udržuje se až do 21. týdne roku 2021. V jeho průběhu jsou zatím zjevné 2 vrcholy: ve srovnání s dlouhodobým průměrem z let 2015–2019 zemřelo v 45. týdnu roku 2020 o 2 201 osob více (tedy více než běžný dvojnásobek), v 10. týdnu roku 2021 to bylo o 1 597 úmrtí více). Od 41. týdnu roku 2021 se celková mortalita opět zvyšuje nad dlouhodobý průměr [6]. Další vývoj je s ohledem na řadu neznámých (efekt nových mutací SARS-CoV-2, dlouhodobá účinnost vakcín atp) neodhadnutelný.

Styčné body mezi osteologií jako oborem, osteoporózou jako onemocněním, systémem péče o pacienty s metabolickými chorobami kostí na straně jedné a onemocněním COVID-19 včetně opatření k jeho kontrole na straně druhé představují heterogenní skupinu. V následujícím textu budou jednotlivé aspekty stručně rozebrány.

Osteoimunologie

Pandemie COVID-19 upozornila na pojem osteoimunologie, tedy problematiku interakce mezi zánětlivými molekulami (prozánětlivými cytokiny) a kostními buňkami. Kostní metabolismus a mechanismus zánětu jsou spojeny řadou biologických i klinických mechanismů. Prozánětlivé cytokiny (IL1, původně označovaný i jako „osteoclast-activating factor“ [7], dále IL6 a TNF α) stimulují aktivitu osteoklastů prostřednictvím pozitivního ovlivnění systému RANK-RANKL [8]. Monoklonální protilátka

proti IL6 tocilizumab je již delší dobu používána jako účinný lék revmatoidní artritidy. Tentýž tocilizumab se – v kombinaci s dexametazonem – uplatnil v terapeutickém ovlivnění cytokin-release syndromu („cytokinové bouře“) u COVID-19. Data o přímém vlivu infekce SARS-CoV-2 na kostní metabolismus nejsou k dispozici, nicméně jeden ze specifických proteinů příbuzného kmene SARS-CoV-1, původce SARS, přímo potencuje osteoklastogenezu [9]. Obraz dokresluje skutečnost, že u pacientů s revmatoidní artritidou tocilizumab snižuje úroveň kostní remodelace a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) [10].

Osteoporóza jako rizikový faktor COVID-19

Z dat britské databáze praktických lékařů (QResearch Database) bylo možno odvodit, že anamnéza alespoň jedné osteoporotické zlomeniny (tělo obratle, proximální femur, kost pažní) představuje slabý, ale statisticky významný rizikový faktor úmrtí v souvislosti s COVID-19. Relativní riziko úmrtí u žen s prodělanou zlomeninou činilo 1,12 (95% CI 1,00–1,26), u mužů 1,36 (95% CI 1,22–1,50) [11]. Fakt relativně vyššího rizika úmrtí na COVID-19 po prodělané zlomenině v mužské populaci koreluje s dříve popsanou celkovou vyšší mortalitou po osteoporotické fraktuře u mužů [12]. U pacientů hospitalizovaných pro COVID-19 ukázala retrospektivní analýza vysokou prevalenci zlomenin obratlových těl. Prevalentní zlomenina obratle, častější u starších a polymorbidních pacientů, byla spojena s vyšším rizikem těžkého průběhu včetně nutnosti umělé plicní ventilace a u těch s těžkými zlomeninami obratlů i vyšší mortalitou [13].

Vitamin D a COVID-19

Vitamin D moderuje zánětlivou cytokinovou odpověď v makrofázích a epiteliálních buňkách dýchacích cest indukovanou infekcí respiračními viry. Dostatečné hladiny vitamínu D mění poměr mezi makrofágy typu 2 (produkujícími protizánětlivý IL10) a makrofágy typu 1 (produkujícími prozánětlivé cytokiny). Kalcitriol (aktivní hormonální forma vitamínu D) in vitro podporuje tvorbu protizánětlivých peptidů. V tomto smyslu vitamin D podporuje přirozenou imunitu a tlumí imunitu adaptivní [14]. Existuje řada nepřímých důkazů o prospěšnosti dostatečné saturace vitamínem D v prevenci respiračních onemocnění, včetně COVID-19, včetně zabránění těžšímu průběhu onemocnění.

