

Diagnostika a léčba osteoporózy

I. Kučerová

Osteocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Souhrn

Osteoporóza je progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně a v důsledku toho zvýšenou náchylností ke zlomeninám. Během života utrpí jedna ze tří žen a jeden z pěti mužů osteoporotickou zlomeninou. Spolu s nárůstem osteoporotických zlomenin se onemocnění stává významným zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem. S prodlužující se délkou života narůstají zlomeniny nejen obratlových těl a proximálního femuru, ale i další nevertebrální zlomeniny. Osteoporotické zlomeniny snižují kvalitu života, zvyšují morbiditu i mortalitu. Cílem léčby je snížit riziko první zlomeniny v rámci primární prevence a zajistit léčbu nemocným s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou v rámci sekundární prevence zlomenin. Nejrozšířenější paletu antiresorpčních léků tvoří bisfosfonáty, které se deponují v kosti a snižují riziko zlomenin o 40–60 %. Dalším lékem s odlišným mechanismem účinku a silným antiresorpčním potenciálem je denosumab. Velkým přínosem pro nemocné s pokročilou manifestní osteoporózou je léčba osteoanabolická. Článek pojednává o přístupech k diagnostice osteoporózy, posouzení rizika zlomenin a současných možnostech léčby osteoporózy.

Klíčová slova

osteoporóza – diagnostika – primární a sekundární prevence zlomenin

Osteoporosis diagnosis and treatment

Abstract

Osteoporosis is a progressive systemic skeletal disease, characterised by loss of bone mass and disorder of bone microarchitecture. Consequently, the bone is prone to fractures. About 30% of women and 20% of men will suffer from an osteoporotic fracture in their lifespan. Over the last few decades, a rise in the osteoporotic complications has been observed. The disease has become an important medical, social and economic burden. With increasing life expectancy, the number of vertebral body fractures and also proximal femoral bone and other non-vertebral fractures has been growing. Osteoporotic fractures worsen the quality of life, increase the need for hospitalisation and even mortality. The first treatment goal is to decrease the risk of first fracture as part of primary prevention and provide treatment to patients who have already suffered their first low trauma fracture, using secondary prevention methods to avoid repeated fractures. The most useful antiresorptive drugs are bisphosphonates. They are stored in bones and reduce the risk of fracture by 40 to 60 percent. Another very potent antiresorptive drug with a different mode of action is denosumab. Another therapeutic option is the osteoanabolic treatment, with a significant benefit for patients with serious forms of the disease. The article presents an overview of diagnostic and therapeutic possibilities.

Keywords

osteoporosis – diagnostics of osteoporosis – primary and secondary prevention of fractures

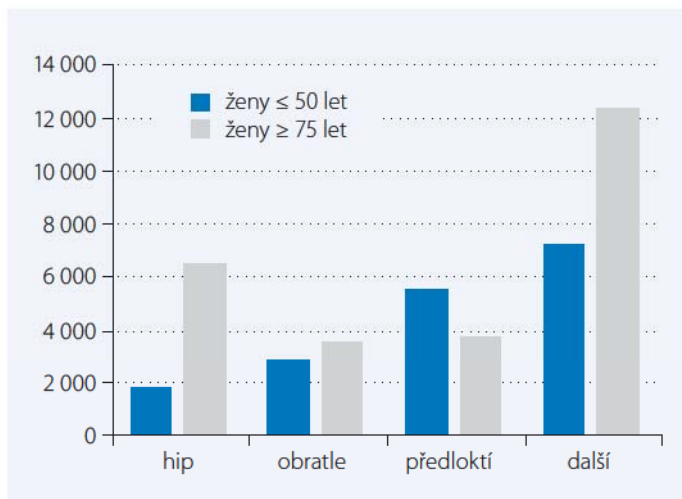
Úvod

Akcelerovaný úbytek kostní hmoty spolu s poruchou mikroarchitektury kosti v menopauze zhoršuje kvalitu kosti a její mechanickou odolnost. Dochází ke zvýšené fragilitě kostí a ke zlomeninám [1]. Zlomeniny obratlových těl začínají narůstat exponenciálně po 50. roce věku vzhledem k časné ztrátě trabekulární kosti v osovém skeletu. Po 70. roce věku se přidává i ztráta kortikální kosti a v rámci involučních procesů se zhoršuje novotvorba kosti. Z celkového počtu zlomenin je více než 80 % nevertebrálních a prudce narůstá incidence zlomenin proximálního femuru (graf 1,2) [2]. S nárůstem zlomenin narůstají i finanční náklady na léčbu. V roce 2010 činily náklady na léčbu osteoporózy (OP) a osteoporotických zlomenin u mužů

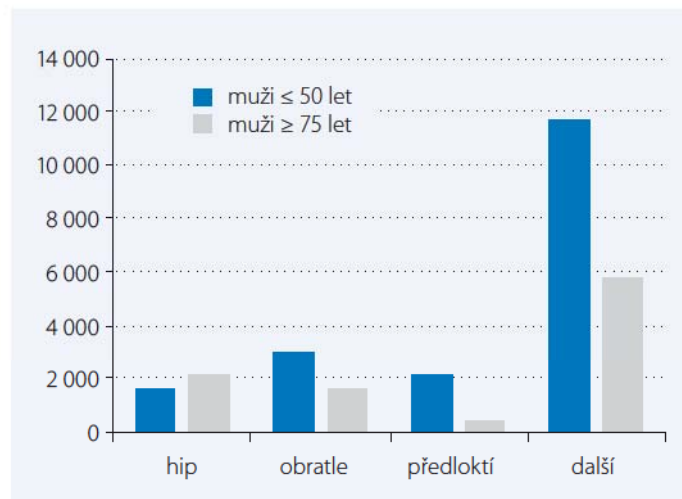
a žen starších 50 let 273 mil. eur, z toho pouze 19 % zahrnovala farmakologická prevence zlomenin. Zdá se tedy, že neléčíme efektivně, resp. nevyhledáváme a neléčíme nemocné v nejvyšším riziku zlomeniny. Odhadem je v této skupině léčeno v ČR pouze 24 % žen a 12 % mužů [2]. Jedná se o nemocné, kteří již prodělali osteoporotickou zlomeninu (obratle, proximální femur, distální předloktí, pánev, pažní kost). Každá osteoporotická zlomenina zvyšuje 2–5násobně riziko další zlomeniny hlavně v prvním roce po zlomenině [3,4]. Zlomeniny podstatně snižují kvalitu života, způsobují dlouhodobé bolesti a invaliditu. Pětiletá mortalita je u těchto nemocných vyšší oproti běžné populaci s maximálním nárůstem mortality první rok po zlomenině [5,6]. Prognosticky nejzávaž-

nější je fraktura proximálního femuru. Do jednoho roku po fraktuře umírá 20 % nemocných, 30 % nemocných zůstává invalidních a 40 % není schopno samostatné chůze [7].

