

Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy

Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015

J. ROSA, F. ŠENK, V. PALIČKA

SPOLUPRACOVALI: J. BLAHOŠ, M. BAYER, P. BROULÍK, P. HORÁK, P. KASALICKÝ,
I. KUČEROVÁ, V. KUBA, Š. KUTÍLEK, R. PIKNER, V. VYSKOČIL

1 Definice osteoporózy

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, charakterizované sníženým množstvím kostní hmoty a její porušenou mikroarchitektonikou. Jejím klinickým důsledkem je zvýšená náchylnost ke zlomeninám [1]. O těžké osteoporóze se hovoří u pacientů, u nichž se onemocnění manifestovalo zlomeninou, k níž došlo neadekvátně malým úrazovým dějem, nebo dokonce atraumaticky.

Světová zdravotnická organizace (SZO) v roce 1994 formulovala pracovní definici postmenopauzální osteoporózy, kterou se rozumí pokles denzity kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD) v oblasti bederní páteře a/nebo proximálního konce kosti stehenní (oblast celkového proximálního femuru nebo krčku femuru) o $-2,5$ směrodatné odchylky a více ve srovnání s průměrnou hodnotou zdravých žen ve věkovém rozmezí 20–29 let. Tento referenční systém se označuje jako T-skóre [2]. Ze jmenovaných oblastí zájmu je nejlépe prostudovanou oblast krčku femuru, která vykazuje nejstabilnější gradienty rizika zlomeniny [3]. Doporučované referenční hodnoty BMD krčku femuru jsou odvozeny z databáze **NHANES III** [4]. Aplikaci této definice na populaci postmenopauzálních žen doporučuje i aktuální stanovisko **International Osteoporosis Foundation (IOF), National Osteoporosis Foundation a International Society for Clinical Densitometry (ISCD)** [1,5,6].

Uplatnění definice osteoporózy podle T-skóre předpokládá vyloučení jiných skeletálních chorob, spojených s poklesem kostní hmoty a/nebo mineralizace skeletu.

Klinický význam osteoporózy spočívá ve skutečnosti, že osteoporóza představuje významný rizikový faktor zlomeniny. Vedle nízké hodnoty BMD ke zvýšenému riziku zlomeniny přispívají poruchy mikroarchitektoniky kostní tkáně [7] a extraskeletální rizikové faktory.

1. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. A report of a WHO Study Group. *WHO Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467–475.
4. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468–489.

5. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527–536.
6. <http://www.iscd.org/official-positions/6th-iscd-position-development-conference-adult/> 10.8.2015.
7. Consensus conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.

2 Výskyt osteoporózy

Počet žen starších 50 let, jež vyhovují definici osteoporózy, se v České republice (ČR) v roce 2010 odhadoval na 426 000 [1], což je v souladu s výsledky starší epidemiologické studie [2]. Pro zlomeninu proximálního konce kosti stehenní, zahrnující zlomeniny krčku femuru, pertrochanterické a subtrochanterické zlomeniny (MKN-10 kódy S72.0, S72.1, S72.2), bylo v roce 2014 v ČR hospitalizováno 15 498 žen ve věku nad 50 let [3]. Podle modelu aplikovaného IOF by do roku 2025 měla incidence zlomenin v ČR narůst o 29 % [1]. V souladu s vývojem v západním světě [3] však v letech 2010–2014 incidence zlomenin proximálního femuru v ČR stagnovala [4].

1. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in the Czech Republic. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:35–42.
2. Štěpán J, Záhora R, Poláková L, Křenková J, Mašatová A. Prevalence osteoporózy v České republice. *Čas Lék Čes* 1998;137:237–239.
3. Ústav zdravotních informací a statistiky, 7. 9. 2015, osobní sdělení.
4. Ghada Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El Hajj Fuleihan G. Secular trends in hip fractures worldwide: opposing trends east versus west. *J Bone Miner Res* 2014;29:1745–1755.

3 Klinické projevy osteoporózy

Osteoporóza sama o sobě není spojena se subjektivními obtížemi ani klinickými projevy [1]. Těmi jsou především zlomeniny. Protože při působení velkého násilí se láme i zdravá, biomechanicky plně kompetentní kost, klasifikace zlomeniny jako osteoporotické předpokládá zhodnocení působící síly, která vedla ke zlomenině. Jako osteoporotickou lze označit zlomeninu kterékoliv části skeletu (s výjimkou kostí lebky a drobných kostí rukou a nohou), k níž dojde následkem působení neadekvátně malého násilí, jež by u zdra-

vé kosti ke zlomenině nevedlo, nebo dokonce bez úrazového děje.

