

Posuzování účinnosti terapie osteoporózy

J. ŠTĚPÁN

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika, 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Štěpán J.: **Posuzování účinnosti terapie osteoporózy**

Při hodnocení účinnosti léčby osteoporózy lze doporučit zástupné ukazatele rizika zlomenin užívané v klinických studiích, tj. denzitu kostního minerálu (BMD) měřenou dvouenergií absorpciometrií a hodnocení stupně remodelace kosti pomocí biochemických markerů. Je výhodné užívat metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí ten aspekt kvality kosti, který se při léčbě mění nejprůkazněji a nejlépe vypovídá o mechanismu účinku léku. Lze tak identifikovat ty pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (anebo ji vůbec neužívají). Hodnocení markerů kostní remodelace upřesňuje informaci, kterou poskytuje BMD. Výpověď vyšetření o změnách stavu skeletu je třeba hodnotit se znalostí nepřesností těchto vyšetření.

Klíčová slova: kostní minerál, kostní markery, monitorování, kvalita kosti

SUMMARY

Štěpán J.: **Assessment of the efficacy of osteoporosis treatment**

To assess the efficacy of treatment of osteoporosis, it is recommended to employ surrogates for fracture risk, such as measurement of bone mineral density (BMD) using dual energy X-ray absorptiometry and assessment of bone remodelling using biochemical markers. It is advantageous to employ techniques aimed at quantitative assessment of specific aspects of bone quality that respond to the treatment most significantly and best reflect the mechanisms of drug action. This would enable to identify patients who do not respond or adhere to the treatment. The information provided by BMD may be further specified using biochemical markers. The least significant change enables appropriate clinical interpretation of the measurements.

Keywords: bone mineral, bone markers, monitoring, bone quality

Osteologický bulletin 2010;15(2):75–79

Adresa: prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: stepan@revma.cz

Došlo do redakce: 22. 3. 2010

Přijato k tisku: 13. 5. 2010

Úvod

Osteoporóza je chronickým onemocněním a její terapie vyžaduje dlouhodobé užívání léků doporučeným způsobem. Monitorování léčby osteoporózy v častějších intervalech je odmítáno, protože zvyšuje náklady na léčbu [1,2]. Přesto je u každého pacienta nutné ověřit, že užívá lék doporučeným postupem a že lék má u něj očekávaný účinek. Jen tak lze včas upozornit na nutnost úpravy léčby. Individuální ověření účinnosti léčby potřebují lékař i plátce zdravotní péče a informování pacienta o výsledcích podporuje jeho setrvání na dlouhodobé terapii [3].

Od léčby osteoporózy se očekává snížení rizika zlomeniny. To je primárním kritériem účinnosti terapie ve všech randomizovaných a kontrolovaných klinických studiích. V klinické praxi u jednotlivých mocných však lze jen ověřit, že užívaný lék snižuje riziko zlomeniny obdobně, jako tomu bylo v příslušné klinické studii, na jejímž základě byla terapie doporučena. K tomu se užívá výpověď zástupných ukazatelů (surrogates), které byly v klinické studii daného léku v registrované dávce posuzovány současně s incidencí zlomenin. Zpravidla to jsou buď změny denzity kostního minerálu (BMD) v bederní páteři, proximálním femoru, případně v distálním předloktí, nebo koncentrace různých biochemických markerů kostní remodelace v séru nebo v mo-

