Možnosti léčby osteoporózy

MUDr. Olga Růžičková
Revmatologický ústav Praha

Osteoporóza je onemocnění s masovým výskytem, postihující převážně starší populaci. V České republice osteoporóza postihuje 33 % žen a 15 % mužů ve věku nad 50 let a 47 % žen a 39 % mužů ve věku nad 70 let, celkově tedy více než 6 % obyvatel. Riziko zlomeniny krčku stehenní kosti je pro padesátiletou ženu 9–18%, pro padesátiletého muže 3–6%. 20–30 % pacientů, kteří utrpěli tuto zlomeninu, do roka umírá, 30–40 % je trvale odkázáno na pomoc jiných osob. Po zlomenině v oblasti kyčle u žen, stejně tak jako u mužů, narůstá riziko úmrtí po této zlomenině s věkem a nejvyšší je v průběhu prvního roku po zlomenině. Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídlé kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Základem prevence i léčby osteoporózy je dostatečná suplementace kalciem a vitaminem D. Léčbou první volby v současné době jsou bisfosfonáty. Lékem druhé volby pro závažnější případy při selhání antiresorpční terapie bisfosfonáty je denosumab. Pro pacienty v nejvyšším riziku fraktur je velkou nadějí léčba deriváty parathormonu.

Klíčová slova: osteoporóza, kalcium, vitamin D, bisfosfonáty, parathormon, romosozumab, abaloparatid.

Possibilities for treatment of osteoporosis

Osteoporosis is a systemic metabolic dissease with mass incidence especially in older population. 33% of women and 15% of men older 50 years and 47% of women, 39% of men older than 70 years suffer from osteoporosis in Czech Republic, totaly 6% of population. The femoral fracture risk is 9-18% for women and 3-6% of men in the age of 50 years of age. 20-30% of patients after this fracture will die during the first year after the fracture, 30-40% will stay dependent on someone else. The mortality is increasing with age after the proximal femoral fracture and the highest is during the first year after the fracture. The real target in treatment of osteoporosis is prevention of fractures. The basis of prevention and treatment of osteoporosis is adequat suplemntation od calcium and vitamin D. Drugs of the first choice are bisphosphonates. The second choice in case of failure of antiresorptive drugs is denosumab. Patient in the highest risk of fracture have been treated by derivates of parathormon.

Key words: osteoporosis, calcium, vitamin D, bisphosphonates, parathormon, romosozumab, abaloparatid.

Úvod

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu.

Osteoporóza je onemocnění s masovým výskytem, postihující převážně starší populaci. Na základě denzitometrických studií je možné předpokládat, že osteoporózou je ohrožena každá třetí běloška a každý šestý běloch ve věku nad 50 let. V České republice osteoporóza postihuje 33 % žen a 15 % mužů ve věku nad 50 let a 47 % žen a 39 % mužů ve věku nad 70 let, celkově tedy více než 6 % obyvatel.

Důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny, které výrazně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. Riziko zlomeniny krčku stehenní kosti je pro padesátiletou ženu 9–18%, pro padesátiletého muže 3–6%. 20–30 % pacientů, kteří utrpěli tuto zlomeninu, do roka umírá, 30–40 % je trvale odkázáno na pomoc jiných osob (1–4).

Studie odhadují, že 56 % žen a 29 % mužů ve věku nad 60 let utrpí osteoporotickou zlomeninu, pokud nebudou sledováni. Předpokládá se, že světová incidence zlomenin proximální části kosti stehenní u žen naroste do roku 2050 o 240 % a u mužů o 310 % (5, 6). Významným faktorem je zde výrazné prodloužení průměrné délky života obyvatel, jen v České republice došlo od roku 1989 k prodloužení průměrného věku dožití přibližně o 10 let. U žen, stejně tak jako u mužů, jen malá část zlomenin obratlů je symptomatická (projeví se klinickou bolestí,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Olga Růžičková, ruzickova@revma.cz
Revmatologický ústav Praha
Na Slupi 450/4, 128 00 Nové Město

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(5): 237–245
Článek přijat redakcí: 13. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2017

omezením funkce), většina však probíhá asymptomaticky (bez klinických příznaků) a zůstává nediagnostikována (7). Osteoporóza se často označuje jako tichý zloděj kostí a pacient je překvapen akutní zlomeninou bez výraznějšího traumatického mechanismu.

Po zlomenině v oblasti kyčle u žen, stejně tak jako u mužů, narůstá riziko úmrtí s věkem a nejvyšší je v průběhu prvního roku po zlomenině (8). Výsledky ukázaly, že riziko úmrtí je signifikantně vyšší u pacientů s již přítomnou vertebrální frakturou na počátku sledování ve srovnání s věkově shodnou skupinou pacientů bez této zlomeniny. Klinická důležitost diagnostiky a léčby osteoporózy tkví v prevenci osteoporotických zlomenin (9–11). Ze studií vyplývá, že pouze 5–30 % pacientů po osteoporotické zlomenině v oblasti kyčle je dále diagnostikováno a léčeno.

Osteoporotické fraktury jsou společným problémem stárnoucí papulace. Praktičtí lékaři jsou schopni identifikovat pacienty v riziku zlomeniny na základě stanovení BMD a určení rizika zlomeniny. I když je hodnota denzity kostního minerálu diagnostickým kritériem osteoporózy, zdá se, že je pouze jedním z faktorů pevnosti kosti.

Měření denzity kostního minerálu je považováno za standardní vyšetřovací metodu používanou k diagnóze osteoporózy a stanovení rizika zlomenin. Ale většina osteoporotických zlomenin nastává u pacientů, jejichž denzita kostního minerálu se pohybuje v rozmezí osteopenie, tedy hodnota jejich T-skóre je vyšší než -2,5 SD. Mnoho dalších rizikových faktorů bylo identifikováno jako samostatné, na BMD nezávislé, rizikové faktory. Nízká hodnota denzity kostního minerálu (BMD) a klinické rizikové faktory zlomenin jsou faktory, podílející se na nárůstu relativního rizika zlomenin. V Rotterdamské studii, které se účastnilo 7 806 pacientů starších 55 let, 56 % nevertebrálních zlomenin u žen a 79 % u mužů proběhlo u pacientů s BMD v osteopenickém rozmezí (T-skóre -1,0 – -2,5 SD). Zároveň analýzy některých klinických studií ukázaly, že zlepšení hodnoty BMD odpovídá pouze částečně za snížení rizika zlomenin obratlů (12–16).

Světová zdravotnická organizace WHO vytvořila algoritmus výpočtu rizika fraktur FRAX zahrnující klinické rizikové faktory. Pomocí FRAXu lze vypočítat desetiletou pravděpodobnost zlomeniny v oblasti kyčle a desetiletou pravděpodobnost hlavních osteoporotických zlomenin.

Přínos FRAXu spočívá ve výpočtu rizika zlomenin u žen a mužů s využitím klinických rizikových faktorů zlomenin s nebo bez využití hodnoty kostní denzity v oblasti krčku femuru.

Léčba osteoporózy je doporučena pro všechny pacienty s nízkou kostní denzitou a desetiletým rizikem zlomeniny v oblasti kyčle vyšším než 3 % nebo s desetiletým rizikem hlavních osteoporotických zlomenin vyšším než 20 % dle FRAXu.

Výpočet desetiletého rizika zlomeniny pomocí FRAXu by měl pomoci identifikovat subpopulaci osteopenických pacientů s vyšším rizikem zlomenin, kteří budou výrazně benefitovat z eventuální léčby. Vývoj nástroje k určení rizika zlomenin, kvality kostní tkáně, přispěje ke zkvalitnění identifikace pacientů ve zvýšeném riziku fraktur, kteří mají pravděpodobnost lepší odpovědi na léčbu v budoucnosti (37–43).

Přístup kombinující měření kostní denzity, stanovení klinických rizikových faktorů vyjádřených pomocí FRAXu a stanovení markerů kostního obratu by měl vést ke zpřesnění odhadu rizika zlomenin, tedy k přesnějšímu vytypování rizikových pacientů.