Osteoporotické zlomeniny jsou spojeny s významným snížením kvality života [2], především v prvním roce po zlomenině. Vedle akutní bolesti mohou zlomeniny obratlových těl i nevertebrální zlomeniny vést k funkčnímu omezení, vertebrální zlomeniny mohou být příčinou chronických bolestí, refluxních obtíží a snížení vitální kapacity plic [3]. Vertebrální i nevertebrální osteoporotické zlomeniny jsou, především v následujícím roce, spojeny se zvýšenou mortalitou [4,5].

1. Wilson S, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2012;23:2749–2768.
2. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2006;17:637–650.
3. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA et al. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 2009;20:853–868.
4. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998; 8:291–297.
5. Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ et al. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24:1689–1696.

4 Riziko zlomeniny

4.1 Měřitelné parametry kostní hmoty

Jak je uvedeno výše, stávající (byť ve světě již ne monopolně uplatňovaná) definice osteoporózy je založena na jednorázovém stanovení **denzity kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)**, zjištěné metodou dvouenergie rentgenové kostní denzitometrie (Dual Energy X-Ray absorptiometry, DXA). Jde o planární metodiku, stanovující množství kostního minerálu v plošné projekci analyzovaného úseku skeletu (g/cm^2). Tato definice byla akceptována, protože absorpciometrické metodiky prokazovaly 1,5–8,1násobný vzestup rizika zlomeniny při poklesu o jednu směrodatnou odchylku, v závislosti na místě měření a typu zlomeniny [1], nejčastěji v rozmezí 1,5–3,8 [2]. Pozdější metaanalýza prospektivních kohortových studií zahrnujících mj. 29 082 žen prokázala, že u žen ve věku 65 let představuje každé snížení BMD krčku femuru o 1 směrodatnou odchylku 2,88násobný nárůst rizika zlomeniny proximálního femuru. Efekt poklesu BMD byl závislý na věku s významně strmějším gradientem u mladších postmenopauzálních žen ve srovnání s osmdesátnicemi (absolutní riziko zlomeniny s věkem samozřejmě výrazně narůstá). Gradient rizika jakékoli zlomeniny a osteoporotické zlomeniny podle BMD krčku femuru byl méně významný. U žen ve věku 65 let je relativní riziko 1,38 pro pokles o každou směrodatnou odchylku, přičemž na rozdíl od rizika zlomeniny proximálního femuru gradient rizika s věkem narůstá [3]. Hodnota T-skóre $-2,5$ SD je ve vztahu k riziku zlomeniny dostatečně specifická, ale relativně málo senzitivní. V absolutních číslech dojde k většině osteoporotických zlomenin u jedinců s hodnotami BMD vyššími než uvedená hranice [1,4]. Narůstající vliv dalších rizikových faktorů, především rizikových faktorů pádu, způsobuje, že u osob nad 75–80 let relativní hodnota BMD jako prediktoru osteoporotických zlomenin klesá [3,5,6]. Při rozhodování o terapeutické in-

tervenci je vhodné přihlížet na straně jedné k přítomnosti dalších klinických rizikových faktorů zlomeniny, na straně druhé k předpokládané délce života.

Pokles denzity kostního minerálu při sériovém denzitometrickém vyšetření bývá interpretován jako nezávislý rizikový faktor zlomenin [7,8].

Speciální software DXA přístrojů umožňuje z denzitometrického scanu bederní páteře derivovat tzv. **Trabecular Bone Score (TBS)**, číselný index prostorové nehomogenity trámčité kosti obratlových těl, jež má vztah k mikrostruktuře trabecularis [9]. TBS je na BMD nezávislým rizikovým faktorem zlomenin obratlových těl, proximálního konce kosti stehenní a hlavních osteoporotických zlomenin [10]. Změna TBS při léčbě je menší než změna BMD a její vztah k riziku zlomeniny není tč. znám [11].

3D denzitometrické parametry zjištěné vyšetřením **kvantitativní počítačovou tomografií (QCT, pQCT, HR-QCT a HR-pQCT)** predikují riziko zlomenin, nicméně absence standardizovaných referenčních dat omezuje jejich užití na experimentální účely. Výjimkou je gradient BMD kalkulovaný z 2D QCT projekcí v oblasti proximálního femuru (krček femuru i celkový proximální femur), který je obdobný jako při DXA vyšetření [12].

Se změnou hodnot **parametrů kvantitativního ultrazvuku** (širokopásmový útlum ultrazvuku a rychlost průchodu ultrazvuku kostí) kontinuálně narůstá riziko zlomeniny (relativní riziko 1,4–2,6 se změnou o 1 směrodatnou odchylku dle typu parametru a predikované zlomeniny) [13].