či. Nepřímým ukazatelem snížení rizika zlomeniny (očekávaným efektem terapie) je v případě antiosteoporotického léku snížení kostní remodelace provázené udržením nebo zvýšením BMD, u osteoanabolického léku se očekává významné zvýšení BMD navozené zvýšením remodelace kosti, kdy zvýšení markeru novotvorby kosti (např. syntézy kolagenu typu I) převažuje nad markerem osteoresorpce (např. degradace kolagenu typu I). Při hodnocení účinnosti antiosteoporotické léčby tedy BMD i biochemické markery remodelace kosti nepřímo vypovídají o aktivitě kostních buněk a o různých aspektech kvality kosti (množství minerálu, tvrdost, elasticita nebo mikroarchitektura kosti, složení kostní hmoty) a nepřímo také o riziku zlomeniny, které je se změnami kvality kosti spojeno [4–6]. Různé léky ovlivňují kvalitu kosti a riziko zlomeniny rozdílnými mechanismy. K hodnocení účinnosti léčby je proto vhodné použít metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí právě ten aspekt kvality kosti, který se v dané fázi léčby mění nejprůkazněji. Přitom je nutné vědět, co je průkazným poklesem BMD a co je očekávanou změnou markeru. Toto rozhodování vychází jednak ze znalosti mechanismu účinku léku, jednak z kontroly kvality výsledků měření zvoleného nástroje pro hodnocení účinnosti léčby. Je důležité zdůraznit, že zajištění kvality výsledků závisí nejenom na měření kontrolních materiálů

(fantomů pro densitometrii, kontrolních vzorů séra) a na následném statistickém zpracování dat, ale také na biologické variabilitě měřeného ukazatele (např. polohování pacienta při densitometrii).

BMD jako nástroj hodnocení účinků léčby na skelet

Osteodenzitometrické stanovení obsahu minerálu v plošné jednotce kosti (bone mineral density, BMD) je kritériem osteodenzitometrické diagnózy osteoporózy [7]. U neléčených žen po menopauze vysvětluje BMD až 75 % variability mechanické odolnosti proximálního femoru [8], a každý pokles BMD o 1 T skóre vypovídá o zhruba zdvojnásobení rizika zlomeniny [9]. Vztah mezi BMD a rizikem zlomeniny před léčbou je však jiný než vztah mezi BMD a změnou rizika zlomeniny při léčbě. Při antiresorpční terapii osteoporózy se zvýšením BMD vysvětluje jen malé, byť předpověditelné procento (4–30 %) pozorovaného snížení rizika zlomenin obratlů [10,11]. Zvýšení BMD však nelze ani ve velkém souboru nemocných použít k predikci snížení rizika neobratlových zlomenin [12].

Dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (DXA) měří místa s největší odpovědí na léčbu a má potřebnou reprodukovatelnost [10]. K opakovanému měření je výhodné používat vždy téhož osteodenzitometru, u kterého se dlouhodobě pokud možno nemění hardware ani software. DXA bederní páteře je preferovaným místem pro ověřování změn BMD u žen po menopauze (dobrá reprodukovatelnost, poměrně nejrychlejší odpověď na léčbu a tedy dlouhodobě nejlepší senzitivita). Po šedesátém roce věku, kdy měření BMD v páteři ovlivňují degenerativní a hyperostotické změny, je "zlatým standardem" pro opakované měření krčků femuru nebo celkový proximální femur [13]. Distální třetina radiu (kortikální kost) je preferovaným místem pro hodnocení změn BMD při hyperparatyreóze. Ostatní místa (trochanter, celé tělo) se pro ověřování účinků léčby u dospělých osob užívají jen výjimečně.

Významnost změny BMD, zjištěné u dané pacientky po zvoleném časovém období závisí na reprodukovatelnosti