Deficit vitamínu D koreluje s incidencí rizikových faktorů COVID-19 – arteriální hypertenzí [15], onemocněním diabetes mellitus [16], obezitou [17] a institucionalizací [18]. Deficit vitamínu D je spjat s incidencí respiračních infekcí [19]. Mezi pacienty s COVID-19 byl pozorován vysoký podíl deficitu vitamínu D u kriticky nemocných [20]. Defi-

cit vitamínu D je spjat s vyšším rizikem úmrtí a rozvojem pneumonitidy [21]. Studie naznačují pozitivní vliv dostatečné saturace vitamínem D v prevenci COVID-19 [22].

Vliv restrikcí na životní styl pacientů s osteoporózou

Restriktivní opatření směřující k omezení šíření COVID-19 zahrnují mimo jiné omezení sociálního kontaktu (social distancing), karanténou nebo i dobrovolnou izolaci a omezení cestování. Vynucená změna životního stylu znamená omezení fyzické aktivity, nepříznivou změnu stravovacích zvyklostí (instantní jídla s nižším podílem bílkovin, celkově vyšší kalorický příjem), zvýšenou stresovou nálož s případnými poruchami spánku. Uvedené vlivy mohou vest ke snížení syntézy a zvýšené degradaci svalových proteinů. Svalový úbytek s rozvojem sarkopenické obezity je spjat s nárůstem rizika komorbidit, jež samy o sobě mohou zvýšit riziko infekce COVID-19, resp. její tíže. Deficit vitamínu D zhoršuje stabilitu stoje a chůze a zvyšuje riziko pádu, resp. zlomeniny [23].

Péče o pacienty s osteoporózou

Provádění densitometrických (DXA) vyšetření není v období vysokého rizika přenosu infekčních onemocnění nezbytné a lze je o 3–6 měsíců odložit. Problematiku případně „uspáných“ densitometrických přístrojů a režim kalibrace řeší doporučení Mezinárodní společnosti pro klinickou densitometrii (ISCD) [24]. Provádění laboratorních vyšetření v tomto období též není nezbytné. Je-li místně obvyklé rutinní stanovení kalcemie před aplikací potentních antiresorpčních preparátů (denosumab, kyselina zoledronová), pak by toto mělo být omezeno na jedince ve vysokém riziku hypokalcemie (pacienti s malabsorpcí, hypoparatyreózou, chronickým onemocněním ledvin IV.–V. stupně) [25–26].

Často skloňovaný pojem „telemedicina“ je v osteologické péči v zásadě hypotetický a v podstatě je omezen na telefonický styk s pacientem. Tento druh vzdáleného přístupu je pro pacienty s osteoporózou akceptovatelný a na vrcholech pandemie byl hojně využíván. Otázkou je, zda není spjat se snížením adherence k perorální léčbě a do jaké míry je možné jej uplatnit u pacientů s poruchami sluchu, kognitivními deficity (porozumění instrukcí předávaných telefonicky) a u jedinců s nižší schopností využívat informační technologie (vyzvedávání elektronických receptů) [27].

Terapie osteoporózy a COVID-19

Možný vliv konkomitantní medikace na incidenci COVID-19 zkoumala průřezová studie u 2 102 pacientů z 1. vlny onemocnění v Katalánsku. Výskyt COVID-19 byl hraničně nižší u těch, kteří byli léčeni denosumabem, kyselinou zoledronovou nebo vápníkem. Žádná terapie osteoporózy riziko onemocnění COVID-19 nezvyšovala [28].

Současné možnosti elektronické preskripce léků umožňují bez přerušení pokračovat v léčbě perorálními bisfosfonáty.

Účinnost bisfosfonátů, včetně parenterálně aplikovaných, perzistuje různě dlouho v závislosti na individuální citlivosti, typu preparátu i trvání předcházející léčby. Intravenózní aplikaci bisfosfonátů spojenou s nutností dostavit se do zdravotnického zařízení, možno oddálat. Je-li v období respiračních infekcí, tím spíše během pandemie COVID-19, aplikován intravenózně bisfosfonát (především kyselina zoledronová), je nezbytné pacienta nebo jeho doprovod upozornit na možnost flu-like-syndromu po aplikaci, aby nedošlo k záměně s příznaky první, viremické, fáze COVID-19.