Význam stanovení **markerů kostní remodelace** spočívá především ve stanovení rizika zlomeniny a monitoringu efektu léčby, dále v predikci poklesu kostní hmoty, predikci efektu léčby, identifikace sekundární osteoporózy a zlepšení adherence pacientů. Výrazně zvýšené hodnoty markerů kostní remodelace u postmenopauzálních žen představují nezávislý rizikový faktor zlomenin [14–18]. Zapojení markerů kostní remodelace jako rizikového faktoru do kalkulatorů rizika zlomeniny brání vedle chybějící standardizace i nedostatečně prozkoumané interakce s dalšími rizikovými faktory zlomenin. Markery kostní remodelace obecně výrazně a rychle reagují na zahájenou antiresorpční i osteoanabolickou léčbu a jejich pokles, resp. vzestup pozitivně koreluje se snížením rizika zlomenin při léčbě všemi užívanými antiresorpčními, resp. osteoanabolickými preparáty [19–23].

Dostupnost různých markerů kostní remodelace (v řadě případů lze jeden a tentýž marker stanovit různými metodami), jejich výrazná biologická variabilita [24], mezilaboratorní variabilita i v případě použití stejných metod stanovení identického analytu [25] a rozptýlenost dat získaných různými markery na různých populacích pacientů ztěžují interpretaci výsledků měření markerů kostního obratu. Stanovisko společné pracovní skupiny **IOF a International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IOF-IFCC)** však doporučuje používání jednoho typu markeru kostní resorpce (sérový C-terminální telopeptid kolagenu typu I, s-CTX) a jednoho markeru kostní novotvorby (sérový N-terminální propeptid prokolagenu typu I, s-PINP) jako referenčních analytů v klinických i observačních studiích. Cílem **IOF-IFCC** aktivity je nashromáždění dalších informací, jež by společně se standardizací měření těchto

nejnadějnějších analytů sloužily jako podklad jejich užití v rutinní klinické praxi [26]. K aktivitě *IOF-IFCC* se přihlásila vlastním **Bone Turnover Marker projektem i severoamerická National Bone Health Alliance** [27].

4.2 Neovlivitelné rizikové faktory

Riziko osteoporotických zlomenin narůstá s **věkem**. Incidence zlomenin **proximálního femuru** u žen v České republice narůstá exponenciálně po 70. roce věku [28]. Incidence zlomenin **obratlových těl** a skupiny **hlavních osteoporotických zlomenin** (*major osteoporotic fractures*, tj. klinických zlomenin obratlů, zlomenin proximálního femuru, paže a předloktí) se s každou dekádou věku zdvojnásobí [29,30]. Věk představuje rizikový faktor zlomenin nezávislý na BMD a dalších klinických rizikových faktorech. Pravděpodobně jej podmiňují z biomechanického hlediska nevýhodná makroarchitektura kostní tkáně a klesající kvalita organické složky kostní hmoty.

Z evropské studie **EPOS** vyplynulo, že **ženy** mají více než dvojnásobné riziko zlomeniny obratlového těla ve srovnání s muži [31]. Incidence zlomenin proximálního femuru v jednotlivých věkových kategoriích je v ČR u žen ve srovnání s muži zhruba 1,5násobná [28]. Rozdíl v incidenci je patrně určen rozdílem průměrných absolutních hodnot BMD, neboť po adjustaci na absolutní hodnotu BMD se riziko zlomenin jeví obdobně u žen i mužů.

Anamnéza zlomeniny proximálního femuru jednoho z **rodíčů** geneticky podmiňuje zvýšení rizika jakékoli fraktury (relativní riziko 1,5), vč. zlomeniny proximálního femuru (relativní riziko 2,0) [32,33].

Prodělaná osteoporotická zlomenina představuje zvýšené riziko další osteoporotické zlomeniny bez ohledu na věk pacienta. Vzhledem ke zvýšené mortalitě žen s prevalentní osteoporotickou zlomeninou prediktivní hodnota předchozí osteoporotické zlomeniny klesá s věkem [34].

Prodělaná zlomenina obratlového těla je silným nezávislým rizikovým faktorem, jehož relativní význam narůstá s počtem zlomenin obratlových těl a jejich tíží. Zlomenina obratlového těla 1. stupně dle Genanta (snížení výšky obratlového těla o 20–25 %) představuje významné zvýšení rizika další radiografické zlomeniny obratlového těla (relativní riziko 2,17), klinické zlomeniny obratlového těla (relativní riziko 2,5) a jakékoli klinické zlomeniny (relativní riziko 1,24) [35]. Více než 2 zlomeniny obratlového těla 1. stupně nebo 1 a více zlomenin obratlového těla 2. nebo 3. stupně (snížení výšky obratlového těla o 25–40 %, resp. více než o 40 %) dle Genanta je spojeno s 2–10násobným nárůstem rizika dalších osteoporotických zlomenin.