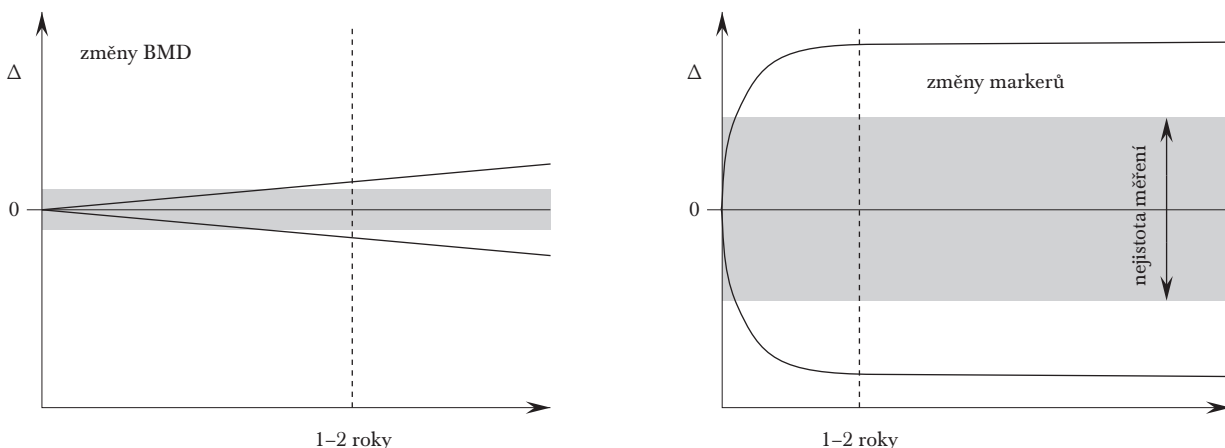
měření (precision), zvoleném intervalu spolehlivosti (zpravidla 95%), na stupni změny BMD a konečně také na počtu měření v daném časovém intervalu. Aby bylo možné hodnotit změnu BMD za určitý časový interval jako statisticky významnou (tj., zda je zjištěná změna BMD nebo markeru skutečná nebo náhodná), je nutné znát nejistotu měření užitého přístroje (nejmenší významná změna pro 95 % hladinu spolehlivosti, Least Significant Change, LSC, označovaná též jako kritická diference, RCV) v g/cm². LSC se stanoví na základě dvou měření BMD v daném místě skeletu u 30 pacientů, případně tří měření u 15 pacientů (www.iscd.org). Po každém měření je třeba pacienta znovu uložit a polohovat. LSC platí pro hodnocenou oblast skeletu, pro daný přístroj a pro daného operátora [14]. Při opakovaném měření BMD musejí být umístění a velikost oblasti zájmu (ROI) stejné při základním a následném měření obdobně, bez nového artefaktu. Interpretace získaných výsledků má respektovat klinické nálezy [15]. Pokud se během léčby BMD (g/cm²) zvýší anebo poklesne o méně, než kolik činí LSC, považuje se léčba za účinnou. BMD se však při léčbě mění pomalu a jen o několik procent (graf 1, vlevo). BMD je tedy dobře reprodukovatelným, ale do značné míry statickým ukazatelem množství kostní hmoty před zahájením léčby a stupně sekundární mineralizace kosti během antiresorpční léčby.

Biochemické markery kostní remodelace jako nástroj hodnocení účinků léčby na skelet

Biochemické markery mají jinou výpovědní hodnotu než zobrazovací metody. Markery se považují za ukazatele počtu remodelačních jednotek v kosti a vypovídají proto o rychlosti celotělového úbytku kostní hmoty lépe, než měření změn BMD, mikroarchitektury kosti nebo dynamických histomorfometrických parametrů ve specifických místech skeletu, která se liší zastoupením trámčité a kortikální kostní hmoty s rozdílným metabolickým obrátem. Markery však nevypovídají o množství kostního minerálu nebo kostní hmoty a nelze jich použít pro diagnostiku osteoporózy.

Graf 1

BMD se při léčbě mění pomalu a změny jsou při antiresorpční léčbě malé a průkazně přesahují oblast nejistoty měření až po 1–2 letech. Biochemické markery kostní remodelace se mění rychle a průkazně přesahují oblast nejistoty měření již po 3–6 měsících. Rozsah oblasti nejistoty měření (šedě) je však při měření BMD pomocí DXA řádově nižší než při měření biochemického markeru.