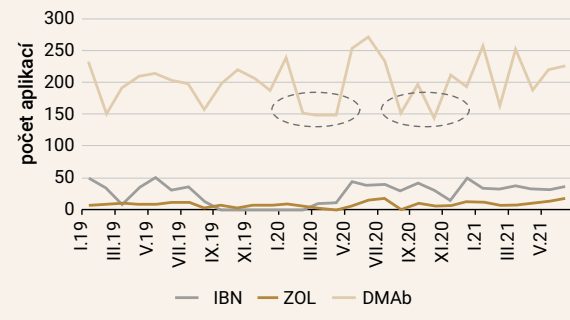
Přerušení aplikace denosumabu je spjato se vzestupem úrovně kostní remodelace a rychlým úbytkem BMD (rebound fenomén). U disponovaných pacientů (anamnéza zlomeniny obratlového těla, rychlé poklesy BMD po přerušení, delší trvání léčby denosumabem) se po přerušení zvyšuje riziko zlomenin obratlových těl, včetně vícečetných [29]. Přestože reakce na denosumab je individuální a například předchází aplikaci bisfosfonátů míru rebound fenoménu snižuje, doporučuje se denosumab aplikovat nejpozději po 7 měsících od poslední dávky. Není-li to možné zajistit ve zdravotnickém zařízení nebo prostřednictvím domácí péče, doporučuje se krátkodobé převedení na perorálně podávaný alendronát s předpokladem, že na přerušenu aplikaci denosumabu se naváže po normalizaci epidemiologické situace.

I po ukončení aplikace osteoanabolického teriparatidu dochází k postupnému úbytku kostní hmoty. Proto je všeobecně doporučováno po ukončení podávání teriparatidu bezprostředně navázat aplikací antiresorpčního preparátu, který zabráni úbytku objemu nově vytvořené kostní hmoty a postupně zvýší stupeň její mineralizace [30]. Nelze-li jinak, lze aplikaci teriparatidu přerušit na dobu 2–3 měsíců. Není-li ani poté možné navázat na přerušenu aplikaci teriparatidu, doporučuje se přejít na perorálně podávaný alendronát [26,31,32].

Otázkou zůstává, zda ženy, u nichž byla prokázána infekce SARS-CoV-2, by s ohledem na hyperkoagulační stav u některých pacientů s COVID-19 neměly dočasně přerušit aplikaci estrogenů nebo raloxifenu [33].

Informace pocházející z našeho, tj. střeoevropského prostoru, ukazují výrazné poklesy v počtu aplikací parenterálních antiresorpčních preparátů (denosumab, kyselina zoledronová, ibandronát i.v.) v průběhu jarní vlny epidemie COVID-19 [34]. Zkušenosti z našeho pracoviště naznačují určité snížení počtu aplikací denosumabu jak v průběhu jarní tak podzimní vlny onemocnění. Tyto poklesy však byly kompenzovány v následujících měsících a celkový počet aplikací denosumabu v delším časovém intervalu nebyl ovlivněn (graf).

Graf | Počty aplikací parenterálních léků na osteoporózu (ibandronát i.v., kyselina zoledronová, denosumab) v období leden 2019 – květen 2021.
Zdroj: Osteocentrum Affidea Praha



DMAb – denosumab IBN – ibandronát ZOL – zoledronát

Vakcinace proti SARS-CoV-2

Momentálně neexistuje žádný doporučený postup, který by omezoval vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s osteoporózou a/nebo při užívání antiosteoporotické medikace. Četná doporučení k vakcinaci vydaly odborné společnosti pokrývající problematiku základního onemocnění, které může být příčinou sekundární osteoporózy [35–37]. Z výše uvedených důvodů není rozumné aplikovat intravenózně bisfosfonát v týdnu před a v týdnu po vakcinaci, aby případné nežádoucí účinky bylo možné spolehlivě přičíst konkrétnímu preparátu.

Shrnutí

U pacientů s osteoporózou, především seniorů, jejichž denní režim může být restriktivními opatřeními nejvíce narušen, je zásadní udržení fyzické aktivity a zdravých stravovacích návyků. Ty zahrnují i celkový denní příjem vápníku ≥ 1 g, korekci deficitu vitamínu D, resp. standardní suplementaci odpovídající 1 000–2 000 IU cholekalciferolu denně.

V rámci farmakoterapie osteoporózy je doporučeno nepřerušovat probíhající léčbu perorálně podávanými bisfosfonáty, nepřekračovat interval 7 měsíců mezi aplikacemi denosumabu. Intravenózní aplikaci antiresorptiv a teriparatidu je možno oddálit.

K vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s osteoporózou přistupovat dle aktuálních doporučení.