Léčba osteoporózy

Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídlé kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Podle toho je možno také posuzovat účinnost léčby. Časnějším, nepřímým ukazatelem úspěšnosti léčby je zvýšení kostní denzity, nebo alespoň zpomalení jejího úbytku na fyziologickou hranici. Toto měření lze provést nejdříve po roce léčby, dříve nelze očekávat změření signifikantní změny v BMD (denzita kostního minerálu). Poměrně časným ukazatelem účinnosti léčby je změna koncentrace markerů kostního obratu (změřitelná změna již po 3–6 měsících léčby).

Nezbytnou součástí při prevenci a léčbě osteoporózy jsou opatření nefarmakologická: dostatečný příjem kalcia v dietě, saturace organismu vitaminem D, udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy, přiměřená fyzická aktivita, prevence pádů u seniorů, vyloučení kouření, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Dostatek vápníku a vitaminu D je nutný pro zajištění rovnováhy kostního metabolismu. Hlavním zdrojem vápníku pro organismus jsou mléčné výrobky. Vápník se z mléčných výrobků dobře vstřebává a je zajištěn i vyvážený přísun dalších minerálů (fosfor, hořčík). V dietě dále omezujeme kofein a nadměrný příjem soli (zvyšují vylučování vápníku močí), fosfátů (při častém pití nápojů typu coca-cola), doporučujeme dostatek zeleniny a potravin neutralizujících tvorbu kyselin v organismu.

Vápník a vitamin D

Vápník a vitamin D se užívají k prevenci osteoporózy, ale jsou také nezbytnou součástí každé další léčby osteoporózy. Vitamin D je nezbytný pro dobré vstřebávání vápníku, ale podílí se také na stavu svalové hmoty.

Vápník je základní složkou lidské kostry. Jeho dostatečné množství je nezbytné zvláště v období tvorby maximálního množství kostní hmoty, tedy asi do 30 let věku, ale i v pozdějším věku je vápník důležitý pro udržení stavu kostní hmoty. Podávání vápníku tlumí tvorbu hormonu příštítných tělísek (parathormonu) a snižuje tak kostní odbourávání. Vždy se snažíme zvýšit přívod vápníku v potravě. Vápník se vstřebává v tenkém střevě, některé potraviny tento proces usnadňují, jiné zhoršují. Vstřebávání vápníku napomáhá vitamin D, vstřebávání je také usnadněno kyselým prostředím, proto by jídelníček měl být bohatý na ovocné šťávy, zeleninové saláty, okurky, zelí, kyselou zeleninu. Strava musí být doplněna dostatečným množstvím tekutin (2–3 litry). Hlavním zdrojem vápníku pro lidský organismus jsou mléčné výrobky. Mléčné výrobky obsahují také fosfor, magnesium a další prvky a látky prospěšné nejenom pro kosti, ale i pro další tkáně. Vstřebávání vápníku z mléčných výrobků je zcela srovnatelné s dostupnými přípravky vápníku.

Je prokázáno, že suplementace kalciem v dávce 500–1 000 mg/den a vitaminem D v dávce 800 IU/den může snížit úbytek kostní hmoty. Pokles počtu fraktur při podávání kalcia a vitaminu D byl doložen u žen starších 75 let. Snížení relativního rizika zlomenin krčku femuru o 27 % při podávání vitaminu D3 v dávce 800 IU/den a vápníku 1 200 mg/den bylo prokázáno v tříletém sledování M. C. Chapuyho.

Doporučená suplementace k příjmu potravou je 500 až 1 000 mg denně podle individuálního složení jídelníčku pacienta. Lepšího využití a lepší snášenlivosti vápníku dosáhneme rozdělením denní dávky vápníku na větší počet

menších dávek. Denní příjem až 2 g vápníku se považuje za bezpečný, ale i při nižších dávkách se může dostavit obstipace, plynatost nebo tlak v žaludku. U pacientů, kteří trpí ledvinovými kameny, je třeba kontrolovat vylučování vápníku močí. Kontraindikací léčby kalciem je hyperkalciurie nekorigovatelná thiazidy (24).

Vitamin D

Vitamin D napomáhá vstřebávání vápníku a pozitivně zasahuje do metabolismu kosti. 10–20 % vitaminu D získáváme z potravy, 80 % si organismus vytváří sám fotochemickou reakcí v epidermis. Nejprve probíhá hydroxylace na 25. uhlíku v játrech, vzniká tak kalcidiol (homozygotní mutace enzymu vede k osteomalacii), který je indikátorem saturace organismu vitaminem D. Dále dochází k hydroxylaci na 1. uhlíku v ledvinách, vzniká tak kalcitriol, což je vlastní aktivní forma vitaminu D. Kalcitriol je produkován v buňkách proximálního tubulu ledvin, jeho sekrece je regulována hladinami kalcia, fosfátu, kalciotropními hormony a sérovou koncentrací kalcitriolu. V cirkulaci je vitamin D vázán na vazebný protein DBP. V buněčném jádře dochází k interakci mezi kalcitriolem a jeho receptorem VDR. VDR je nukleární transkripční faktor, kterým disponuje každá jaderná buňka (mimo erytrocytů a Purkyňových buněk). Po interakci uvnitř jádra je modulována genová transkripce cílových genů pro kalcitriol. VDR reguluje expresi více než 500 genů z 20 488 genů lidského genomu, má pleiotropní účinek. Specifické funkce VDR jsou závislé na poměru koregulačních proteinových komplexů. VDR se vyskytuje v několika strukturálních variantách. Kalcitriol je někdy také nazýván hormon D. Účinky vitaminu D jsou tedy genomické, závislé na VDR, ty probíhají v řadě tkání a účinky negenomické, které jsou velmi rychlé a nezávislé na VDR (25).

Vitamin D vzniká v kůži vystavené slunečnímu záření, dalším zdrojem jsou potraviny, a to zejména ryby a mléčné výrobky. Je tedy velmi důležitý každodenní dostatečně dlouhý pobyt venku. Nejspíše až polovina obyvatel trpí v zimním období nedostatkem vitaminu D, ještě horší je situace u lidí dlouhodobě umístěných v domovech důchodců či jiných sociálních zařízeních. Doporučená denní dávka se pohybuje mezi 880–2 000 IU.

Aktivní metabolity vitaminu D. 25-hydroxyvitamin D (calcidiol) je v ledvinách hydroxylován na první pozici na 1,25-dihydroxy-vitamin D (calcitriol), aktivní metabolit, který je považován za hormon. Alfacalcidol je považován za prohormon calcitriolu, který je hydroxylován na pozici 25 při prvním průchodu játry. Průměrná doporučená dávka pro osteoporotické pacienty je 0,5 µg calcitriolu a 1,0 µg alfacalcidolu denně.

Aktivní metabolity vitaminu D vedou ke zlepšení střevní absorpce kalcia. Ve studii 20 pacientů s revmatoidní artritidou léčených 5–15 mg prednisonu denně bylo po podání alfacalcidolu nebo calcitriolu prokázáno signifikantní zlepšení absorpce kalcia ve střevě a zvýšené vylučování kalcia močí. Při této léčbě dochází k redukci sekundární hyperparathyreózy a normalizaci kostní resorpce (26, 27).

Dále byl prokázán přímý efekt 1-alpha hydroxymetabolitů vitaminu D na osteoblasty (28, 29). Na osteoblastům podobných buňkách pak byla zjištěna vysoká afinita receptorů k 1,25-hydroxy vitaminu D. Anabolický efekt aktivních metabolitů vitaminu D byl prokázán pro léčbu calcitriolem u pacientů na terapii prednisonem (30). Aktivní metabolity vitaminu D působí jako antiresorpční faktory snižující počáteční nárůst kostního obratu spojeného s úbytkem kostní hmoty. Katabolický efekt glukokortikoidů může být částečně snížen anabolickým efektem aktivních metabolitů vitaminu D přímo na osteoblasty. Protizánětlivý a imunomodulační efekt alfacalcidiolu a calcitriolu je dalším přínosem u glukokortikoidy léčených pacientů.