Markery totiž vypovídají o celotělové úrovni resorpce a novotvorby kosti nezávisle na příčinách jejího aktuálního stavu (diagnóze, metabolickém nebo nádorovém onemocnění, prodělané zlomenině).

Rozdíly mezi dvěma po sobě jdoucími měřeními markeru je třeba hodnotit se znalostí ověřené nejistoty měření (nejmenší významná změna pro 95% hladinu spolehlivosti, Least Significant Change, LSC, nebo kritická diference, RCV), stanovené pro danou laboratoř, podobně jako to bylo

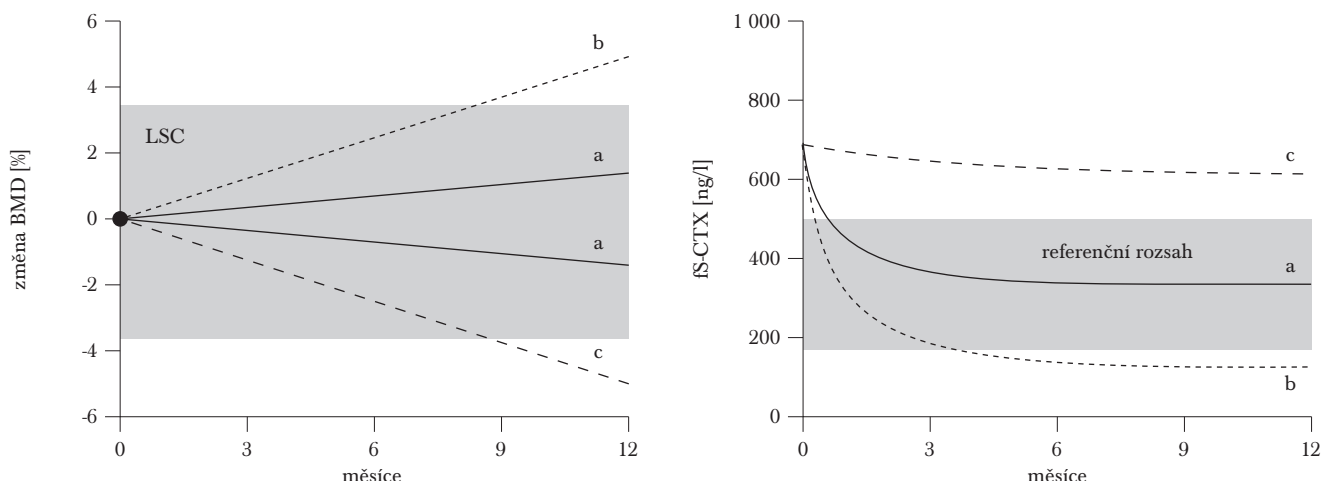
uvedeno pro BMD. Variabilita a rychlost změn v čase při léčbě jsou však odlišné pro BMD a pro markery (graf 1). Po zahájení antiresorpční nebo osteoanabolické léčby jsou rychlost změn kostní remodelace a nárůst BMD rozdílné a není proto možné na základě vyšetření biochemických markerů v séru nebo v moči u jednotlivých nemocných s potřebnou přesností předpovědět rychlost úbytku kostní hmoty v páteři a v kyčli [16,17]. Cílem ověřování efektu léčby ostatně není predikovat změny BMD, ale nepřímou

Graf 2

Kritéria úspěšnosti antiresorpční léčby jednotlivých nemocných s osteoporózou.