Prodělaná nevertebrální zlomenina po 50. roce věku (s výjimkou zlomeniny hlezna, drobných kostí rukou a nohou a zlomenin lebky) je nezávislým rizikovým faktorem další osteoporotické zlomeniny, jejíž riziko zvyšuje zhruba 1,9násobně. Riziko zlomeniny je nejvyšší v prvním roce po zlomenině. Jedna z prodělaných hlavních osteoporotických zlomenin (viz výše) představuje zvýšení rizika osteoporotických zlomenin dlouhodobě [3].

Prodělaná zlomenina proximálního femuru na základě důsledků funkčního omezení, zvýšeného rizika pádu, zvýšené morbidita a přítomné osteoporózy [37] výrazně zvyšuje riziko další osteoporotické fraktury vč. druhostranné zlo-

meniny proximálního femuru. Desetileté riziko kontralaterální zlomeniny proximálního femuru u žen, které přežily následky první zlomeniny, je 35 % [38].

Anamnéza opakovaných pádů (více než jeden v předchozích 12 měsících) nezávisle na věku, BMD i anamnéze zlomenin, zvyšuje riziko jakékoli zlomeniny zhruba dvojnásobně [33,39,40].

U postmenopauzálních žen je hodnota **hsCRP** slabým, na BMD nezávislým, rizikovým faktorem nevertebrálních zlomenin [41].

4.3 Ovlivnitelné rizikové faktory

Nízká hodnota Body Mass Indexu (BMI < 20) je, především vlivem související nízké hodnoty BMD [42], faktorem, který zdvojnásobuje riziko zlomeniny proximálního femuru [43], nevertebrálních zlomenin [44] i zlomenin obratlových těl [45].

Významné **snížení mobility** (spjaté s neschopností vykonávat domácí práce nebo neschopností ujít vzdálenost sta metrů) představuje mírné zvýšení rizika osteoporotické zlomeniny (relativní riziko 1,5–2,0) [46,47].

Abusus nikotinu i chronická obstrukční plicní nemoc jsou mírnými rizikovými faktory zlomenin obratlových těl, proximálního femuru i periferních fraktur jako celku [48–51]. Vztahy mezi nikotinismem, obstrukční plicní nemocí a podílem příp. užívaných inhalačních kortikosteroidů nejsou dostatečně prostudovány.

Sérové hladiny kalcidiolu (25-hydroxykalciferolu) nižší než 50 nmol/l (20 ng/ml) zvyšují riziko zlomeniny proximálního femuru [52,53] a nevertebrálních fraktur [54]. Deficit vitamínu D se jako rizikový faktor zlomenin uplatňuje patrně v součinnosti s vyšším rizikem pádů, které podmiňuje [55]. Denní příjem vápníku nižší než 500 mg je spojen se zvýšeným rizikem zlomenin [56–58].

Hyponatrémie je spojena se zdvojnásobením rizika zlomeniny proximálního femuru a incidentních zlomenin obratlových těl, a to nezávisle na BMD. Hyponatrémie je u starých lidí patrně markerem špatného zdravotního stavu, poukazujícího na zvýšené riziko určitých poruch (vedle zvýšeného rizika zlomeniny i zhoršení kognitivních funkcí, poruch chůze a pádů) [59,60].

4.4 Onemocnění spjatá se zvýšeným rizikem zlomenin

Hyperkortisolismus, a to jak manifestní Cushingův syndrom, tak subklinická forma je – částečně v závislosti na poklesu BMD – silným nezávislým rizikovým faktorem zlomenin, především částí skeletu bohatých trámčitou kostí [61,62]. Pravděpodobná je reverzibilita rizika zlomeniny po odstranění příčiny hyperkortisolismu [63].

Primární hyperparatyreóza je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin obratlových těl a některých nevertebrálních zlomenin (relativní riziko 1,5–3) [64,65]. Chirurgické řešení primární hyperparatyreózy bývá spjaté se vzestupem BMD a poklesem rizika zlomenin [66,67].

Hypopituitarismus s deficitem růstového hormonu je u dospělých žen spjat s 2–3násobným rizikem zlomeniny, které je při účinné léčbě alespoň částečně reverzibilní [68].

Manifestovaná **hypertyreóza** je velmi silným rizikovým faktorem zlomenin obratlů i periferních zlomenin [69].

S významným zvýšením rizika zlomeniny (relativní riziko 3–4) je spjata i subklinická hypotyreóza [70].

Pacienti s **diabetes mellitus 1. typu** jsou ve vysokém riziku zlomeniny proximálního femuru (relativní riziko 3–6) i zlomeniny obratlového těla (relativní riziko 2–3) [71,72]. Přestože není spojen s poklesem BMD, představuje **diabetes mellitus 2. typu** mírné zvýšení rizika zlomeniny proximálního femuru [72].