Pro nemocné s vysokým rizikem zlomeniny je potřeba zajistit potřebnou nefarmakologickou i farmakologickou péči. To se týká pacientek brzy po menopauze v rámci primární prevence s rizikovými faktory (tab. 1), které ještě neprodělaly zlomeninu. Stále je částečně opomíjená sekundární prevence zlomenin u nemocných po prodělané nízkotraumatické zlomenině, kterou je potřeba zajistit co nejdříve. U polymorbidních nemocných s opakovanými pády a periferními zlomeninami je nezastupitelná role tzv. neskeletálních faktorů se snížením rizika pádů.



Graf 1. Odhadovaný počet fraktur – ženy rok 2010 ČR [2].



Graf 2. Odhadovaný počet fraktur – muži rok 2010 ČR [2].

Diagnostika

Diagnóza osteoporózy je klinická s použitím zobrazovacích a laboratorních metod s posouzením rizika budoucích zlomenin. Žádná z běžně dostupných metod není ovšem schopna přesně posoudit mechanickou odolnost kosti, kvalitu organické i anorganické kostní hmoty a její mikroarchitekturu. Bližší informace o kvalitě kosti lze získat kvantitativní výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HR QCT) nebo invazivně z kostní biopsie histomorfometrickým vyšetřením. Obě metody jsou využívány hlavně v klinických studiích.

Standardem diagnostiky zůstává kostní denzitometrie DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry). Přístroj využívá princip absorpce rentgenového záření při průniku kostí. Dávka radiace pro vyšetřovaného je nízká (0,7–1 μ Sv). DXA měří obsah minerálu v měřené oblasti kosti (Bone Mineral Kontent – BMC) a hustotu neboli denzitu kostního minerálu vg/cm^2 (Bone Mineral Density – BMD). U všech nemocných se vyšetřuje oblast bederní páteře L 1–4 a proximálního femuru včetně krčku, případně oblast distálního předloktí. Stupeň dekalcinace je posuzován dle standardní od-

chyly (SD) od průměru zdravých mladých osob stejného pohlaví pomocí tzv. T-skóre. Každý pokles denzity o 1 SD zvyšuje přibližně dvojnásobně riziko zlomeniny. Při hodnocení T-skóre jsou uplatňována kritéria WHO z roku 1994 (normální nález, tj. T-skóre $-1,0$ a vyšší; osteopenie, tj. T-skóre mezi $-1,0$ a $-2,5$; osteoporóza, tj. T-skóre $-2,5$ a nižší) [8]. Tato kritéria platí pro postmenopauzální ženy a pro muže starší 50 let. Opakované měření v intervalech 1–2 roky slouží k posouzení efektu léčby a mělo by být provedeno na stejném přístroji. Přesnost přístroje a přesnost měření určuje LSC (Least Significant Change), signifikantní změna na 95% hladině významnosti. Každé kvalitní pracoviště by mělo tímto číslem disponovat a správně interpretovat výsledky měření.

Stanoviska k provádění a hodnocení denzitometrického vyšetření skeletu pravidelně publikuje Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii (ISCD) [9]. Moderní přístroje dále umožňují morfometricky posoudit případné kompresivní zlomeniny z bočního scanu páteře v rozsahu Th 4–L 5 (Vertebral Fracture Assessment VFA). Negativní nález rychle a s minimální radiací vyloučí kompresivní zlomeniny, pozitivní nález je nutno verifikovat na RTG. S každou prokázanou kompresivní zlomeninou obratlového těla kaskádovitě narůstá riziko dalších zlomenin včetně nevertebrálních a zlomenin krčku femuru. U takového nemocného je jednoznačný důvod k nasazení antiporotické léčby [10]. Určitým limitem pro validní zhodnocení DXA scanu v oblasti páteře a proximálního femuru je nárůst degenerativních změn a kalcifikací u nemocných starších 60 let, který vede k nadhodnocení nálezu. Mezi další zobrazovací metody v osteologii patří kla-

sické rentgenové vyšetření skeletu, CT, magnetická rezonance a scintigrafické vyšetření skeletu dle potřeb diferenciální diagnostiky a posouzení zlomenin.

Laboratorní vyšetření

Základní biochemické vyšetření musí zahrnovat kompletní mineralogram, hodnotu kreatininu, jaterní testy včetně ALP, odpady vápníku moči, elektroforézu bílkovin séra a případně moči. Dle potřeby diferenciální diagnostiky doplňujeme vyšetřením hladiny hormonů screeningem na celiakii, event. nádorovými markery. Ve většině případů je důležitá znalost hladiny 25-(OH)-D3 vitamínu. Nezbytnou součástí laboratorního vyšetření je zhodnocení kostního metabolismu. Kostní markery se rozdělují tradičně na markery osteoresorpce a markery kostní novotvorby, jejich role je ale do určité míry spojena. Diference v hladinách nastávají až při patologických procesech v kosti. Mezinárodní společnost pro osteoporózu (IOF) doporučuje používat osteoresorpční marker sCTX (C terminální telopeptid kolagenu I) a marker novotvorby PINP (prokolagen typu IN) v séru jako markery s největší výpovědní hodnotou v klinických studiích s OP [11]. Z markerů novotvorby je dále využívána S-ALP a S-kostní ALP a osteokalcin. Žádný z kostních markerů nemá specifickou diagnostickou hodnotu. Elevace kostních markerů koreluje se závažností onemocnění. Hladiny markerů kostního obratu se zvyšují v menopauze, při imobilitě, po akutních zlomeninách, dále při deficitu D vitamínu a osteomalacii. Enormně vysoké hodnoty provází tyreotoxikóza, hyperparatyreóza, nádorové a metastatické poškození skeletu. Vysokou hladinu ALP nacházíme u Pagetovy choroby.

Tab. 1. Klinické rizikové faktory OP.

- věk
- pohlaví
- BMI < 19
- nízkotraumatická zlomenina
- zlomenina kyčle v 1. linii příbuzných
- kortikoterapie ≥ 5 mg Prednisonu/den > 3 měsíce
- nikotinismus
- nadměrný příjem alkoholu
- sekundární příčiny osteoporózy

Naopak nízké hodnoty markerů novotvorby, hlavně osteokalcinu, mohou být projevem dlouhodobé kortikoterapie při supresi osteoblastů. Hodnoty kostních markerů jsou závislé na cirkadiánním rytmu, roli hraje příjem stravy a lačnění či pohybová aktivita. Odběry krve je nutno provádět vždy nalačno ve stejnou dobu (vrchol kostní resorpce mezi 3. a 7. hodinou ranní a v pozdním odpoledni) [12].