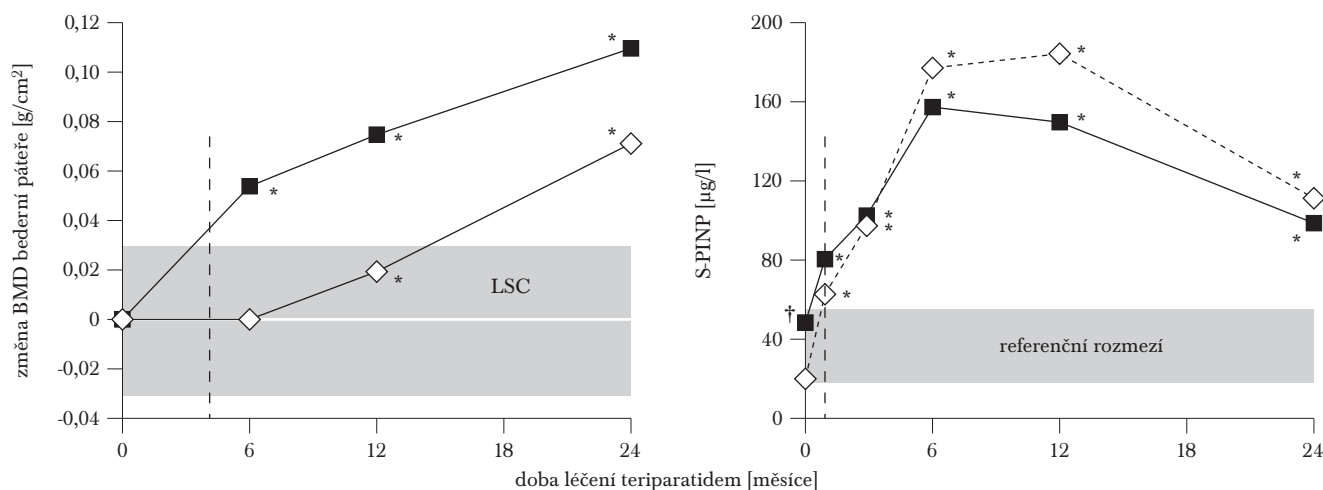
Vlevo: Hodnocení podle % změny BMD; a) změna (zvýšení nebo pokles) BMD v rozmezí nepřesnosti měření BMD v daném úseku skeletu (least significant change, LSC) prokazuje, že léčba zabránila významné změně, resp. významnému poklesu BMD; b) zvýšení BMD nad horní mez LSC je průkazem zvýšení obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu; c) snížení BMD pod dolní mez LSC je průkazem dalšího poklesu obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu a je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.

Vpravo: Hodnocení podle absolutní změny biochemického markeru osteoresorpce; a) úprava markeru do oblasti referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje očekávaný a dlouhodobě žádoucí efekt léčby na resorpci kosti; b) snížení markeru pod dolní hranici referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje účinek léčby na osteoklastickou osteoresorpci, ale svědčí pro nadměrné snížení remodelace kosti, jehož dlouhodobý účinek na kvalitu kosti není ověřen; c) přetrvávání zvýšených koncentrací markeru je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.



Graf 3

Změny BMD bederní páteře (vlevo) a markeru novotvorby kosti S-PINP (vpravo) u žen s postmenopauzální osteoporózou. Plně: ženy dříve neléčené, přerušované: ženy dříve léčené alendronátem po dobu 5 let. Podle [30].



posoudit výpověď změn BMD nebo markerů o efektu léčby na snížení rizika zlomenin.

U neléčených žen s postmenopauzální osteoporózou je zvýšení biochemických markerů osteoresorpce nad horní mez premenopauzálního rozmezí jejich hodnot validovaným a na BMD nezávislým faktorem rizika zlomenin [5,6]. Markery jsou významnými faktory při odhadu individuálního absolutního rizika zlomeniny obratlů i neobratlových zlomenin, nezávislými na BMD nebo na dříve prodělané zlomenině. Při glukokortikoidy indukované osteoporóze je naopak snížení biochemických markerů novotvorby kostní hmoty výrazem nedostatečné funkce osteoblastů a zhoršené kvality kosti, opět nezávisle na BMD.