Přítomnost **revmatoidní artritidy** je sama o sobě mírným nezávislým rizikovým faktorem osteoporotických zlomenin (relativní riziko 1,4), vč. zlomeniny proximálního femuru (relativní riziko 1,7) [73–75]. Pacienti s revmatoidní artritidou (a dalšími periferními zánětlivými artropatiemi) ve skutečnosti bývají ve vysokém riziku zlomenin, neboť u nich dochází ke kombinaci s dalšími silnými rizikovými faktory, především sníženou BMD a užíváním glukokortikoidů.

U postmenopauzálních žen vzácné **axiální spondartritidy**, vč. ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova choroba) jsou spojeny s mírným zvýšením rizika zlomenin, včetně zlomenin obratlových těl [76–78].

Celiakální sprue je, prostřednictvím snížení BMD a zhoršené kostní mikroarchitektury, spojena s mírným zvýšením rizika osteoporotických zlomenin [79,80].

Anamnéza **operačního zákroku na žaludku** (resekce typu Billroth II a gastrektomie) je relativně silným rizikovým faktorem zlomenin, též však úplně závislým na hodnotě BMD [81].

Monoklonální gamapatie podmiňuje mírné zvýšení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin, částečně vysvětlitelné sníženou hodnotou BMD [82].

Mnohočetný myelom je spjat s výrazným zvýšením rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin; většinu z nich ovšem představují patologické zlomeniny. Riziko osteoporotických zlomenin je z velké části podmíněno užíváním kortikosteroidů [83].

Anamnéza **maligního onemocnění** představuje zvýšené riziko všech typů osteoporotických zlomenin, a to po dobu až 5 let i po případném úspěšném vyléčení [84–86].

4.5 Léčiva podmiňující zvýšené riziko zlomenin

Zhodnocení relativní významnosti užívání **glukokortikoidů** jako nezávislého rizikového faktoru zlomenin je většinou komplikováno vlivem základního onemocnění (zánětlivé artropatie) nebo jeho důsledky (sníženou imobilitou u roztroušené mozkomíšní sklerózy, bronchiálního astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci i zánětlivých artropatií). Dle rozsáhlé britské výzkumné databáze praktických lékařů riziko zlomenin zvyšují již nízké dávky glukokortikoidů, přičemž riziko zlomeniny narůstá s vyšší denní dávkou glukokortikoidů (zlomeniny obratlových těl: relativní riziko 1,55 pro dávky do 2,5 mg/den, 2,59 pro rozmezí dávek 2,5–7,5 mg/den, 5,18 pro dávky vyšší než 7,5 mg/den; nevertebrální zlomeniny: relativní riziko 1,17 pro dávky do 2,5 mg/den, 1,36 pro rozmezí dávek 2,5–7,5 mg/den, 1,64 pro dávky vyšší než 7,5 mg/den; zlomeniny proximálního femuru: relativní riziko 0,99 pro dávky do 2,5 mg/den, 1,77 pro rozmezí dávek 2,5–7,5 mg/den, 2,27 pro dávky vyšší než 7,5 mg/den [87]. Detailnější studie prokazují vliv jak aktuální (tj. denní), tak kumulativní dávky glukokortikoidů [88]. K mírnému zvýšení rizika zlomeniny vede i aplikace

inhalačních glukokortikoidů ve vyšších dávkách [89]. Pravděpodobný je určitý stupeň reverzibility rizika zlomeniny po přerušení aplikace glukokortikoidů [90].

Aplikace **inhibitorů aromatázy** je mírným rizikovým faktorem zlomenin, do značné míry patrně podmíněným interakcí s dalšími rizikovými faktory, vč. snížené BMD [91].

Zařazení **thiazolidindionů** (glitazonů) do léčby diabetes mellitus je spjata se zvýšením rizika zlomenin na dvojnásobek [92].

Užívání **benzodiazepinů** je spjata s mírným a reverzibilním zvýšením rizika zlomeniny [93,94]. Totéž platí i pro aplikaci antidepresiv [95].

Dlouhodobé užívání **inhibitorů protonové pumpy** neznámým mechanismem mírně (relativní riziko 1,1–1,9) zvyšuje riziko zlomenin [96].

Na tomto místě uvádíme užívání **antiepileptik**, jež – především ve svých starších formách – jsou středně silným rizikovým faktorem zlomenin. Jde o rizikový faktor nezávislý na BMD, ale interakce s dalšími rizikovými faktory, především četností a tíží epileptických paroxysmů, by měla uvažování tohoto rizikového faktoru omezit na pacienty s epilepsií [97].

Užívání **klíčových diuretik** [98,99] je spjata s mírným zvýšením rizika zlomeniny. Naproti tomu thiazidová diuretika snižují renální exkreci vápníku a riziko zlomenin buď neovlivňují, nebo mírně snižují [100].