V časném menopauze jsou zvýšené hodnoty CTX ukazatelem vysokoobratové osteoporózy, „fast bone losers“ a znamenají riziko zlomeniny bez závislosti na kostní denzitě. Zvýšená kostní resorpce vede ke kostním ztrátám (> 3 %/rok) a ke zhoršení kvality kosti s perforacemi kostních trámčů. Publikovaná data ale nepodporují schopnost markerů predikovat kostní ztráty ve všech oblastech skeletu vzhledem k variacím kostních ztrát mezi jednotlivými lokalitami skeletu. Neznáme hodnoty kostních markerů, které by byly jasným důvodem k zahájení preventivní léčebné intervence [11,12]. Kostní markery využíváme dále k monitoraci efektu antiresorpční léčby, která upravuje markery k premenopauzálním hodnotám. Při kontrole hladin kostních markerů je potřeba rozhodnout, zda je změna kostního markeru signifikantní a zda pouze neodpovídá biologické a analytické variabilitě markeru (Least Significant Change – LSC) [13]. Pokles markerů můžeme detekovat již za 3–6 měsíců po zahájení léčby a můžeme brzy dostat informace o účinku léku a riziku další zlomeniny. Příčinou neklesajícího kostního markeru může být i nedostatečná adherence k léčbě. V praxi je vhodné měřit kostní markery před zahájením léčby a po jednom roce léčby. Antiresorpční potenciál je rozdílný dle typu léčby. Hlavní roli hraje stupeň inhibice kostní resorpce a buněčné mechanismy účinku léku, afinita ke kosti, dále podaná dávka a forma aplikace. Z klinických studií máme přehled o odpovědi markerů na jednotlivé antiresorpční a anabolické preparáty. Největší pokles pod referenčním rozmezím hodnot s dlouhodobým nadměrným útlumem kostní remodelace vidíme u alendronátu a zoledronátu [14]. Zatím neznáme odpověď na bezpečnost této nadměrné suprese kostního obratu. Při déletrvajícím supresi obratu se BMD nadále zvyšuje, ale riziko fraktur se při poklesu sCTX pod 60 % již nesnižuje [15]. Významná suprese kostního obratu, větší než u alendronátu, je patrná u denosumabu. Efekt je po vysazení léčby rychle reverzibilní. Specifická je odpověď kostních markerů na anabolickou léčbu, kdy

je výrazné zvýšení PINP během prvních šesti měsíců léčby známka efektu léčby [16]. Kostní markery nám dávají odpověď na stupeň kostní remodelace po vysazení léčby, tzv. „drug holidays“. Po vysazení hormonální léčby se kostní obrat rychle vrací do postmenopauzálních hodnot. Supresní vliv alendronátu může přetrvávat jeden rok a dokonce ani pět let po vysazení preparátu nemusí dosahovat vstupních hodnot [17].

Posouzení rizika zlomenin

K posouzení rizika zlomeniny je BMD nedostačující. K přesnějšímu hodnocení, na základě výsledků z populačních studií v jednotlivých zemích včetně ČR, byl vyvinut kalkulátor rizika zlomeniny FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). FRAX percentuálně vyjadřuje desetiletou pravděpodobnost vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny (proximální femur, obratlové tělo, pažní kost nebo distální předloktí) a samostatně desetiletou pravděpodobnost zlomeniny proximálního femuru. Je určen pro postmenopauzální ženy a muže od 50 let věku. Lze jej aplikovat pouze u dosud neléčených nemocných. Pro každého lékaře je k dispozici na webových stránkách www.shef.ac.uk/FRAX/ [18]. Kalkulátor je vodítkem pro ambulantní lékaře k posouzení indikace denzitometrického vyšetření, pro osteology a další odborné lékaře k posouzení práhu farmakologické intervence (riziko hlavní zlomeniny > 20 %, riziko zlomeniny proximálního femuru > 3 %). V praxi je nutné v řadě případů počítat s podhodnocením vypočteného rizika při kvantitativním nárůstu rizikových faktorů (vysoké dávky kortikoidů, mnohočetné zlomeniny, silné kuřáctví, velký příjem alkoholu). Výpovědní hodnota je rovněž nižší při velkých diskrepancích mezi BMD páteře a proximálního femuru (cca 5 % nemocných) [19].

Léčba osteoporózy

Nefarmakologická opatření – pády a pohyb

K ovlivnění rizika zlomenin nestačí kvalitní farmakoterapie, ale řada neskeletových opatření. V první řadě je potřeba minimalizovat rizika pádů. Roli hrají všechna onemocnění porušující mobilitu, závravné stavy, neuromuskulární a muskuloskeletální onemocnění, porucha visu, kognitivní funkce.

Základem je udržování fyzické aktivity nemocných a pravidelná chůze. Účinek pohybu na kost je komplexní. Pohyb aktivuje osteoblasty a zlepšuje osifikaci kostní hmoty. Přiz-

Tab. 2. Doporučovaný příjem vápníku dle věku [22].

Věková skupina	Denní potřeba vápníku (mg)
dospívající	1 300–1 500
dospělí do 50 let	800–1 000
dospělí nad 50 let	1 200–1 500
těhotné a kojící ženy	1 200

nivě ovlivňuje muskuloskeletální aparát, zlepšuje svalovou sílu, kostní hmotu a stabilitu těla. Pozornost je třeba zaměřit na léčebnou rehabilitaci v akutních stavech po zlomeninách. Pro nemocné s osteoporózou ve vyšším věku je vhodná každodenní mírná až střední fyzická aktivita nejlépe ve formě pravidelné chůze a turistiky [20,21].

Výživa, vápník a D vitamin

Pozornost zasluhuje adekvátní strava s ohledem na kostní a svalovou hmotu a stabilitu tělesné váhy.