U žen s postmenopauzální osteoporózou léčených antiresorpčními léky predikuje pokles koncentrace markeru osteoresorpce snížení rizika obratlových i neobratlových fraktur [18–22]. Při léčbě risedronátem (v porovnání s kontrolní skupinou) vysvětlovalo snížení markeru osteoresorpce (S-CTX) po 3–6 měsících 66% snížení rizika zlomenin obratlů během dalších 3 let léčby. V této studii se ukázalo jako optimální snížení markeru osteoresorpce do dolní třetiny referenčního rozmezí markeru u žen před menopauzou, a větší snížení markeru už nebylo asociováno s dalším poklesem rizika obratlové zlomeniny [22].

Jedním z aspektů, ztěžujících širší využití markerů v klinické praxi, byla složitá interpretace kritické difference (LSC) pro jednotlivé markery [23]. Další studie však potvrdily, že klinickou interpretaci markerů lze zjednodušit porovnáním jejich koncentrací s referenčním rozmezím koncentrací markeru u žen před menopauzou ve věku 30–40 let, tedy ve věku, kdy je kostní hmota stabilní (*graf 2, vpravo*). Samozřejmým požadavkem je, aby pracoviště znalo referenční hodnoty markeru u premenopauzálních žen v dané populaci, ověřené ve vlastní laboratoři. Znamená to vyšetřit koncentrace markeru u nejméně 140 zdravých žen ve věku 30–45 let, které mají normální BMD, pravidelný cyklus, přiměřenou fyzickou aktivitu a doporučený příjem vápníku a vitamínu D [23]. Takto zjištěné referenční hodnoty se mohou lišit od hodnot uváděných výrobcem kitů. U žen v České republice byly publikovány referenční hodnoty (průměr a rozmezí ± 2 SD) stanovené elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou (Elesys 1010, Roche, NSR) pro sérové koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I, 267 (156–458) ng/l a osteokalcinu, 20,6 (11,6–36,4) μ g/l, pro sérové koncentrace propeptidu prokolagenu I stanovené radioimunoanalýzou (PINP, Orion Diagnostica, Finsko), 33,0 (19,3–56,4) μ g/l [24].

Praktické využití BMD a kostních markerů při hodnocení účinnosti antiosteoporotické léčby

U jednotlivých nemocných nelze ani ze změny BMD, ani ze změny biochemického markeru s jistotou usoudit, že v dalších letech nedojde ke zlomenině. Cílem měření BMD (opakovaného zpravidla po 1–2 letech) a měření biochemických markerů během léčby (zpravidla po 6 nebo 12 měsících) je identifikace pacientek, u kterých se marker při léčbě nemění tak, jako ve velké klinické studii u žen, které na léčbu odpovídaly snížením rizika zlomenin. Pokud se lék neužívá doporučeným způsobem nebo se nedostává do oběhu v dostatečné koncentraci (např. malabsorpce) anebo po-

kud skelet na lék nereaguje (např. down-regulace receptorů), BMD průkazně klesá a marker remodelace kosti se očekávaným způsobem a průkazně nemění. Výjimkou je léčba stroncium ranelátem, která nenavozuje použitelné změny markerů a kde zvýšení BMD je podmíněno akumulací stroncia ve skeletu [25,26].

Při antiresorpční terapii vysokoobratové osteoporózy lze z průkazného poklesu BMD nebo nedostatečného snížení markeru (koncentrace zůstávají nad horním limitem referenčního rozmezí) usoudit, že u dané pacientky je účinnost zvoleného léku nižší, než by bylo možné očekávat podle výsledků klinické studie s tímto lékem. Pacientka tedy buď lék neužívá předepsaným způsobem, nebo se efekt léku dostatečně neuplatňuje, nebo nebyla správná původní diagnóza a nebylo užito kauzální léčby. Takovéto zjištění není důvodem k přerušení léčby a vyžaduje potvrzení. Pokud se současně prokazatelně zhoršila BMD a marker i při kontrolním vyšetření zůstává nezměněn, je vhodné zjistit důvody pro malý efekt léčby, upravit dávku nebo podmínky podávání léku, přehodnotit indikaci léku, případně diagnózu [27].