Calcitriol. První studie s calcitriolem u revmatických pacientů léčených glukokortikoidy byla provedena v r. 1984. Byla to dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, které se účastnilo 23 pacientů rozdělených do skupiny léčené pouze kalciem a skupiny léčené 0,4 µg calcitriolu a 500 mg vápníku. Po 18 měsících trvání nebyl shledán signifikantní rozdíl v BMD radia mezi oběma skupinami (31). Vysvětlením by mohla být nízká dávka calcitriolu.

Největší studie provedená s calcitriolem u GIOP byla studie u 92 pacientů s revmatoidní

Tab. 1. *Účinky vitaminu D*

Imunomodulační efekt	potlačení intenzity získaných imunitních reakcí, změnou profilu exprimovaných cytokinů protektivní působení před rozvojem autoimunitních chorob (DMI, RS, idiopatické střevní záněty)
	u vrozené imunitní reakce indukce antimikrobiálního peptidu cathelicidinu, který snižuje viabilitu intracelulárních patogenů, zejm. MT (deficit VD způsobuje zvýšenou vnímavost k tuberkulozní infekci)
	příjem VD inverzně asociuje s výskytem RA
Efekt na proliferaci a diferenciaci epidermálních keratinocytů	ovlivnění cyklu vlasového folikulu, při mutaci VDR nastává alopecie
Efekt na svalovou sílu a koordinaci	genomicky podpora proteosyntézy ve svalových vláknech příčně pruhovaného svalu a negenomicky zvýšení vápníkového poolu nutného pro svalovou kontrakci
	při deficienci vitaminu D myopatie se sklonem k pádům, exprese VDR ve svalech věkem klesá, myopatie z deficitu VD se vyznačuje celkovou slabostí, hypotonií, myalgiemi a zvláště proximální svalovou slabostí
Efekt na buněčnou proliferaci	vyšší incidence zhoubných nádorů (prsu, prostaty, kolorektální ca) při nedostatku
Nižší hladiny vitaminu D než 30 ng/ml	vyšší výskyt srdečního selhání a náhlé smrti z kardiovaskulárních příčin
	při deficitu vitaminu D snížení sekrece inzulinu a následně k porucha glukózové tolerance
Efekt na metabolismus kosti a růstové chrupavky	ovlivnění kalcium fosfátového metabolismu, a tedy metabolizmu kosti a růstové chrupavky
	nezbytná složka pro správný vývoj skeletu v období růstu a udržení zdravé kosti v dospělosti
	nedostatek vitaminu D v dětství vede ke vzniku křivice, v dospělosti je spojen se sekundární hyperparathyreózou, osteomalacií a zvýšeným rizikem fraktur
	inhibuje diferenciaci osteoklastů
	nedostatek vitaminu D – snížení intestinální absorpce vápníku v tenkém střevě, sekundární hyperparathyreóza, snížení BMD, zvýšení rizika fraktur
Nízké hladiny vitaminu D pod 17,8 ng/ml vedou ke vzestupu rizika úmrtí z jakékoliv příčiny.	

artritidou. Bylo podáváno 0,6 µg/den calcitriolu a 1 000 mg kalcia. V této studii byl potvrzen pomocí měření BMD po jednom roce signifikantní protektivní účinek této kombinace na kost ve srovnání s monoterapií kalciem (32).

V otevřené, nekontrolované, dvouleté studii u 90 pacientů po transplantaci jater, léčených glukokortikoidy a dalšími imunosupresivy, byl prokázán protektivní efekt kombinované léčby 0,5 µg calcitriolu a 500 mg kalcia na BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru (33).

Preventivní účinek na kostní ztrátu byl také prokázán u 58 pacientů po transplantaci srdce nebo plic u dávek 0,5 a 0,75 µg calcitriolu (34).

Alfacalcidol. Alfacalcidol je obecně dostupnější aktivní metabolit vitaminu D než calcitriol, který je v mnoha zemích vyhrazen pouze pro léčbu renální osteopatie. Jeho účinnost byla sledována od roku 1980 v malých klinických hodnoceních u pacientů po transplantaci ledvin, u astmatiků, pacientů se SLE, u pacientů po transplantaci srdce. A to vždy s pozitivním vlivem na hodnoty BMD (35–40). Nebyl shledán rozdíl v účinku mezi prevencí a již etablovanou glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. V maďarské prospektivní kontrolované studii bylo srovnáváno podání 0,25–1 µg alfacalcidolu oproti kalciu u 41 pacientů léčených glukokortikoidy pro různá onemocnění (41). Měření BMD bederní páteře po 12 měsících léčby ukázalo pokles BMD o 4,4 % v kalciové skupině oproti ztrátě 0,5 % ve skupině kalcia plus alfacalcidiolu.

Velká, prospektivní, placebem kontrolovaná studie zahrnující 145 pacientů byla zaměřena na prevenci kostní ztráty při léčbě glukokortikoidy v iniciální dávce vyšší než 30 mg prednisonu po dobu více než 15 dnů v průběhu posledních 24 měsíců. Pacienti byli randomizováni do větve léčené buď alfacalcidiolem v dávce 1 µg nebo placebem. Všichni pacienti byli suplementováni 400 mg elementárního kalcia. Průměrný věk pacientů byl 57 let, poměr mužů a žen byl 39 %/61 %, průměrná vstupní dávka prednisolonu byla 46,6 mg a 46,3 mg /den. Po roce došlo k nárůstu BMD v alfacalcidiolové skupině o 0,4 %, zatímco v placebové skupině došlo k poklesu o 5,7 %. Vyplývá tedy, že bez ohledu na výši vstupní dávky glukokortikoidu, léčba 1 µg alfacalcidiolu a kalciem snižuje kostní ztrátu po roce léčby, je tedy vhodnou prevencí úbytku kostní hmoty v bederní páteři indukovaného léčbou glukokortikoidy (42).

Lze tedy shrnout, že podávání aktivních metabolitů je vhodné při léčbě osteoporózy postmenopauzální, senilní, steroidní, pokud je porušen proces 1-alfa hydroxylace v metabolismu vitaminu D, jako je např. osteodystrofie při renální insuficienci s dialýzou nebo bez dialýzy, dále při poruchách absorpce vápníku různé etiologie. Je nutná monitorace kalcemie a kalciurie.

Hormonální substituční léčba (HRT)

V průběhu posledních dvou dekád se náhled na HRT velmi změnil. Výsledky původních studií prokazující snížení kardiovaskulárních příhod byly zpochybněny výsledky prospektivních randomizovaných studií, které prokázaly zvýšenou mortalitu žen na kardiovaskulární onemocnění (nárůst netransmurálního infarktu myokardu o 29 % a iktu o 41 % po 2.–6. roce terapie). Po 5 letech léčby došlo k 26% nárůstu rizika invazivního karcinomu prsu. Epidemiologické prospektivní studie a metaanalýzy dat potvrzují, že dlouhodobé podávání estrogenů (více než 5 let) vede k signifikantně nižší incidenci osteoporotických fraktur obratlů, předloktí i proximálního femuru. Hormonální substituční léčba osteoporózy je indikována u žen s dokumentovanou osteoporózou po menopauze a u žen s hypogonadismem. Je vhodná i k prevenci osteoporózy, avšak vzhledem k poměrně vysokému riziku závažných nežádoucích účinků je tato terapie indikována pouze u žen s vyjádřeným menopauzálním syndromem U žen se zachovanou dělohou musí být podávání estrogenů provázeno podáváním gestagenů. Léčbu zahajuje, zajišťuje a monitoruje gynekolog, pokud jsou splněna kritéria bezpečnosti léčby (43).

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Tyto látky působí na kosti a kardiovaskulární systém podobně jako estrogen, ale na prsní žlázu a děložní sliznici působí jako antiestrogen. Nejsou hormonem, ale v některých tkáních působí na receptory pro estrogeny stejně jako hormon, označují se jako selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).

SERMy jsou indikovány pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Léčba je dlouhodobá. Podávání raloxifenu signifikantně zvyšuje kostní minerální denzitu jak v oblasti bederní páteře, tak v oblasti proximálního femuru. Riziko vertebrálních fraktur klesá při této terapii o 30–50 %, jak bylo prokázáno v randomizovaných studiích III. fáze (MORE), pokles incidence fraktur proximálního femuru a jiných nevertebrálních fraktur nebyl prokázán. Raloxifen je vhodným lékem volby u postmenopauzálních žen s osteoporózou bez přítomnosti prevalentní fraktury.