Literatura

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *NEJM* 2020; 383(25): 2451–2460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009575A>>.
- Cantini F, Goletti D, Petrone L. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: a systematic review. *Drugs* 2020; 80(18): 1929–1946. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01421-w>>.
- Formenti AM, Pedone E, di Filippo L et al. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine*

2020; 70(2): 203–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02500-4>>.

- Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. *BMJ* 2020; 370:m2426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2426>>.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupné z WWW: <<https://covid19.who.int/>>.
- Český statistický úřad. Počet zemřelých (aktualizace týdenních časových řad) – časové řady. Dostupné z WWW: <https://www.czso.cz/csu/czso/obypz_cr>.
- Yoneda T, Mundy GR. Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med* 1979; 150(2): 338–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.150.2.338>>.
- Salvio G, Gianfelice C, Firmani F et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin Rev Bone Mineral Metabol* 2020; 18(1–7): 51–57. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3>>.
- Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H et al. Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol* 2009; 154: 1457–1464. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00705-009-0472-z>>.
- Garnero P, Thompson E, Woodworth T et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthr Rheum* 2010; 62(1): 33–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>>.
- Clift AK, Coupland CA, Keogh RH et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020; 371: m3731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>>.
- Center RC, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156): 878–882. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8)>.
- di Filippo L, Formenti AM, Doga M et al. Radiological Thoracic Vertebral Fractures are Highly Prevalent in COVID-19 and Predict Disease Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e602–e614. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1210/clinem/dgaa738>>.
- Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A et al. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>>.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(3): 205–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>>.
- Mauss D, Jarczok MN, Hoffmann K et al. Associations of vitamin D levels with type 2 diabetes in older working adults. *Int J Med Sci* 2015; 12(5): 362–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.10540>>.
- Yao Y, Zhu L, He L et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 14977–14984.
- Herrick KA, Storandt RJ, Afful J et al. Vitamin D status in the United States. *Am J Clin Nutr* 2019; 110(1): 150–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz037>>.
- Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>>.
- Jain A, Chaurasia R, Sengar NS et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20191. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>>.
- Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM et al. Association between vitamin D status and risk of developing severe COVID-19 infection: a me-

- ta-analysis of observational studies. *J Am Coll Nutr* 2021; 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2021.1951891>>.
22. Vimalaswaran KS, Forouhi NG, Khunti K. Vitamin D and COVID-19. *BMJ* 2021; 372: n544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n544>>.
23. Kirwan R, McCullough D, Butler T et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020; 42(6): 1547–1578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>>.
24. The International Society for Clinical Densitometry. COVID-19 Statements. Statement March 30, 2020. Dostupné z WWW: <<https://iscd.org/knowledge-base/march-30-2020-statement/>>.
25. The American Society for Bone and Mineral Research. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ERCTS & NOF. Dostupné z WWW: <<https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>>.
26. Yu W, Tsourdi E, Clarke BL et al. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J Bone Mineral Res* 2020; 35(6): 1009–1013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4049>>.
27. Paskins Z, Crawford-Manning F, Bullock L et al. Identifying and managing osteoporosis before and after COVID-19: rise of the remote consultations? *Osteoporos Int* 2020; 31(9): 1629–1632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05465-2>>.
28. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging* 2020; 12(20): 19923–19937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.104117>>.
29. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 264–281. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1210/clinem/dgaa756>>.
30. Hauser B, Alonso N, Riches PL. Review of current real-world experience with teriparatide as treatment of osteoporosis in different patient groups. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1403. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/jcm10071403>>.
31. The American Society for Bone and Mineral Research. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ERCTS & NOF. Dostupné z WWW: <<https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>>.
32. Hamspon G, Stone M, Lindsay JR et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis during COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance. *Calcif Tissue Int* 2021; 109(4): 351–362. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00223-021-00858-9>>.
33. Ma Q, Hao ZW, Wang YF. The effect of estrogen in coronavirus disease 2019. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321(1): L219–L227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00332.2020>>.
34. Kocijan R, Behanova M, Reichardt B et al. Poor adherence to parenteral osteoporosis therapies during COVID-19 pandemic. *Arch Osteoporos* 2021; 16(1): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00904-x>>.
35. European Alliance of Associations for Rheumatology. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. Dostupné z WWW: <https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm>.
36. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DPB et al. SARS-Cov-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; 70(4): 635–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-324000>>.
37. Benucci M, Infantino M, Marotto D et al. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: doubts and perspectives. *Clin Experimental Rheumatol* 2021; 39(1): 196–202.