S přibývajícím věkem se stále častěji setkáváme s proteinokalorickým deficitem provázeným poklesem aktivní svalové i kostní hmoty. Úprava výživy spolu s doporučenou dávkou bílkovin kolem 1 g/kg/den snižuje rizika pádů a komplikace po osteoporotických zlomeninách včetně zlomenin proximálního femuru [21]. S přibývajícím věkem a s poklesem absorpční schopnosti pro vápník roste riziko negativní vápníkové bilance a sekundární hyperparatyreózy u starších nemocných. Celkový denní příjem vápníku se liší dle věku (tab. 2) [21,22]. Pokud nelze dosáhnout požadovaného příjmu vápníku ve stravě, je vhodné přistoupit k farmakologické suplementaci ve formě kalcium karbonátu nebo citrátu. Nejvýhodnější je kalcium citrát, jehož vstřebatelnost není závislá na přítomnosti žaludeční šťávy. Vzhledem k předpokládanému deficitu D vitaminu zhruba u 2/3 nemocných s osteoporózou je potřeba zajistit i příjem D vitaminu. Celkový příjem vápníku 1 000–1 200 mg spolu s D vitaminem v dávce minimálně 800 IU/den snižuje riziko zlomenin a pádů hlavně u seniorů a zlepšuje svalovou koordinaci [21,22]. Dostatečná hladina 25–OH-D vitaminu (30–60 ng/ml) je předpokladem účinnosti antiresorpční a osteoanabolické léčby. Stále diskutovaným tématem je možné kardiovaskulární riziko při suplementaci vápníkovými tabletami. Nálezy jsou nejednoznačné.

Metaanalýza publikovaná v roce 2010 prokázala 30% nárůst výskytu infarktu myokardu ve srovnání s placebem, bez současného zvýšení rizika jiných vaskulárních a mozkových příhod. Výstupní data ale nebyla zcela konzistentní, z analýzy byli dále vyloučeni nemocní s kombinovanou léčbou vápníkem a D vitamínem [23]. Další studie publikovaná v roce 2011 neprokázala zvýšené riziko aterosklerózy při suplementaci vápníkem ani vyšší riziko úmrtí [24]. Vyšší výskyt aterosklerózy při příjmu vápníku pouze ze stravy nebyl prokázán v žádné studii.

Kromě cholekalciferolu jsou používány v léčbě osteoporózy aktivní metabolity vitamínu D alfacalcidol, event. kalcitriol. Na rozdíl od přirozeného D vitamínu je alfacalcidol účinný u nemocných s normální i sníženou hladinou D vitamínu. Zvyšuje střevní absorpci vápníku, brání rozvoji sekundární hyperparatyreózy, stimuluje osteoblastickou kostní formaci a příznivě ovlivňuje svalovou sílu. V několika studiích byl prokázán jeho efekt na snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin a snížení rizika pádů. Přínos z léčby mají hlavně starší nemocní se sarkopenií a s renální nedostatečností. Alfacalcidol lze použít u nemocných s poruchou vstřebávání vápníku a D vitamínu nebo s intolerancí této základní substituce. Rizikem léčby je hyperkalcémie nebo hyperkalcemie [25].

Farmakoterapie

Až do 90. let minulého století byla osteoporóza léčena pouze vápníkem a D vitamínem. Pro omezený počet nemocných s bolestivými kompresemi obratlů byl k dispozici injekční kalcitonin (dostupnost v ČR od roku 1975). První pokrok nastal v roce 1996, kdy se objevil na českém trhu alendronát.

Dnes se v léčbě postmenopauzální osteoporózy používá několik skupin léků s prokázaným efektem na snížení rizika zlomenin [26]. Estrogeny a tibolon v rámci hormonální substituční léčby (HRT) a selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) ovlivňují zejména endokrinní příčinu akcelerované kostní ztráty v menopauze. Váží se na receptory estrogenů v osteoblastech, fyziologicky snižují kostní remodelaci, netlumí aktivitu osteoblastů a umožňují fyziologickou reparaci kosti. Skupina anti-resorpčních léků tlumí kostní resorpci a částečně i kostní novotvorbu. Sem patří bisfosfonáty, které se přímo váží na kost. Jiným mechanismem mimo kost působí další anti-resorpční lék denosumab. Protikladem jsou léky stimulující kostní novo-

tvorbu – tj. parathormon a jeho deriváty. Samostatnou skupinu tvoří stroncium ranelát, který zvyšuje kostní formaci a současně snižuje kostní resorpci. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) publikovala v roce 2007 Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy a v roce 2010 vydala dodatek k doporučeným postupům [22,27,28]. Evropská doporučení jsou k dispozici od roku 2013 [26].

Hormonální substituční léčba (HRT) snižuje kostní ztráty ve všech místech skeletu bez ohledu na věk, dobu léčby a formu podání (p.o., transdermálně). Výsledky randomizovaných studií prokázaly snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin včetně krčku femuru v průměru o 30 % [26,27]. Dlouhodobá léčba HRT je ale spojena se zvýšeným rizikem karcinomu prsu, tromboembolie a kardiovaskulárních příhod. V roce 2012 vydala proto Mezinárodní menopauzální společnost jasná doporučení a omezení pro užívání HRT. K prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy je doporučeno nasadit léčbu u žen před dosažením 60 let nebo do 10 let po menopauze s respektováním všech kontraindikací [29]. K prevenci osteoporózy se dále používá tibolon, lék ze skupiny selektivních regulátorů tkáňové estrogenní aktivity (STEARS). Tibolon je syntetická látka, která ovlivňuje estrogenní, progesteronové i androgenní receptory. Jeho účinek v prevenci kostních ztrát je srovnatelný s klasickou hormonální substitucí. Oproti HRT ale nezvyšuje prsní denzitu a nestimuluje endometrium [30].

Raloxifen je syntetická látka ze skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). Působí jako agonista i antagonist estrogenových receptorů dle cílové tkáně. Snižuje kostní ztráty u postmenopauzálních žen a je vhodný pro prevenci i léčbu postmenopauzální osteoporózy hlavně u mladších žen v klimakteriu. Ve studii MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) byl prokázán 30–50% pokles rizika vertebrálních zlomenin bez ohledu na prevalentní zlomeninu. V podskupině žen s těžkými kompresivními zlomeninami obratlů snížil raloxifen riziko nevertebrálních zlomenin po třech letech léčby o 47 %. Přínosem raloxifenu je pokles rizika rakoviny prsu o 60 %. Raloxifen je vhodný hlavně pro mladší postmenopauzální ženy s vyšším rizikem vertebrální zlomeniny. Vedlejším účinkem této skupiny léků je hlavně vyšší riziko tromboembolie a nepřijemné návaly horka [31,32]. Bo-

hužel, lék byl koncem roku 2013 stažen z trhu v ČR. Další ze skupiny SERM je bazedoxifen, který na rozdíl od raloxifenu snižuje rizika i nevertebrálních zlomenin [26]. Bazedoxifen je registrovaný v ČR, zatím nedostupný na trhu.