Lék je určen k léčbě osteoporózy, ale účinný je i v prevenci tohoto onemocnění. Navozuje postupné, byť mírné zvýšení množství kostní hmoty, které lze dobře sledovat na páteři a na krčku stehenní kosti. Léčba snižuje riziko zlomenin obratlových těl a u žen s postmenopauzální osteoporózou též riziko invazivního karcinomu prsu. Sliznice dělohy zůstává během léčby atrofická (nekrvácí). Lék je obvykle dobře snášen a jeho užívání je jednoduché (jedna tableta denně, nezávisle na jídle). Mezi nežádoucí účinky léčby patří návaly, křeče v nohou a vyšší riziko tromboembolické nemoci, srovnatelné s rizikem při léčbě estrogeny. Raloxifen je kontraindikován u žen s možností otěhotnění, u žen s tromboembolickou chorobou a u alergie na raloxifen (44).

V současné době není na našem trhu dostupný žádný reprezentant této skupiny léků, ač jsou stále registrovány.

Kalcitonin

Kalcitonin je proteohormon obsahující 32 aminokyselin, je produkován C-buňkami štítné žlázy a jeho účinek je dán útlumem funkce osteoklastů.

Četné prospektivní, randomizované a placebem kontrolované studie prokázaly terapeutický efekt kalcitoninu v léčbě osteoporózy. Přídatným pozitivním efektem terapie kalcitoninem byl jeho analgetický účinek. V léčbě osteoporózy byla používána převážně forma nasálního spreje, denní dávka 200 IU, která se ukázala být nejúčinnější dle výsledků studie PROOF (45). Avšak vzhledem k nárůstu nežádoucích účinků byl tento preparát zcela stažen z trhu a v současné době se nepoužívá.

Bisfosfonáty

Antiresorpční léky, mezi něž patří i bisfosfonáty, brání poklesu BMD, chrání mikroarchitekturu kosti a snižují riziko zlomenin. Při antiresorpční léčbě bisfosfonáty dochází k útlumu osteoresorpce, který je následován útlumem novotvorby kosti asi se šestiměsíčním zpožděním. S progresí útlumu osteoresorpce narůstá

podíl kostních povrchů v klidové fázi, prodlužuje se doba sekundární mineralizace, narůstá hodnota BMD.

Bisfosfonáty jsou syntetické látky strukturálně příbuzné pyrofosfátům, jsou to látky tělu cizí, živé organismy nemají výbavu na jejich metabolizaci. Bisfosfonáty působí inhibici aktivovaných osteoklastů útlumem proteosyntézy, poklesem uvolňování lysozomálních enzymů, snížením aktivity endogenní pyrofosfatázy, poklesem tvorby prostaglandinů a poklesem aktivity glykolýzy. Zároveň působí i kvantitativní pokles počtu osteoklastů přímým cytotoxickým účinkem na osteoklasty, a také ihibici dozrávání prekurzorů osteoklastů. Bisfosfonáty tak brání odbourávání kostní hmoty a zároveň zvyšují délku přežívání osteoblastů. Bisfosfonáty, které obsahují aminoskupinu, inhibují katalytickou aktivitu farnesyldifosfát syntázy, jednoho z klíčových enzymů v mevalonátové metabolické cestě, zde bisfosfonáty inhibují syntézu farnesyl pyrofosfátu, blokují tvorbu prenylovaných proteinů, brání přichycení osteoklastů na kostní povrch a indukují apoptózu osteoklastů.

Pokles rizika zlomenin obratlů je u antiresorpční terapie ze 3–30 % vysvětlen zvýšením BMD a ze 70–97 % snížením osteoresorpce (46–51).

V současné době je nejvíce rozšířeným lékem z této skupiny **alendronát**, bisfosfonát druhé generace. Léčba alendronátem je indikována v případě postmenopauzální osteoporózy v dávce 70 mg p.o. jednou týdně. Je prokázáno, že alendronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou snižuje ztrátu kostní hmoty a zvyšuje denzitu kostního minerálu v axiálním i periferním skeletu. Snižuje riziko vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin o 40–50 %. Tato data byla získána na základě rozsáhlých randomizovaných klinických studií: Fracture Intervention Trial (FIT), FOSIT. Alendronát může dráždit sliznici žaludku nebo jícnu, a je proto zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s anamnézou vředové choroby žaludku a jícnu a u pacientů, kteří užívají nesteroidní protizánětlivé léky (acylpyrin, ibuprofen aj.) nebo kortikosteroidy (prednison). Lék je nutné brát nalačno, zapít dostatečným množstvím čisté vody a 30 minut po požití tablety neulehnout a nejíst. Kontraindikací léčby alendronátem je nesnášenlivost, neschopnost dodržet režim podávání, hypokalcemie nebo abnormita jícnu, onemocnění horní části GIT, těžší renální insuficience (52–55).

Velmi rozšířeným zástupcem třetí generace bisfosfonátů je **risedronát**. Jeho účinnost byla ověřena v klinických studiích, kterých se zúčastnilo téměř 15 000 pacientů. Léčba risedronátem vede k nárůstu BMD a redukci rizika zlomenin. Léčba je indikována v případě postmenopauzální osteoporózy v dávce 35 mg týdně. Průkaz snížení rizika vertebrální fraktury o 59 % byl získán na základě výsledků klinické studie VERT. Průkaz snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle byl podán ve studii HIP. Risedronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femuru a snižuje riziko vertebrálních i nonvertebrálních fraktur o 30–50 %. Byla prokázána jeho účinnost též v léčbě sekundární a mužské osteoporózy. Kontraindikací terapie risedronátem je nesnášenlivost a hypokalcemie. Způsob podání je obdobný jako u alendronátu (56–58).

Dalším reprezentantem třetí generace bisfosfonátů je **ibandronát**. Léčba je indikována v případě postmenopauzální osteoporózy v oblasti axiálního skeletu, k prevenci vertebrálních zlomenin. Podávání je možné v dávce 150 mg jedenkrát měsíčně perorálně nebo 3 mg jedenkrát za tři měsíce intravenózně. Intravenózní podání je indikováno v případě kontraindikace nebo intolerance perorální léčby. Průkaz redukce rizika nové obratlové zlomeniny o 62 % byl získán na základě dat zjištěných v průběhu studie BONE. Tříleté studie BONE s ibandronátem se zúčastnilo 2 946 postmenopauzálních žen s osteoporózou s již prodělanou vertebrální (obratlovou) zlomeninou. Cílem studie bylo prokázat účinnost denního a intermitentního podávání ibandronátu na snížení rizika vertebrálních zlomenin. U denního podávání došlo ke snížení relativního rizika vertebrální zlomeniny o 62 % ($p = 0{,}0001$), u intermitentního režimu o 50 % ($p = 0{,}0006$). Ve studii MOBILE pak byla prokázána nadřazenost v účinnosti u schémat s delším intervalem mezi jednotlivými podáními léku. Ve studii DIVA pak byla potvrzena účinnost intravenozního podávání léku v delším časovém intervalu. Ve studii MOTION bylo provedeno přímé srovnání léčby ibandronátem a alendronátem. Byla prokázána noninferiorita ibandronátu ve srovnání s alendronátem. Bezpečnost podávání obou preparátů je shodná, při podávání ibandronátu se častěji vyskytují chřipce podobné příznaky. Výsledky studie VIBE prokázaly srovnatelné počty kyčelních a neobratlových zlomenin pro ibandronát s měsíčním užíváním a bisfosfonáty v týdenním intervalu užívání. Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu, u některých nemocných celoživotní podávání léku. Preparáty s delším intervalem podávání zvyšují také compliance k léčbě. U každého pacienta je nutné sledovat bezpečnost a účinnost léčby. Po vysazení risedronátu a ibandronátu se v souladu s rozdílnou vazbou na kostní minerál míra osteoresorpce zvyšuje rychleji než po ukončení léčby alendronátem (59–61).