Ani po 3 letech užívání antiresorpčních léků není osteoporóza vyléčena a většina nemocných má stále vysoké absolutní riziko zlomeniny. Samotná kostní hmota se mírně zvyšuje jen v prvním roce léčby, kdy se při zpomalené remodelaci zaplňují již dříve vytvořené resorpční kavity (remodelační prostor). Tím se zlepší mechanická odolnost kosti více, než by odpovídalo zvýšení BMD. Pokud antiresorpční léčba pokračuje a je trvale snižena aktivační frekvence, pokračuje sekundární mineralizace neremodelované kosti a zpomaluje se zhoršování mikroarchitektury kosti podmíněné stárnutím [28]. Riziko zlomenin se však s věkem zvyšuje i u žen s normální remodelací, protože s věkem klesá novotvorba kostní hmoty a kostní trámce se ztenčují [5,29]. Zatímco BMD se zvyšuje tím více, čím více je utlumena remodelace kosti, zlepšení elasticity kosti předpokládá pravidelnou obnovu organické kostní matrix, případně převahu novotvorby kosti nad osteoresorpce. Stanovení koncentrace markeru kostní novotvorby umožňuje při antiresorpční terapii identifikovat pacientky s nadměrně utlumenou funkcí osteoblastů a upravit dávkování léku tak, aby markery resorpce a novotvorby kostní hmoty byly v mezích referenčního rozmezí. Další možností je přivedení pacientky na antiresorpční lék, který upravuje remodelaci do referenčních mezí [24].

Při osteoanabolické terapii osteoporózy má měření BMD a kostních markerů rovněž za cíl potvrdit, že laboratorní odpověď na léčbu je obdobná jako ve velké klinické studii u žen, které na léčbu odpovídaly snížením rizika zlomenin. Osteoanabolická léčba navozuje zvýšení kostní hmoty v důsledku převahy novotvorby kosti nad osteoresorpce, které lze vyšetřením kostních markerů u daného pacienta dokumentovat. Průkazné zvýšení markeru novotvorby kosti (S-PINP nebo osteokalcinu) se zjišťuje dříve, než se průkazně zvýší BMD. Vzhledem k nákladnosti intermitentní léčby parathormonem je žádoucí co nejdříve identifikovat nemocné s nedostatečnou compliance. Proto bylo doporučeno měřit na začátku a po 3 měsících léčby koncentraci PINP v séru a pokud se koncentrace markeru nezvýší o 10 μ g/l, přehodnotit způsob aplikace léku, skladování léku, adherenci a zdravotní problémy pacientky [17]. Praktický význam má

posuzování změn markerů kostní remodelace také u žen, které před zahájením osteoanabolické léčby teriparatidem dlouho užívaly alendronát. Zatímco u dříve neléčených žen se BMD v bederní páteři průkazně zvýšila již po 6 měsících, u žen dříve léčených alendronátem se průměrná hodnota BMD průkazně nezvýšila ani po roce osteoanabolické léčby (graf 3). I u pacientek dříve léčených alendronátem se však marker novotvorby průkazně zvýšil již po prvním měsíci léčby. Efekt nákladné léčby tedy nebyl nízkým nárůstem BMD v prvním roce zpochybněn [30].

Závěr

V klinické praxi lze na základě výsledků řady velkých klinických studií užít pro ověření účinnosti léčby u jednotlivých nemocných osteoporózou dvou zástupných ukazatelů snížení rizika zlomenin (surrogates) – hodnocení změny BMD a vhodného biochemického markeru kostní remodelace. U léčených žen vysvětlují změny BMD 4–30 % a biochemické markery až 66 % variability snížení rizika zlomenin. BMD je základem diagnostiky osteoporózy podle kritérií WHO, jeho měření je dobře reprodukovatelné a má malou intraindividuální variabilitu. BMD se však při léčbě mění pomalu a jeho změny jsou při antiresorpční léčbě malé. Variabilita měření markerů je sice až řádově větší než u BMD, markery jsou ale dynamickým ukazatelem stavu skeletu a jejich změny při antiresorpční léčbě jsou větší a rychlejší (měsíce) než změny BMD (roky).