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů s vysokou afinitou k hydroxyapatitu, které inhibují osteoklastickou resorpci. K léčbě osteoporózy se používají aminobisfosfonáty obsahující v molekule dusík. Bisfosfonáty jsou preferenčně vychytávány v místech s aktivní kostní remodelací. Prostřednictvím inhibice farnesylopyrofosfátsyntázy (FPPS) v mevalonátové cestě syntézy cholesterolu narušují funkci osteoklastů, která vede k jejich apoptóze. Potlačení osteoresorpce se místy s resorbovanou kostí vyplní novou hmotou spolu s rychlým nárůstem primární mineralizace. S určitým zpožděním dochází i k částečnému útlumu funkce osteoblastů. Při dlouhodobé léčbě bisfosfonáty se suprese kostního obratu dále neprohlubuje, dochází k sekundární mineralizaci v závislosti na stupni resorpce. Mikroarchitektura kosti zůstává zachována a nedochází k perforaci kostních trámčů. Bisfosfonáty se dlouhodobě deponují v kosti, u alendronátu je udáván poločas delší než 10 let. Při novém odbourávání kosti dochází k uvolnění deponovaného bisfosfonátu a další inhibici kostní resorpce. Aminobisfosfonáty se podávají orálně (alendronát, risedronat, ibandronát) nebo nitrožilně (ibandronát a kyselina zoledronová). Jednotlivé preparáty se liší stupněm biologické účinnosti a stupněm afinity ke kosti. Afinita ke kosti odpovídá za vazebný potenciál a dobu trvání efektu. Roste v gradientu risedronát < ibandronát < alendronát < zoledronát. Inhibice farnesyldifosfátsyntázy v mevalonátové cestě odpovídá za anti-resorpční potenciál a roste v gradientu alendronát < ibandronát < risedronát < zoledronát. I přes rozdílnost jednotlivých bisfosfonátů je vliv na riziko zlomenin obdobný a nárůst BMD není v přímé korelaci s poklesem rizika zlomenin. Nevýhodou p.o. bisfosfonátů je nízká vstřebatelnost (0,6–1,5 %). U orálních forem se deponuje v kosti kolem 50 % bisfosfonátu, při nitrožilní léčbě zhruba 60 % bisfosfonátu. Zbytek bisfosfonátu se rychle vylučuje ledvinami [33].

Společným účinkem bisfosfonátů je snížení rizika zlomenin, který byl potvrzen randomizovanými klinickými studiemi během 3–4leté léčby. Všechny bisfosfonáty snižují rizika vertebrálních zlomenin. Efekt na nevertebrální zlomeniny a zlomeniny krčku femuru

Tab. 3. Efekt jednotlivých léků na snížení rizika vertebrálních zlomenin [26].

Lék	Snížení rizika zlomenin obratlů		Snížení rizika neobratlových zlomenin	
	osteoporóza	manifestní osteoporóza	osteoporóza	manifestní osteoporóza
HRT	+	+	+	+ (včetně kyčle)
raloxifen	+	+	NA	NA
bazedoxifen	+	+	+	+ ¹
alendronát	+	+	NA	+ (včetně kyčle)
risedronát	+	+	NA	+ (včetně kyčle)
ibandronát	NA	+	NA	+ ¹
zoledronát	+	+	NA	+*
stroncium ranelát	+	+	+ (včetně kyčle) ¹	+ (včetně kyčle) ¹
denosumab	+	+*	+ (včetně kyčle)	+*
teriparatid	NA	+	NA	+

NA – nejsou údaje, ¹posthoc analýza, *bez ohledu na přítomnost prevalentní vertebrální zlomeniny

již tak jednoznačný není, u některých preparátů byl potvrzen až sekundárně v post hoc analýze (tab. 3). Bisfosfonáty jsou dnes lékem první volby u většiny hlavně starších nemocných. Místo denních forem p.o. bisfosfonátů užívaných ve studiích jsou dnes k dispozici bisfosfonáty s týdenním a měsíčním podáváním se srovnatelným účinkem a lepší compliance. Jejich účinnost spolu se zachováním kvality kosti byla histomorfometricky potvrzena u všech užívaných bisfosfonátů.

Jednotlivé bisfosfonáty

Alendronát se používá v dávce 70 mg p.o. v týdenních intervalech. Ve velkých studiích FIT I a FIT II (Fracture Intervention Trial) se riziko vertebrálních zlomenin snížilo o 44–47 % bez ohledu na prevalentní vertebrální zlomeniny. Riziko nevertebrálních zlomenin a zlomenin krčku femuru se snížilo v průměru o 50 % pouze u žen s prevalentní vertebrální zlomeninou. U žen bez prevalentní vertebrální zlomeniny byl alendronát účinný při BMD T-skóre krčku femuru $\leq -2,5$ [34]. Vzhledem k vysoké afinitě ke kosti a mnohaleté retenci v kosti má alendronát oproti risedronátu silný anti-resorpční potenciál. Kostní markery se snižují o 50–80 % a suprese kostního obratu přetrvává dlouhodobě po vysazení léčby [26,27,32]. Histomorfometrické nálezy po třech letech léčby alendronátem ukazují sníženou kostní remodelaci o 93 % [22,26,35].

Risedronát je užíván v dávce 35 mg p.o. v týdenních intervalech. Oproti alendronátu má slabší afinitu ke kosti. Rovněž útlum kostní remodelace je u risedronátu i přes silnou inhibici FPPS slabší oproti ostatním bisfosfonátům

a mineralizace narůstá pozvolněji. Efekt na snížení rizika zlomenin je srovnatelný s alendronátem. Jeho účinnost byla potvrzena v tříletých studiích VERT-NA a VERT-MN (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy). Risedronát u žen s prevalentní vertebrální zlomeninou snížil riziko vertebrálních zlomenin o 41–49 % a v severoamerické větvi VERT-NA snížil riziko nevertebrálních zlomenin o 39 %. V prodloužené sedmileté větvi VERT-MN byl výskyt vertebrálních zlomenin stacionární, resp. nedošlo k dalšímu poklesu rizika. Ve studii HIP (Hip Intervention Program) se snížila incidence fraktur proximálního femuru o 40 % u žen ve věku 70–79 let, které měly osteoporózu krčku femuru. U žen starších 80 let s rizikovými faktory a bez dokumentované osteoporózy se riziko fraktury proximálního femuru nesnížilo. Dodatečnou analýzou uvedených studií bylo prokázáno snížení rizika nových vertebrálních zlomenin u žen starších 80 let s osteoporózou krčku femuru nebo s prevalentní vertebrální zlomeninou [27,36,37].