Zatím nejnovějším preparátem ze třetí generace bisfosfonátů používaným k léčbě postmenopauzální osteoporózy je **zoledronát**. Zoledronát má ve skeletu nejsilnější vazbu na hydroxyapatit, je tedy jedním z nejúčinnějších bisfosfonátů. Mohutně inhibuje kostní resorpci a vede ke zvýšené apoptóze osteoklastů. Zolederonát blokuje mevalonátovou metabolickou cestu a zároveň ADP/ATP translokázu, což vede ke zvýšené apoptóze osteoklastů. Zoledronát 5 mg je možné podávat v 15minutové intravenózní infuzi jedenkrát ročně v případě postmenopauzální osteoporózy. Další skupinu pacientů, kterou lze nyní tímto preparátem léčit, jsou nemocní s GIOP(glukokortikoidy indukovanou osteoporózou), a to již od hodnot -1,5 SD v T skóre. Zároveň je tato léčba další alternativou v případech kontraindikace perorální léčby. Výsledky studie HORIZON PFT, tříleté, dvojitě zaslepené, randomizované studie, prokázaly signifikantní nárůst BMD po léčbě zoledronátem ve všech sledovaných oblastech. Zoledronát vede ke snížení rizika obratlových zlomenin o 70 %, ke snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle o 41%. Studie prokázala, že podávání zoledronátu vede po jednom roce léčby ke snížení rizika zlomenin obratlů, zlomenin v oblasti kyčle i ostatních nonvertebrálních zlomenin. Před podáním léku je nutné v období 2 týdny před podáním léku stanovit kalcemii a clearance kreatininu. Před první aplikací je vhodná kontrola stomatologem. Pacient musí být dostatečně suplemetován kalciem minim. 500 mg/den a před první dávkou je doporučen bolus vit. D 50 000 až 125 000 IU p.o. nebo i.m. Vhodné je také preventivní podání Paralenu ke zmírnění ev. flu like syndromu. Z nežádoucích účinků po podání zoledronátu byly vyjímečně pozorovány poruchy ledvinných funkcí a poškození sluchu. Též byly zachyceny akutní

reakce na podání léku v podobě chřipce podobných příznaků. V poslední době se často diskutuje riziko osteonekrózy čelisti a atypických fraktur femuru (62–64).

Bisfosfonáty jsou v současné době lékem první volby postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy mužů i GIOP.

Stroncium ranelát

Ve své třídě disponuje stroncium ranelát dosud pravděpodobně největším množstvím dat získaných na základech medicíny založené na důkazech (65, 66).

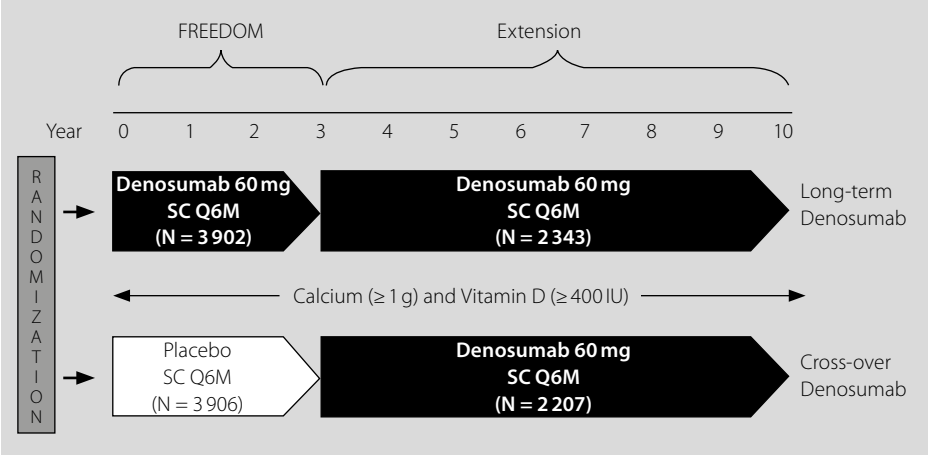
V registračních studiích SOTI (70) a TROPOS (71) prokázalo stroncium ranelát v dávce 2 g/den snížení rizika vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin včetně zlomeniny krčku femuru a také nárůst hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) u žen s postmenopauzální osteoporózou po 3 letech podávání. V plánované délce studií (5 let) i v prodloužení těchto studií (8 a 10 let) byla potvrzena pokračující účinnost na snížení rizika fraktur po 5, 8 i 10 letech užívání (69). Na základě studií u mužů s osteoporózou, u nichž vedlo podávání stroncium ranelátu ke zvýšení BMD a snížení rizika zlomenin (70, 71), bylo stroncium ranelát v roce 2012 schváleno i v této indikaci léčby mužské osteoporózy. V letošním roce se výrobce rozhodl ukončit výrobu.

Denosumab

Kostra je živá tkáň, která v průběhu celého života podléhá obměně. Remodelace, která zahrnuje kostní resorpci a novotvorbu, tak umožňuje adaptaci skeletu na aktuální potřeby organismu a zároveň sanuje vzniklá mikropoškození. Kostní remodelace probíhá jak na endokortikálním, tak na trabekulárním kostním povrchu a také intrakortikálně.

Pro zdárný průběh remodelace kosti je nutná vzájemná interakce mezi osteoklasty a osteoblasty. Tato komunikace v mikroprostředí kosti probíhá pomocí tří molekul z rodiny TNF alfa ligandů a receptorů. Jsou to: ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kapaB. (RANKL), jeho receptor RANK a OPG (osteoprotgerin). RANKL je klíčovým faktorem diferenciace, aktivace a přežívání osteoklastů. Je produkován osteoblasty a T lymfocyty (72). Osteoprotegerin je pak kompetitivním inhibitorem vazby RANKLu na RANK, tedy inhibitorem diferenciace a aktivace osteoklastů, tedy inhibitorem osteoresorpce. Vzájemný poměr RANKL a OPG v mikroprostředí kosti určuje převahu nebo deficit osteoresorpce vůči novotvorbě kosti (73–78).

Graf. 1. *Schéma studie*



Preparát denosumab je plně humánní monoklonální IgG2 protilátka proti ligandu receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Tento lék je prvním reprezentantem biologického léku v oblasti léčby osteoporózy, neboť je to protilátka proti členu superrodiny TNF alfa ligandů a receptorů.

Denosumab cíleně zasahuje do procesu kostní remodelace, a to ve smyslu útlumu resorpce kosti. Jeho použití je tedy nejefektivnější v případě vystupňované resorpce kosti, která není následována adekvátně zvýšenou novotvorbou. Je to zejména případ postmenopauzální osteoporózy.

FREEDOM: Účinnost denosumabu byla prokázána v mnoha studiích. Základní studií byla studie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months). Studie byla mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná. Bylo zařazeno 7 868 žen ve věku mezi 60 a 90 lety, jejichž hodnota kostní denzity (BMD) v T skóre byla nižší než -2,5 SD, ale nebyla nižší než -4,0 SD v oblasti bederní páteře a celkového femuru. Pacientky byly randomizovány do dvou skupin, jedné byl podáván Denosumab v dávce 60 mg s.c. každých 6 měsíců, druhé skupině bylo podáváno placebo. Všem pacientkám bylo denně podáváno kalcium 1 000 mg a vitamin D v dávce 400 nebo 800 IU v závislosti na vstupní hladině 25-hydroxyvitaminu D. Studie trvala 36 měsíců. Primárním cílem bylo sledování výskytu nových obratlových fraktur. Sekundárním cílem pak bylo sledování neobratlových zlomenin a zlomenin v oblasti kyčle (79).

Studie se zúčastnilo 7 868 postmenopauzálních žen, 3 933 ve skupině denosumabové a 3 935 ve skupině placebové. Asi 24 % žen mělo v začátku studie přítomnou zlomeninu obratle. Studii dokončilo 6 478 (82 %) pacientek, všechny injekce byly podány 5 979 (76 %) pacientkám.