Časné změny biochemických markerů remodelace kosti jsou asociovány s dlouhodobými změnami BMD a snížením rizika zlomenin. Nelze však zatím vyloučit, že změny obou těchto nástrojů mohou být specifické jen pro určité skupiny léků nebo jen pro určité typy fraktur. Klinickou výpověď těchto nástrojů je třeba hodnotit se znalostí nejistoty jejich měření (LSC) a se znalostí referenčních hodnot markeru na daném pracovišti. Za významnou lze považovat jen změnu měřeného parametru větší, než je nejistota měření. Hodnoty BMD a markeru je vhodné stanovit před zahájením léčby, po 6 měsících ověřit změnu markeru a po roce také změnu BMD. Při antiresorpční léčbě by se BMD neměla průkazně snižovat a koncentrace markeru by se měla upravit do referenčního rozmezí. Při intermitentní léčbě parathormonem by se měla koncentrace PINP v séru průkazně zvýšit již během prvního měsíce. Současným hodnocením BMD a markeru osteoresorpce lze objektivněji, než pouze sledováním BMD, identifikovat pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (anebo ji vůbec neužívají) a pacientky, u nichž je zvýšené riziko nadměrného útlumu remodelace kosti léčbou. Hodnocení léčby opakovaným měřením BMD a případně vhodného markeru ujistí lékaře i pacientku, že lék má očekávané účinky, a zlepšuje tak adherenci k léčbě.

Literatura

- Compston JE. Do we need to monitor anti-osteoporosis treatment anyway? *Calcif Tissue Int* 2003;72(4):328.
- Blake GM, Fogelman I. The role of bone density measurements in the evaluation of new treatments for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002;8(21):1885–1905.
- Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1296–1304.
- Cauley JA, Lui LY, Genant HK et al. Risk factors for severity and type of the hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009;24(5):943–955.
- Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):386–393.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1526–1536.
- WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organisation; 1994.
- Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER et al. Effects of loading rate on strength of the proximal femur. *Calcif Tissue Int* 1994;55(1):53–58.
- Kanis JA. Assessing the risk of vertebral osteoporosis. *Singapore Med J* 2002;43(2):100–105.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288(15):1889–1897.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–1452.
- Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004;34(4):599–604.
- Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(3):192–202.
- Bonnick SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M et al. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001;4(2):105–110.
- Gluer CC, Jergas M, Hans D. Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 1997;27(3):229–247.
- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2762–2767.
- Eastell R, Klege JH, Chen P et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):61–66.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1586–1592.
- Bauer DC, Black DM, Garnero P et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1250–1258.
- Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(11):922–930.
- Sarkar S, Reginster J-Y, Crans GG et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):394–401.
- Eastell R, Hannon RA, Garnero P et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate: review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(11):1656–1660.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S2–17.
- Michalská D, Štěpán JJ, Basson BR et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):870–877.
- Bruyere O, Collette J, Rizzoli R et al. Relationship between 3-month changes in biochemical markers of bone remodelling and changes in bone mineral density and fracture incidence in patients treated with strontium ranelate for 3 years. *Osteoporos Int* 2009;21(6):1031–1036.
- Barenholdt O, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of long-term treatment with strontium ranelate on bone strontium content. *Bone* 2009;45(2):200–206.
- Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta* 2003;336(1–2):49–55.
- Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004;34(4):736–746.
- Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM et al. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res* 1988;3(2):133–144.
- Štěpán JJ, Burr DB, Li J et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010, DOI 10.1007/s00198-009-1168-7.