Ibandronát je k dispozici ve formě tablet s obsahem 150 mg soli kyseliny ibandronové k užívání 1x měsíčně nebo ve formě injekcí 3 mg k aplikaci i.v. v tříměsíčních intervalech. Výhodou ibandronátu je intermitentní dávkování, které spolu se slabší afinitou ke kosti nevede k trvalé supresi kostního obratu. Efekt p.o. ibandronátu byl prokázán v rozsáhlé studii BONE (iBandronate Osteoporosis trial in North America and Europe) s denní dávkou ibandronátu 2,5 mg. U žen s prevalentní vertebrální zlomeninou snížil intermitentní ibandronát riziko vertebrální zlomeniny o 50 %. Účinnost intermitentní aplikace ibandronátu byla ná-

sledně potvrzena ve studiích MOBILE (Monthly iBandronate In LadiEs) a DIVA (Dosing Intra Venous Administration), kdy bylo použito již intermitentní podávání s vyšší dávkou ibandronátu oproti denní dávce ve studii BONE. Intermitentní aplikace ibandronátu 150 mg jedenkrát měsíčně p.o. a 3 mg jedenkrát za tři měsíce i.v. vedla k většímu nárůstu BMD i k většímu poklesu kostních markerů ve srovnání s denní dávkou. Metaanalýzou uvedených studií bylo prokázáno snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 38 % při plné dávce p.o. i parenterální formy ibandronátu. Ibandronát hlavně v injekční formě může vyvolat příznaky akutní fáze prvé tři dny po podání. Riziko nefrotoxicity je nízké u obou forem podání [33,38,39].

Zoledronát má silný anti-resorpční potenciál s vysokou afinitou ke kosti a výrazným efektem na rizika všech zlomenin. Oproti alendronátu je suprese kostního obratu hlubší s rychlejším nástupem účinku. Na druhé straně inhibiční účinek na novotvorbu je mírnější oproti alendronátu vzhledem k minimálně jednoročnímu dávkovacímu intervalu. Aktivační frekvence je snížena o 63 %. Pro léčbu osteoporózy u žen i mužů je používána infuze s 5 mg zoledronátu. Tříletá studie HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly – Pivotal Fracture Trial) prokázala u žen s postmenopauzální osteoporózou snížení rizika vertebrálních zlomenin o 70 % bez ohledu na přítomnost vertebrální zlomeniny. Léčba dále snížila riziko zlomeniny proximálního femuru o 41 %, riziko nevertebrálních zlomenin o 25 % a riziko všech klinických zlo-

menin o 33 %. Studie HORIZON-RFT (Recurrent Fracture Trial) hodnotila riziko zlomenin u žen i mužů po zlomenině proximálního femuru, kterým byl aplikován zoledronát do tří měsíců po zlomenině. Léčba byla spojena se snížením rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Po třech letech léčby se snížila mortalita po fraktuře krčku femuru o 28 % oproti placebu. Zoledronát má tedy oproti ostatním bisfosfonátům výrazný vliv na snížení rizika zlomenin. Předností je 100% compliance. Širšímu použití u starších nemocných brání příznaky akutní fáze, které se objeví zhruba u 15 % nemocných prvních tří dnů po první infuzi. Rizikem je přechodné ovlivnění renálních funkcí po aplikaci a možná nefrotoxicita u polymorbidních nemocných. Vyšetření renálních funkcí před léčbou je žádoucí [40,41].

Stroncium ranelát je specifický svým duálním účinkem na kost. Zvyšuje kostní formaci a zároveň inhibuje kostní resorpci. Stroncium ranelát zlepšuje kvalitu trabekulární i kortikální kosti. V posledních letech je zkoumán vliv léku na hojení zlomenin. Efekt preparátu ranelátu byl potvrzen u postmenopauzální osteoporózy ve dvou velkých registračních studiích se zaměřením na osový i periferní skelet. Ve studii SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) pokleslo riziko nové vertebrální zlomeniny po prvním roce léčby o 49 %, po třech letech léčby kleslo riziko o 41 % a přetrvávalo během pětileté léčby. Studie TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis) prokázala snížení rizika všech nevertebrálních zlomenin o 16 % a hlavních nevertebrálních fraktur (krček femuru, zápěstí, pánev, žebra, klíční a pažní kost) o 19 % oproti placebu. Významné bylo snížení zlomeniny proximálního femuru o 36 % u žen ve věku > 74 let s T-skóre $\leq -2,4$ SD v krčku femuru. Prospěch z léčby v obou studiích měly i ženy ve věku 80–100 let (1 488 žen), s dobrou tolerancí léčby i v tomto věku. Účinnost stroncium ranelátu neklesala ani po desetiletém sledování a byla srovnatelná s efektem v prvních pěti letech léčby [42–45]. Léčba stroncium ranelátem byla v uvedených randomizovaných studiích bezpečná. Z nežádoucích účinků je uváděno vyšší riziko žilní tromboembolie a závažný DRESS syndrom s kožními a systémovými projevy. Vzhledem k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku při léčbě stroncium ranelátem vydala Evropská léková agentura EMA v roce 2014 nová doporučení léčby, která značně omezují použití léku u starších polymorbidních nemocných.

Denosumab je nový biologický antiresorpční lék. Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku IgG2, která se specificky váže na cytokin RANK ligand (ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru κ B), hlavní mediátor tvorby, funkce a přežívání osteoklastů. Aktivita osteoklastů je řízena vzájemným působením dvou protichůdných složek, RANK ligandu a osteoprotegerinu. Denosumab nahrazuje fyziologickou funkci osteoprotegerinu při zvýšené osteoresorpci a inhibuje osteoklastogenezi. Denosumab má několik výhod oproti bisfosfonátům. Neváže se na kostní povrch, a proto se nehromadí ve skeletu. Potlačení kostní resorpcie nastupuje rychle po aplikaci. Oproti alendronátu je antiresorpční účinek silnější, ale reverzibilní. Důkazem reverzibility účinku je postupná elevace kostních markerů po přerušení léčby, ke které dochází během několika měsíců. Denosumab se nevyklučuje ledvinami, a lze ho proto použít u nemocných s omezenou funkcí ledvin. Účinnost denosumabu byla potvrzena v rozsáhlé studii FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) v dávce 60 mg podkožně každých šest měsíců. Do studie bylo zařazeno 7 868 žen ve věku 60–91 let. Riziko zlomeniny pokleslo již po prvním roce léčby a během tříletého sledování byl účinek setrvalý. Po třech letech se riziko zlomenin obrátilo snížilo o 68 %, zlomenin kyčle o 40 % a neobratlových zlomenin o 20 %. U žen se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny a BMD krčku femuru $\leq -2,5$ se riziko nevertebrálních zlomenin snížilo o 35 %. Pokles relativního rizika zlomeniny kyčle v podskupině žen ≥ 75 let byl 62 % [46,47]. Vzhledem k silnému antiresorpčnímu účinku zvyšuje denosumab BMD v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a distálního předloktí významněji než alendronát. Příznivý efekt na kortikální porozitu se vysvětluje odlišným mechanismem účinku oproti bisfosfonátům a lepší dostupností denosumabu ke kortikální kosti [47]. Silný útlum kostní remodelace byl potvrzen histomorfometrickým vyšetřením bioptických kostních vzorků po dvou a třech letech léčby. Aktivační frekvence byla snížena o 99 %, u více než poloviny vzorků chyběly osteoklasty. Kvalita kosti zůstala po třech letech zachována. Přetrvávala normální mikroarchitektura kortikální i trabekulární kosti a normální mineralizace. Histomorfometrií bioptických vzorků po vysazení léčby byla potvrzena reverzibilita útlumu kostní remodelace [48,49].