Výskyt obratlových zlomenin byl 2,3 % (86 ze 3 702 subjektů) v denosumabové skupině a 7,2 % (264 ze 3 691 subjektů) v placebové skupině. To tedy znamená snížení rizika obratlové zlomeniny o 68 % ($p < 0{,}001$). Redukce rizika zlomeniny byla obdobná v každém roce trvání sledování. Obdobný pokles byl ve výskytu klinických obratlových zlomenin (69 %) a mnohočetných nových obratlových zlomenin (61 %). Léčba denosumabem vedla také k redukci neobratlových zlomenin o 20 % a redukci zlomenin v oblasti kyčle o 40 %.

Po 36 měsících podávání denosumabu došlo k navýšení hodnot BMD oproti placebu v oblasti bederní páteře o 9,2 % a o 6 % v oblasti celkového femuru. Byl dokumentován pokles hodnot markerů kostního obratu.

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu. Proto je průkaz dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti léčby donosumabem zcela nezbytný pro další klinické použití. Proto byla původní tříletá studie FREEDOM prodloužena o 7 let jako open-label studie, během které již byly všechny pacientky léčeny denosumabem.

Pacientkám, které ukončily základní 3 roky studie FREEDOM, byla nabídnuta možnost pokračování studie do celkové doby sledování 10 let.

Během extenze byly sledovány hodnoty markerů kostního obratu, a to u stejné subpopulace pacientek jako v úvodní studii, dále byly sledovány hodnoty kostní minerální denzity (BMD),

výskyt zlomenin a bezpečnost léčby obdobným způsobem jako v úvodní části. Pokles markerů kostního obratu byl u long-term skupiny setrvalý, u cross-over skupiny došlo záhy po podání denosumabu k jejich poklesu. Hodnota BMD u pacientek long term skupiny nadále narůstala, a to jak v oblasti bederní páteře, tak celkového femuru (80–85).

V extenzi studie FREEDOM pokračovalo dále 4 550 (77 %) pacientek (2 343 ve skupině long term, 2 207 ve skupině cross-over) (16).

Výsledky 10leté léčby denosumabem u postmenopauzálních žen s osteoporózou pak byly prezentovány na kongresu ASBMR v Seattlu v říjnu 2015. Primárním cílem bylo sledování bezpečnosti a snášenlivosti denosumabu po 10letech ve skupině od počátku léčené denosumabem a po 7 letech u cross-over skupiny. Sekundárním cílem bylo sledování změny markerů kostního obratu(BTM), BMD a výskyt nových obratlových a nonvertebrálních fraktur.

I po 10 letech je léčba denosumabem spojená se setrvalým snížením kostního obratu, kontinuálním nárůstem BMD bez terapeutického plateau a stálým snížením výskytu vertebrálních a nonvertebrálních fraktur včetně fraktury prox. femuru. Poměr benefit/riziko zůstává příznivý (86).

V extenzi studie FREEDOM byl také sledován Efekt 10leté léčby denosumabem na histologii a histomorfometrii kosti. Histologický nález prokázal normální architekturu kosti, lamelární strukturu i mineralizaci. Nebyl zachycen žádný patologický nález jako osteomalacie, plstnatá kost nebo fibróza dřeně. Histomorfometrický nález prokázal zachování trabekulární i kortikální struktury kosti. Antiresorpční účinek přetrvával po celou dobu sledování (87).

Denosumab představuje další alternativu léčby osteoporózy. Jeho podání vede ke snížení resorpce kosti, k nárůstu BMD cestou inhibice RANKLu. Denosumab podávaný 2× ročně podkožně vedl ke snížení rizika obratlových zlomenin, zlomenin v oblasti kyčle i neobratlových zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou (88).

ADAMO: Účinnost a bezpečnost léčby denosumabem u mužů s nízkou hodnotou BMD byla ověřena ve studii ADAMO. Jednalo se o studii fáze 3, celkového trvání 24 měsíců. Prvních 12 měsíců probíhalo zaslepeně a pacienti byli randomizováni do placebové skupiny nebo do skupiny léčené denosumabem. Druhých 12 měsíců již probíhala otevřená fáze, kdy byli léčeni všichni účastníci. Do otevřené fáze vstoupilo 228 mužů, studii dokončilo 219 pacientů. V průběhu otevřené fáze pokračoval nárůst BMD u long-term skupiny (2,2 % bederní páteř, 0,9 % total hip, 1,3 % femoral neck), který vedl k celkovému nárůstu za 24 měsíců od baseline o 8,0 %, 3,4 %, 3,4 % ($p < 0,01$). Cross-over skupina prokázala obdobný nárůst BMD po roce léčby jako long-term skupina po prvních 12 měsících léčby (89).

Efekt denosumabu na BMD a na remodelaci kosti je po ukončení léčby reverzibilní díky jeho mechanismu účinku, který nevede k zabudování do kostní matrix.

Denosumab je vhodný k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. Dále je vhodný k léčbě úbytku kostní hmoty vzniklé následkem hormonální ablace u mužů s rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšeno. Denosumab snižuje porozitu kortikální kosti více než bisfosfonáty. Aplikace probíha subkutánně v intervalu 6 měsíců, což zlepšuje compliance pacienta.

Anabolická léčba – deriváty parathormonu

Trvalé zvýšení hladiny parathormonu (PTH) vede ke zvýšenému odbourávání kosti, intermitentní podávání malých dávek však paradoxně vede ke zcela opačnému efektu, dochází k nárůstu počtu i činnosti osteoblastů a pozitivní bilanci na povrchu trámčité i kortikální kosti. V současné době máme v léčbě postmenopauzální osteoporózy k dispozici pouze jeden derivát PTH, a to, PTH-fragment 1-34. Deriváty parathormonu náležejí do skupiny osteoanabolických léků, které zvyšují množství kostní hmoty, zlepšují mikroarchitekturu kosti a snižují riziko obratlových i neobratlových zlomenin. Účinek teriparatidu na osteoblast je komplexní, zahrnuje stimulaci aktivních osteoblastů, aktivaci lining cells, diferenciaci osteoblastových prekurzorů, redukci apoptózy osteoblastů.

Denní injekční podávání teriparatidu zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru a zvyšuje celotělový bone mineral content (BMC). Nárůst BMD v oblasti bederní páteře nastává rychle, již po 3 měsících terapie a pokračuje po celou dobu podávání léku. Rychlý, na dávce závislý vzestup biochemických ukazatelů kostního obratu odpovídá anabolickému typu působení teriparatidu. Dochází k celkové aktivaci remodelace, rychlý a trvalý nárůst BMD během terapie ukazuje trvalý posun ve prospěch osteoformace.

Léčba teriparatidem je dobře tolerována. Hyperkalcemie 4–6 hodin po podání léku se projevila jen u malého počtu pacientů, byla přechodná a nedosahovala klinické významnosti. Dalšími nejčastějšími nežádoucími účinky byla nauzea a bolest hlavy.

Toto léčivo se aplikuje pomocí pera pro subkutánní podání, jedenkrát denně. Kontraindikací podání jsou hyperkalcemie, hyperkalciurie, urolithiáza. Léčba fragmenty PTH je v naší republice soustředěna do specializovaných osteocenter a je velmi přísně kontrolována, neboť je určena pro nejtěžší komplikované pacienty. Indikace této léčby podléhá vlastním indikačním kritériím. Teriparatid je registrován pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy, pro léčbu mužů s vysokým rizikem fraktur a pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Provedené klinické studie prokázaly redukci rizika jedné i více obratlových zlomenin o 65 % a 69 % a redukci rizika nonvertebrálních zlomenin 35 % a 40 % v závislosti na velikosti podané dávky. Tento efekt byl pozorován ještě dalších 18 měsíců po ukončení léčby. Byly také provedeny studie zkoumající vliv předchozí, současné a následné antiresorpční léčby na účinek léčby PTH. Lze shrnout, že nejlepších výsledků lze dosáhnout u pacientek, které neprodělali předchozí léčbu bisfosfonáty. Ani současné podávání PTH a antiresorpční léčby bisfosfonáty nepřináší pozitivní výsledky. Ideální možností se jeví 18–24 měsíců trvající léčba deriváty PTH, na kterou lze navázat antiresorpční terapií, která pomáhá udržet nabyté množství kostní hmoty (90, 91).