Účinnost a bezpečnost dlouhodobé antiresorpční léčby

Účinek antiresorpční léčby na snížení rizika zlomenin byl potvrzen v rozsáhlých randomizovaných studiích po dobu 3–5leté léčby. Důkazy o účinnosti léčby trvajících déle než pět let jsou nedostatečné vzhledem k malému vzorku nemocných v prodloužených studiích a k ne zcela průkaznému dalšímu snížení rizika zlomenin. Osmiletá léčba raloxifenem ve studii CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) prokázala setrvalý účinek na BMD a riziko vertebrálních zlomenin a snížení rizika rakoviny prsu o 66 %. Riziko tromboembolie se s dobou léčby dále nezvyšovalo [50,51].

Otázkou efektu dlouhodobé léčby bisfosfonáty se zabývala prodloužená studie FIT (FIT FLEX), která porovnávala u žen efekt desetileté léčby alendronátem oproti ženám, u kterých byla po pěti letech léčba alendronátem přerušena. Ženy v léčené skupině měly nižší výskyt klinických vertebrálních zlomenin a nižší výskyt nevertebrálních zlomenin, pokud měly T-skóre $\leq -2,5$ v krčku femuru. Riziko ostatních zlomenin bylo stejné v obou skupinách. Přerušení léčby vedlo k mírnému poklesu BMD a postupnému nárůstu kostních markerů během dalších pěti let. Histomorfometrické vyšetření neprokázalo rozdíly v kvalitě kosti obou skupin. Léčba ostatními bisfosfonáty byla v prodloužených studiích sledována po dobu 5–7 let. Celkově byl prokázán nárůst BMD v korelaci s pokračující léčbou, incidence zlomenin se nezvyšovala [27,50,51]. Vliv adherence léčby na riziko zlomenin krčku ukázalo pozorování autorů Curtis et al v observační studii u 9 063 žen. U žen, které užívaly bisfosfonáty ≥ 2 roky, se riziko zlomeniny proximálního femuru zvýšilo po přerušení terapie. Naopak riziko zlomeniny sláblo se zlepšením compliance, resp. u žen s compliance ≥ 80 % riziko zlomeniny kyčle nebylo průkazné [52].

Účinnost a bezpečnost celkově desetileté léčby denosumabem by mělo potvrdit pokračování studie FREEDOM formou otevřené studie. K dispozici jsou nyní osmiletá data, která prokázala kontinuální nárůst BMD – v oblasti L páteře o 18,4 % a v oblasti proximálního femuru o 8,3 %. Po osmi letech léčby je patrná nízká incidence nových vertebrálních i nevertebrálních zlomenin včetně krčku femuru a stabilní suprese kostního obratu. Obavy z vedlejších účinků biologické léčby se nepotvrdily. Nebyla zvýšena incidence močových ani bronchiálních infekcí a nebyly prokázány po-

ruchy imunity. V léčené skupině byla častější kožní infekce a vyrážka [53].

Důvodem k pečlivé rozvaze při dlouhodobé antiresorpční léčbě je nedostatek informací o kvalitě kosti při dlouhodobé supresi kostní remodelace. Nadměrný nárůst sekundární mineralizace spojený s potlačením obnovy kostní hmoty může zhoršovat elasticitu kosti a vést i k mikrofrakturám. Riziko se zvyšuje po 70. roce věku, kdy může být útlum aktivity osteoblastů spojený se stárnutím ještě potencionován supresivním vlivem bisfosfonátů.

V této souvislosti nelze vyloučit vyšší výskyt atypických subtrochanterických zlomenin u osob dlouhodobě léčených bisfosfonáty. Důkazy pocházejí pouze z řady kazuistik, nikoli z randomizovaných studií. Incidence se zvyšuje z 2 případů/100 000 léčených/rok na 78 případů/100 000 léčených/rok po osmileté léčbě bisfosfonáty. V extenzi studie s denosumabem byly po osmi letech hlášeny pouze dva případy atypické subtrochanterické zlomeniny. Po vysazení léčby se riziko rychle snižuje. Vzácnou komplikací léčby bisfosfonáty a také denosumabu může být dále osteonekróza čelisti. Incidence je uváděna 1/10 000 a < 1/100 000 léčených po osteoporózu [49,50]. U každého nemocného je vhodná sanace chrupu před zahájením hlavně nitrožilní antiresorpční léčby. Dlouhodobou léčbu je nutné posuzovat individuálně. Roli hrají prodělané zlomeniny, hodnota BMD, úroveň kostní remodelace, dosavadní adherence k léčbě a komorbidita. Pospěch z antiresorpční léčby delší než pět let mohou mít ženy ve vysokém riziku klinických zlomenin obratlů a ženy s T-skóre < -2,5 v krčku femuru. Nemocné po ukončení léčby dispenzarizujeme v odstupu 1–2 let. V závislosti na typu léčby narůstá riziko poklesu BMD a elevace kostních markerů. U alendronátu a zoledronátu může stabilní kostní denzita a potlačení kostní remodelace přetrvávat po dobu jednoho roku i déle. Naopak rychlý pokles BMD a elevace kostních markerů jsou patrné po vysazení HRT, SERM a denosumabu s následným zvýšením rizika zlomenin.

Osteoanabolická léčba na rozdíl od antiresorpční léčby zvyšuje proliferaci osteoblastů a stimuluje kostní novotvorbu. K léčbě je používán derivát parathormonu teriparatid (1–34 PTH). Předpokladem anabolického efektu je intermitentní aplikace léku 1x denně, kdy aktivita osteoblastů převyšuje aktivitu osteoklastů. Teriparatid podporuje novotvorbu trabekulární i kortikální kosti, zlepšuje

kvalitu kosti a její pevnost. Efekt teriparatidu byl ověřen v randomizované studii FPT (The Fracture Prevention Trial) u žen s manifestní osteoporózou. Teriparatid snižoval po 18–24 měsících léčby riziko vertebrálních zlomenin o 65 % a riziko nevertebrálních zlomenin o 53 %. Vzestup BMD na osovém skeletu byl 9 % [54]. Histomorfometrická vyšetření prokázala nárůst objemu trabekulární i kortikální kosti a zlepšení konektivity trámčů [55]. Účinnost teriparatidu není utlumena předchozí léčbou bisfosfonáty [56]. Při léčbě se zmírňují bolesti páteře, u řady nemocných se zlepšuje kvalita života. Nárůst markeru kostní formace PINP lze detekovat již po dvou měsících léčby. V praxi monitorujeme účinnost léčby po šesti měsících. Teriparatid je indikován u žen i mužů s vysokým rizikem zlomeniny po selhání minimálně dvouleté antiresorpční léčby. Další indikací je kortikoidní osteoporóza. Léčba je soustředěna do specializovaných pracovišť v ČR. Doba léčby je 18–24 měsíců. Po jejím ukončení se většinou zrychluje úbytek kostní hmoty a je potřeba zahájit co nejdříve antiresorpční léčbu.

Závěr

Cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomenin. Preventivní postup s dostatečným příjmem vápníku a D vitamínu je nutné zajistit u všech nemocných s rizikovými faktory osteoporózy. Prodělaná osteoporotická zlomenina je důvodem k vyšetření a ke včasnému zahájení antiresorpční léčby spolu se zajištěním dostatečné saturace D vitamínem. Riziko další zlomeniny se snižuje již po prvním roce léčby, zlepšuje se kvalita života a snižuje se mortalita po akutní zlomenině. Léky se liší svým mechanismem účinku, individuální je i reakce nemocných na léčbu. Při volbě preparátu zohledňujeme jeho účinnost na riziko dané zlomeniny, neskeletální faktory u polymorbidních nemocných, bezpečnost léčby a schopnost adherence k léčbě. Benefit z dlouhodobé, více než pětileté antiresorpční léčby mají nemocní s manifestní osteoporózou a nemocní s osteoporózou v krčku femuru. Účinná a ekonomicky náročná osteoanabolická léčba je určena pro nemocné v nejvyšším riziku zlomeniny.

Literatura

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–650.
2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 137. doi: 10.1007/s11657-013-0137-0.

3. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–739.
4. Johnell O, Kanis JA, Odén A et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 175–179.
5. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–882.
6. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301: 513–521. doi: 10.1001/jama.2009.50.
7. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103: 125–175.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization 1994; 843: 1–129.
9. ISCD Combined Official Positions. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry 2013. [online] Available from: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
10. van Brussel MS, Lems WF. Clinical relevance of diagnosing vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 103–106.
11. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22: 391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
12. Szulc P, Delmas D. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation of a management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1683–1704. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9.
13. Štěpán J. Kvalita kosti: které účinky můžeme monitorovat a co to předpokládá? *Osteologický bulletin* 2003; 3: 75–81.
14. Guanabens N. Clinical application of bone turnover marker measurement. Bristol, 3rd Joint Meeting of the ECTS 2011.
15. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051–1056.
16. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1244–1253.
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–2938.
18. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre 2008.
19. Leslie WD, Lix LM, Johansson H et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22: 839–847. doi: 10.1007/s00198-010-1461-5.

20. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1937–1950. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7.
21. Kazda A, Broulík P. Nutrice a osteoporóza. *Osteologický bulletin* 2006; 11: 95–103.
22. Bayer M, Palička V, Rosa J et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část první. *Osteologický bulletin* 2007; 12: 24–33.
23. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int* 2012; 23 (Suppl 1): S1–23.
24. Lewis JR, Calver J, Zhu K et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 35–41. doi: 10.1002/jbmr.176.
25. Horák P. Alfakalcidol v léčbě osteoporózy. *Remedia* 2008; 18: 448–445.
26. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
27. Bayer M, Jeníček J, Kučerová I et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část druhá. *Osteologický bulletin* 2007; 12: 74–81.
28. Bayer M, Horák P, Kutílek S et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, dodatek. *Osteologický bulletin* 2010; 15: 165–168.
29. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.
30. Fait T. Postavení tibolonu v současné klimakterické medicíně. *Klimakterická medicína* 2012; 17: 12–17.
31. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
32. Delmas PD, Genant HK, Crans GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–532.
33. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733–759. doi: 10.1007/s00198-007-0540-8.
34. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
35. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475–1480.
36. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
37. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001; 344: 333–340.
38. Růžičková O. Ibandronát – účinnost, která v čase neklesá. *Farmakoterapie* 2011; 7: 327–334.
39. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20: 291–297. doi: 10.1007/s00198-008-0653-8.
40. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
41. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
42. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–468.
43. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–2822.
44. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113–1120.
45. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1115–1122. doi: 10.1007/s00198-011-1847-z.
46. Boonen S, Adachi JD, Man Z et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1727–1736. doi: 10.1210/jc.2010-2784.
47. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1886–1894. doi: 10.1002/jbmr.81.
48. Reginster JY, Neuprez A, Beaudart C et al. Antiresorptive drugs beyond bisphosphonates and selective oestrogen receptor modulators for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 2014; 31: 413–424. doi: 10.1007/s40266-014-0179-z.
49. Reid IR, Miller PD, Brown JP et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2256–2265. doi: 10.1002/jbmr.149.
50. Cooper C, Reginster JY, Cortet B et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal Women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 475–491. doi: 10.1185/03007995.2012.663750.
51. Roux C, Briot K. How long should we treat? *Osteoporos Int* 2014; 25: 1659–1666. doi: 10.1007/s00198-013-2433-3.
52. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1613–1620. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4.
53. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM Extension. *Baltimore: ASBMR* 2013.
54. Neer RM, Arnaut CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
55. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–1941.
56. Stepan JJ, Burr DB, Li J et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 2027–2036. doi: 10.1007/s00198-009-1168-7.

Doručeno do redakce: 15. 9. 2014
Přijato po recenzii: 7. 10. 2014

MUDr. Irena Kučerová
www.nemcb.cz
kucerova2002@centrum.cz