V loňském roce byly publikovány výsledky ExFOS studie – Extended Forsteo Observational Study, Langhdal: jednalo se o evropskou prospektivní observační studii vyhodnocující výsledky počtu zlomenin, bolesti zad, kvalitu života a kompliance pacientů s osteoporózou léčených Forsteem po dobu 24 měsíců s minimálně 18měsíční follow-up fází po ukončení léčby. Do této studie bylo zařazeno 1 611 pacientů. Výsledky ukázaly signifikantní snížení incidence klinických fraktur, signifikantní snížení

bolesti zad a signifikantní zlepšení kvality života pacientů (92).

Léčba (snad blízké) budoucnosti

Romosozumab

Romosozumab je monoklonální protilátka vážící sclerostin, což má za následek nárůst kostní formace a útlum kostní resorpce. Účinnost tohoto preparátu byla ověřena ve studii Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME), do které bylo zařazeno 7 180 postmenopauzálních žen s T-skóre v oblasti total hip nebo femoral neck v rozmezí -2,5 až -3,5 SD. V průběhu prvních 12 měsíců byl pacientkám podáván romosozumab v dávce 210 mg s.c. měsíčně nebo placebo. V průběhu dalších 12 měsíců pak byly obě skupiny převedeny na léčbu denosumabem v dávce 60 mg s.c. jedenkrát za 6 měsíců. Sledován byl výskyt nových obratlových zlomenin v měsíci 12 a 24, dále výskyt nových klinických zlomenin a nevertebrálních zlomenin.

Po 12 měsících se vyskytla v romosozumabové skupině nová obratlová zlomenina u 16 z 3 321 pacientek (0,5 %) ve srovnání s 59 z 3 322 pacientek (1,8 %) v placebové skupině. Došlo tedy ke snížení rizika o 73 % v romosozumabové skupině; p menší než 0,001. Klinické zlomeniny nastaly u 58 z 3 589 pacientek (1,6 %) v romosozumabové skupině a u 90 z 3 591 pacientek (2,5 %) v placebové skupině, tedy snížení rizika o 36%; p rovno 0,008. Nonvertebrální zlomeniny nastaly u 56 z 3 589 pacientek (1,6 %) v romosozumabové skupině a u 75 z 3 591 pacientek (2,1 %) v placebové skupině; p rovno 0,10. V měsíci 24, po 12 měsících následné léčby denosumabem v obou skupinách byl výskyt vertebrálních zlomenin v původně romosozumabové skupině o 75 % nižší; p méně než 0,001. Nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi oběma skupinami. V romosozumabové skupině došlo k jedné atypické fraktuře femuru a k 2 případům osteonekrózy čelisti (93).

Abaloparatid

Abaloparatid je selektivní aktivátor receptoru parathormonu typ 1. Účinnost a bezpečnost léčby osteoporózy u postmenopazálních žen tímto novým anabolickým preparátem v dávce 80 ug denně s.c. byla ověřena ve studii The Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints (ACTIVE). Jednalo se o dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii fáze 3, probíhající ve 28 centrech 10 států. Do studie mohly být zařazeny postmenopauzální ženy nad 65 let s hodnotou kostní minerální denzity BMD T-skóre v rozmezí -2,5 až -5,0 SD v oblasti bederní páteře nebo krčku femuru a radiologicky prokázanou přítomností minimálně 2 lehkých nemo jedné středně závažné obratlové zlomeniny, anebo nízkozátěžovou nevertebrální zlomeninou v průběhu posledních 5 let. Pokud nebyla přítomnost fraktur, bylo zařazení možné při hodnotách T-skóre v rozmezí -3,0 až -5,0 SD. Pacientky byly randomizovány do skupiny placebové (n 821), abaloparatidové (n 824) nebo teriparatidové (n 818). Léčba trvala 18 měsíců. Sledován byl výskyt obratlových fraktur ve skupině abaloparatidové oproti placebovým skupinám. Dále byly sledovány změny BMD a čas do první nonvertebrální fraktury. Výskyt hyperkalcemie byl sledován v rámci bezpečnosti léčby.

Ze 2 463 žen (průměrný věk 69 let) dokončilo sledování 1 901. Výskyt nových morfometrických obratlových zlomenin byl nižší u aktivně léčených skupin oproti placebu, výskyt nonvertebrálních fraktur byl nižší v abaloparatidové skupině. Zde byl také vyšší nárůst BMD (p méně než 0,001). Výskyt hyperkalcemie byl ve skupině abaoparatidové nižší oproti skupině teriparatidové (94).

Závěr

Léčba osteoporózy musí vycházet z hodnocení individuálního rizika fraktur konkrétního jednotlivce. Vždy je nutno zvážit stupeň úbytku kostní hmoty (BMD), věk, přítomnost zlomenin v anamnéze, BMI, míru osteoresorpce a osteoformace, event. příčiny sekundární osteoporózy. Základem prevence a léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen je dostatečný denní příjem vápníku 1,5 g v kombinaci s vitaminem D 800 IU denně. V současné době jsou nejrozšířenější skupinou léků v terapii osteoporózy bisfosfonáty. Možnost parenterálního podání bisfosfonátů výrazně zvýšila dostupnost léčby i pro pacienty kontraindikované k perorální léčbě. Lékem druhé volby je denosumab. Pro pacienty v nejvyšším riziku fraktur je velkou nadějí léčba deriváty parathormonu.

LITERATURA

1. Blahoš J. Léčba osteoporózy. Postgrad Med CZ 2002.
2. Eastell R, Watts NB, Kelly JS. Osteoporosis: consider the outcomes. Medscape: CME circle. Available at: www.medscape.com. 2001.
3. Papapoulos SE. Pharmacologic management of osteoporosis; methodological issues, and resluts of intervention studies. Medscape: Women's health treatment updates. Available at: www.medscape.com. 2001
4. Štěpán J. Otazníky kolem osteoporózy. Medica Revue 2001; (2).
5. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev 1985; 7: 178–208.
6. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, et al. Spinal osteoporosis in men. Bone Miner 1989; 5: 547–557.
7. Seeman E, Melton LJ, Ofallon WM, et al. Risk factors for spinal osteoporosis in men. Am J Med 1983; 75: 977–983.
8. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Osteoporos Int 1999; 11: 153–157.
9. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporosis Int 2005; 16(3): 229–238.
10. Keen R. Osteoporosis: strategies for preventiv and management. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(1): 109–122.
11. Delmas PD, Fraser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? Bull World Health Organ 1999; 77(5): 416–422.
12. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific rewiew. JAMA. 2002; 288: 1889–1897. Erratum in: JAMA. 2002; 288: 2825.
13. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med. 2006; 119: S25–31.
14. Roux C, Gernero P, Thoma T, et al. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2005; 72: 26–31.
15. 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.
16. Shuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: Rotterdam study. Bone. 2004; 34: 195–202. Erratum in: Bone. 2006; 38: 603.
17. Masaki H, Miki T. (Biochemical markers of bone in steroid (glucocorticoid)-induced osteoporosis (GIOP)). Clin Calcium. 2006; 16: 1823–1832.
18. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. Mol Diagn Ther. 2008; 12: 157–170.
19. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding thein value in clinical trials and clinical practice. Osteoporos Int. 2009; 20: 843–851.
20. Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Use of bone turnover markers in the real Word: are w ethere yet? Bone Miner Res. 2009; 24: 386–388.
21. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. J Bone Miner Res. 1997; 12: 1083–1091.
22. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications inthe management of osteoporosis. Clin Biochem Rev. 2006; 27: 123–138.
23. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early ganges in biochemici markers of bone formativ predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2005; 20: 962–970.

24. Dawson-Hughes B, et al. Effect of calcium and vitamin D suplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. A. Engl. J. Med. 337, 670–676.
25. Vitamin D. JCEM, 2008; 93: 3927–3935.
26. Adachi JD, Ioannidis G: Calcium and vitamin D therapy in corticosteroid-induced bone loss: What is the evidence? Calcif Tissue Int 1999; 65: 332–336.
27. Lund B, Andersen RB, Friis T, Hjorth L, Jorgensen FS, Norman AW, Sorensen OH: Effect of 1-alpha-hydroxy vitamin D3 and 1,25-dihydroxy vitamin D3 on intestine and bone in glucocorticoid-treated patients. Clin Endocrinol 1977; 7: 177s–181s.
28. Ringe JD: Active vitamin D metabolites in glucocorticoid--induced osteoporosis. Calcif Tissue hit 1997; 60: 124–127.
29. Tsurukami H, Nakamura T, Suzukil K, Sato K, Higuchi1 Y, Nishii Y: A novel synthetic vitamin D analogue, 2ß-(3-hydroxypropoxy) 1,25-dihydroxyvitamin D3 (ED-71), increases bone mass by stimulating the bone formation in normal and ovariectomized rats. Calcif Tissue Int 1994; 54: 142–149.
30. Shiraishi A, Takeda S, Masaki T, et al: Alfacalcidol inhibits bone resorption and stiulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: Distinct actions from estrogen. J Bone Miner Res 2000; 15: 770–779.
31. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1984; 27: 1336–1343.
32. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P,Kempler S, Nguyen T, Pocockn N, Eisman J: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. N Engl J Med 1995; 328: 1747–1752.
33. Neuhaus R, Lohmann R, Platz KP, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation. Transplant Proc 1995; 27: 1226–1227.
34. Sambrook P, Marshall G, Henderson K, Keogh A, Macdonald P, Spratt P. Effect of calcitriol in the prevention of bone loss after cardiac or lung transplantation. J Bone Miner Res 1997; 12(Suppl. 1): S400.
35. Graf H, tummvoll HK, Kovarik J, Bergmann H: Aktive Vitamin-D-Metabolite in der Therapie der Cortisonosteoporose. Wiener Klin Wschr 1980; 92: 776–777.
36. Braun JJ, Birkenhager-Frenkel DH, Rietveld AH, Juttmann JR, Visser TJ, Birkenhager JC: Influence of lalpha-(OH) D3 administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment; A double blind controlled study. Clin Endocrinol 1983; 18: 265–273.
37. Saadtop, Bohr.HH: Alfacalcidol in prednisone treatment – A contolled study of effect on bone mineral content in lumbar spine, femoral neck and shaft. Calcif Tissue Int 1986; 39 (Suppl.): A58.
38. Verstraeten A, Dequrki J, Nijs J, Geusens P: Prevention of postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis patients. A two-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1989; 7: 351–358.
39. Y Am Ada H: Long-term effect of lalpha-hydroxy vitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid- induced osteoporosis. Nippon Naibunpi gakkai zasshi 1989; 65: 603–614.
40. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequerker J, Van de Werf F,Vanhaecke J: Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. Transplantation 1996; 61: 1495–1499.
41. Lakatos P, Kiss L, Horvath C, Takacs I, Foldes J, Bossanyi A: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alphycalcidol. Lege artis medicinae 1996; 6: 624–629.
42. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W,Wouters M, Guilevi L, Menkes CJ, Nielsen K: Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 9: 75–81.
43. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Doporučení SÚKL týkající se bezpečnosti HRT: negativní poměr rizika a přínosu pro prevenci osteoporózy ja první volby užití.
44. Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. Farmakoterapie 2005; 5: 485–493.
45. Bayer M. Kalcitonin. Léčiva a.s., 2001.
46. Vyskočil V. Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých. Osteologický bulletin 2004; 9(1): 6–10.
47. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanism of action. Endocrine Reviews 1998; 19: 80–100.
48. Delmas PD. Bisphosphonates in the treatment of bone disease. NEJM 1996; 335: 1836.
49. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997: 32–38, 39–57, 58–63, 69–85, 117–144, 112–116.
50. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res 2005; 20: 177–184.
51. Štěpán J. Účinnost antiresorpční léčbypostmenopauzální osteoporózy. Vnitrni Lek 2007; 53: 293–299.
52. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strenght by increasing the mean degree of minelizationof bone tissue in osteoporotic women. Bone 2000; 27: 687–694.
53. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphophonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. Bone 2001; 28: 524–531.
54. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three year longitudinal study. Calcif Tissue Int 2003; 73: 133–139.
55. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1044–1052.
56. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: result of a 1- year study.Rheumatol Int 2006; 26: 427–431)
57. Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, et al. Long term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsystudies with micro-computed tomography. Bone 2006; 39: 345–352.
58. Stepan J, Burckhardt P, Hana V, et al. The effect of three--month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelters syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. 2003; Bone 33: 589–596 .
59. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. The effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner res 2004; 19(8): 1241–1249.
60. Stepan J, Burckhardt P, Hana V, et al. The effect of three--month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelters syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. 2003; Bone 33: 589–596 .
61. Vyskočil V. Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých. Osteologický bulletin 2004; 9(1): 6–10.
62. Lindsay R, Saag K, Kriegman A, et al. A single zoledronic acid 5 mg infusion is preferred over weekly 70 mg oral alendronate in a clinical trial of post-menopausal women with osteoporosis/osteopenia. Osteoporosis Int 2006; 17(Suppl. 1): S43–44.
63. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, et al. A zoledronic acid 5 mg produces more rapid reduction in bone resorption markers compared to weekly70 mg oral alendronate in post-menopausal women with osteoporosis/osteopenia. Osteoporosis Int 2006; 17(Suppl. 1): S44.
64. Red IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in post-menopasal women with low bone mineral density. NEJM 2002; 346: 653–661.
65. European Medicines Agency. Assessment report – periodic safety update report (EPAR – Protelos-H-C-560-PSU31).
66. Reginster JY. Cardiac concerns associated with strontium ranelate. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13: 1209–1213.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 592–601.
71. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. Arzneimittelforschung 2010; 60: 267–272.
72. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3540–3545.
73. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein invelved in the regulativ of bone density. Cell 1997; 89: 309–319.
74. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of novel cytosine from human fibroblasts that specifically inhibic osteoclastogenesis. Biochem. Biophys. Res.Commun. 1997; 234: 137–143.
75. Fata JE, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. Cell 2000; 103: 41–50.
76. Nakagawa N, et al. 1998. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in
77. Williamson E, Bilsborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell fiction by receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. J. Immunol. 2002; 169: 3606–3612.
78. Gonzalez-Suarez E, et al. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formativ in cultured epithelial acini. Mol. Cell Biol. 2007; 27: 1442–1454.
79. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nev- itt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137–1148.
80. Stein CM, Ray WA. The ethics of placebo in studies with fracture end points in osteoporosis. N Engl J Med. 2010; 363: 1367–1370.
81. Rosen CJ, Khosla S. Placebo-controlled trials in osteoporosis–proceeding with caution. N Engl J Med. 2010; 363: 1365–1367.
82. Endocrinologie and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Minutes. 2002. Accessed on May 23, 2011 at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder02.htm#EndocrinologicMetabolicDrugs.
83. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004; 350: 1189–1199.
84. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Extension. J Bone Miner Res. 2012; 27(3): 694–701.
85. Roux C, Lippuner K, Bone HG, et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 7 Years: Clinical Fracture Results From The First 4 Years of The FREEDOM Extension. Ann Rheum Dis 2013; 72(Suppls3): 137.
86. 7letá extenze studie FREEDOM. HG Bone, ML Brandi, JP Brow et al. ASBMR; Seattle, WA; October 12, 2015; #LB-1157
87. 10letá extenze studie FREEDOM. Dempster D, et al. ASBMR; Atlanta, GA, USA; September 16–19, 2016, LB-1163
88. Cummings SR, San Martin J, McClung MR. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756–765.

89. Langhdahl BL, Teglbjaern CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(4): 1335–1342. Doi:10.1210/jc.2014-4079. Epub2015 Jan 21.
90. Neer RM, Arnaud 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; 3644: 1434–1441.
91. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [Human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18(1): 9–17.
92. Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou CL, et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). Calcif Tissue Int. 2016; 99(3): 259–271. doi: 10.1007/s00223-016-0143-5. Epub 2016 Apr 30.
93. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl Med 2016; 375: 1532–1543.
94. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 316(7): 722–733.