Zvýšené riziko zlomenin při dlouhodobé léčbě warfariem, pozorované v některých studiích [101,102], není prokazováno konzistentně [103].

I přes negativní vliv heparinu na BMD [104] nebylo při jeho užívání jednoznačně prokázáno zvýšení rizika zlomenin.

4.6 Odhad individuálního rizika zlomeniny

Zlomenina je multifaktoriální děj, podmíněný kombinací výše uvedených rizikových faktorů a rizikových faktorů pádu. O zohlednění různé váhy jednotlivých rizikových faktorů se pokouší několik kalkulátorů rizika zlomeniny, z nichž celosvětově nejrozšířenějším je **FRAX**. FRAX byl vyvinut pracovní skupinou WHO na základě zadaných validizovaných klinických rizikových faktorů s volitelným zapojením hodnoty BMD krčku femuru, jež činí výstup kalkulátoru o něco přesnějším [105]. Výstupem kalkulátoru je procentuální vyjádření desetiletého rizika zlomeniny jednak proximálního konce kosti stehenní, jednak některé z hlavních osteoporotických zlomenin. Ke kalkulaci jsou využita epidemiologická data z národních registrů – incidence fraktur proximálního femuru, příp. hlavních osteoporotických zlomenin. Uplatnění a vzájemná interakce jednotlivých rizikových faktorů se řídí zákonitostmi odvozenými z 12 široce založených nadnárodních prospektivních epidemiologických studií. Z klinických rizikových faktorů kalkulátor FRAX obsahuje pouze ty, které byly ve zmíněných epidemiologických studiích systematicky analyzovány. Některé z významných rizikových faktorů zlomenin tak nejsou zohledněny vůbec (riziko pádů), některé jsou pojaty kvalitativně (prevalentní osteoporotická zlomenina, užívání kortikosteroidů), přestože jejich efekt je výrazně závislý na počtu/tíži, resp. dávce. Kalkulátor FRAX také zohledňuje pouze BMD krčku femuru a podceňuje tedy v klinické pra-

xi častou situací nízké hodnoty BMD bederní páteře a normální hodnoty BMD krčku femuru. Kritika těchto nedostatků vedla autory kalkulátoru k vytvoření doplňků (efekt dávky kortikosteroidů, efekt velkého rozdílu mezi denzitou kostního minerálu bederní páteře a krčku femuru), které však prozatím nejsou inkorporovány přímo do kalkulátoru [106,107]. Případné zapojení rizika pádu do kalkulátoru FRAX je velmi žádoucí, protože používané rizikové faktory (věk, pohlaví) riziko pádu podchycují jen okrajově [108].

Unikátní charakteristikou kalkulátoru rizika zlomeniny FRAX je zapojení národních mortalitních dat, což zpřesňuje odhad rizika zlomeniny především ve vyšších věkových kategoriích.

Hlavní a původně zamýšlené klinické využití kalkulátoru FRAX spočívá v primárním zachytu pacientů v riziku zlomeniny. V klinické praxi ve Velké Británii se kalkulátor FRAX uplatňuje jako indikátor terapeutické intervence (vysoké riziko) denzitometrického vyšetření (střední riziko) nebo potvrzení nízkého rizika zlomeniny, které nevyžaduje další vyšetřování [109]. V USA je v současnosti možno zahájit léčbu osteoporózy postmenopauzálních žen na základě „tradičních“ doporučení (osteoporóza dle DXA kritérií a/nebo osteoporotická zlomenina), nebo u žen s osteopenií dle DXA, pokud dle FRAX desetiletá pravděpodobnost zlomeniny je vyšší než 3 % (zlomenina proximálního femuru), nebo vyšší než 20 % (hlavní osteoporotická zlomenina) [110].

Česká verze kalkulátoru je k dispozici na: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=cz>.

Kalkulátor rizika zlomeniny FRAX je průběžně aktualizován, v květnu 2015 např. proběhla inkorporace parametru Trabecular Bone Score, nezávislého na klinických rizikových faktorech a BMD krčku femuru [112].

- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. A report of a WHO Study Group. WHO Tech Rep Ser 1994;843:1–129.
- Melton LJ III. et al. Long-term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various sites. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl1):S136.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185–1194.
- Siris ES, Xa-Ting C, Abbot TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108–1112.
- Grigorie D, Socaliuc A, Johansson H, Kanis JA, McCloskey E. Incidence of hip fracture in Romania and the development of a Romanian FRAX model. *Calcif Tiss Int* 2013;92:429–436.
- Schott AM, Cormier C, Hans D et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998;8:247–254.
- Berger C, Langsetmo L, Joseph L et al. The CaMos Research Group. Association Between Change in Bone Mineral Density (BMD) and Fragility Fracture in Women and Men. *J Bone Miner Res* 2009;24:361–370.
- Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK et al. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø study. *Osteoporos Int* 2010;21:1503–1511.
- Barbara C Silva BC, Leslie WD, Resch H et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014;29:518–530.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011;26:2762–2769.
- Di Gregorio S, Del Rio L, Rodríguez-Tolra J et al. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone* 2015;75:138–143.
- <http://www.iscd.org/official-positions/6th-iscd-position-development-conference-adult/> 10.8.2015.
- Moayeri A, Adams JE, Adler RA et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012;23:143–153.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531–1538.
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risks of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996;5:487–488.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813–1819.
- Robbins JA, Schott AM, Garnero P et al. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005;16:149–154.
- Tamaki J, Iki M, Kadowaki E et al. JPOS Study Group. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2013;24:887–897.
- Reginster J-Y, Sarkar S, Zegels B et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004;34:344–351.
- 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.
- 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;19:1250–1258.
- Delmas PD, Munoz F, Black DM et al. The HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1544–1551.
- Tsujimoto M, Cen P, Miyauchi A, Sowa H, Kregg JH. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 2011;48:798–803.
- Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11:S30–44.
- Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001; 47:1443–1450.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391–420.
- National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012;22:2425–2433.
- Štěpán J, Vaculík J, Pavelka K et al. Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model. *Calcif Tissue Int* 2012;90:365–372.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581–589.
- Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716–724.
- The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2214–2221.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029–1037.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427.
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015;30:1747–1753.
- Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2014;25:235–241.
- Giangregorio L, Leslie W. For the Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for ten year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:1400–1405.
- Bours SP, van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Secondary osteoporosis and metabolic bone disease in patients 50 years and older with osteoporosis or with a recent clinical fracture: a clinical perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:430–439.
- Sobolev B, Sheehan KJ, Kuramoto L, Guy P. Risk of second hip fracture persists for years after initial trauma. *Bone* 2015;75:72–76.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78–85.
- Edwards MH, Jameson K, Denison H et al. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. *Bone* 2013;52:541–547.
- Dahl K, Ahmed LA, Joakimsen RM et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent risk factor for non-vertebral fractures in women and men: The Tromsø Study. *Bone* 2015;72:65–70.
- Johansson H, Kanis JA, Odén A et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223–233.
- Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. *J Aging Health* 2001;13:511–526.

44. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH et al. The Tromsø Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:436–442.
45. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD et al. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19–26.
46. Pluijm S, Koes B, de Laet C et al. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res* 2009;24:768–774.
47. Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J et al. Risk Factors for Cervical and Trochanteric Hip Fractures in Elderly Women: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study. *Calcif Tissue Int* 2010;87:44–51.
48. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–1562.
49. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841–846.
50. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2010;104:260–266.
51. Graat-Verboom L, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study. *Respiratory Medicine* 2012;106:861–870.
52. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242–250.
53. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:733–738.
54. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007;40:716–722.
55. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM et al. Vitamin D Status in Relation to One-Year Risk of Recurrent Falling in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2980–2985.
56. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504–511.
57. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997; 145:926–934.
58. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345–353.
59. Jamal SA, Arampatzis S, Litwack Harrison S et al. Hyponatremia and fractures: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:970–975.
60. Usala RL, Fernandez SJ, Mete M et al. Hyponatremia is associated with increased osteoporosis nad bone fractures in large US health system population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3021–3031.
61. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2277–2284.
62. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1779–1784.
63. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1816–1821.
64. Khosla S, Melton III LJ, Wermers RA et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1700–1707.
65. Vignali E, Viceda G, Diacinti D et al. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2306–2312.
66. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med* 2004;255:108–114.
67. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1653–1662.
68. Mazziotti G, Bianchi A, Cimino V et al. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary* 2008;11:55–61.
69. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a metaanalysis. *Thyroid* 2003;13:585–593.
70. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561–568.
71. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32–38.
72. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495–505.
73. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–3112.
74. Kim SY, Schneeweiss S et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R154.
75. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011;22:2413–2419.
76. van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Dijkman BA, Heymans MW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int* 2012;23(6):1683–90.
77. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877–1882.
78. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–1842.
79. Agardh D, Björck S, Agardh CD et al. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:571–578.
80. Stein EM, Rogers H, Leib A et al. Abnormal skeletal strength and microarchitecture in women with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2347–2353.
81. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811–822.
82. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651–2655.
83. Melton LJ 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005;20: 487–493.
84. Robinson PJ, Bell RJ, Zecena Morales CS, Fradkin P, Davis SR. Minimal-trauma fracture in women with breast cancer surviving for at least 5 years from diagnosis. *Osteoporos Int* 2015;26:795–800.
85. Hui SK, Arentsen L, Wilcox A et al. Spatial and temporal fracture pattern in breast and gynecologic Cancer Survivor. *J Cancer* 2015;6:66–69.
86. Gupta A, Atonia CL, Ehdiaie B et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3291–3298.
87. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–137.
88. Ghazi M, Kolta S, Briot K et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012; 23:581–587.
89. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational 96 studies. *Thorax* 2011;66:699–708.
90. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:2493–2498.
91. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006;7:127–132.
92. Bilik D, McEwen LN, Brown MB et al. Thiazolidinediones and Fractures: Evidence from Translating Research into Action for Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4560–4565.
93. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 233:767–773.
94. Tamblin R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:233–241.
95. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010;21:1627–1635.
96. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD pro CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013; 24:1161–1168.
97. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18:129–142.
98. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006;259:117–124.
99. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009;169:132–140.
100. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:666–673.
101. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166:241–246.
102. Sugiyama T, Kugimiya F, Kono S, Kim YT, Oda H. Warfarin use and fracture risk: an evidence-based mechanistic insight. *Osteoporos Int* 2015 26:1231–1232.
103. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:829–832.
104. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* 1996;75:254–257.

105. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(Suppl 2):S407–413.
106. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809–816.
107. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011;22:839–847.
108. Kara L, Holloway KL, Kotowicz MA, Lane SE, Brennan SL, Pasco JA. FRAX (Aus) and falls risk: Association in men and women. *Bone* 2015;76:1–4.
109. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395–1408.
110. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359–2381.
111. <http://www.iofbonehealth.org/news/frax-fracture-risk-assessment-tool-output-can-now-be-modified-tbs>.
112. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int* 2015;96:500–509.

5 Prevence osteoporózy

5.1 Prevence pádů a ovlivnění jejich následků

Pravidelná fyzická aktivita významně snižuje pravděpodobnost zlomenin, vč. zlomeniny proximálního femuru ve vyšším věku. Střední úroveň aktivity, která zahrnuje i pravidelnou chůzi, je u postmenopauzálních žen spojena s významným snížením rizika zlomeniny proximálního konce kosti stehenní [1,2]. Při fyzické aktivitě by měly být zohledněny rizikové faktory prostředí, aby nedošlo k paradoxnímu zvýšení rizika zlomeniny [3]. Cílem fyzické aktivity je udržení/zvýšení svalové síly, koordinace a rovnováhy. Zvláštní pozornost by měla být věnována seniorům s anamnézou pádů (více než 1 pád v předchozích 12 měsících) [4].

Suplementace vitamínem D₃ na cílovou hladinu minimálně 50 nmol/l (20 ng/ml)–75 nmol/l (30 ng/ml) nebo podávání alfakalcidolu u seniorů snižuje riziko pádu [5,6].

Data o účinnosti **protektorů kyčle** nejsou jednoznačná. Sloučené analýzy ukazují smysl jejich užívání v zařízeních dlouhodobé péče o seniory. Předpokladem je dobrá adherence, která však představuje nejvýznamnější překážku jejich užívání [7].

5.2 Výživa a režimová opatření

Nízká hodnota Body Mass Indexu (BMI) je rizikovým faktorem zlomenin [8] a vzestup váhy je spojen s poklesem rizika zlomeniny proximálního femuru [9]. Nadváha však není ve vztahu ke zlomeninám protektivním faktorem [10].

Deficit vápníku a vitamínu D je rizikovým faktorem zlomenin [11–16]. Kombinovaná suplementace vápníkem a vitamínem D snižuje riziko zlomenin proximálního femuru i všech zlomenin u seniorů, především institucionalizovaných [17–20]. Doporučený celkový denní příjem vápníku by u postmenopauzálních žen měl dosahovat 1 200 mg. Upřednostněn by měl být příjem vápníku v mléčných výrobcích [21]. Detailnější informace o suplementaci vápníkem a vitamínem D viz kapitola 7.1.

Nikotinismus je nezávislým rizikovým faktorem zlomenin a pacientkám s postmenopauzální osteoporózou by mělo být doporučeno zanechat kouření cigaret [22,23].

1. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300–2306.
2. 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.
3. Nikander R, Gagnon C, Dunstan DW et al. Frequent walking, but not total physical activity, is associated with increased fracture incidence: a 5-year follow-up of

an Australian population-based prospective study (AusDiab). *J Bone Miner Res* 2011;26:1638–1647.

4. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78–85.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
6. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997–3006.
7. Cianferotti L, Foss C, Brandi ML. Hip protectors: Are they worth it? *Calcif Tissue Int* 2015;97:1–11.
8. Johansson H, Kanis JA, Odén A et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223–233.
9. Langlois JA, Mussolino ME, Visser M et al. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12:763–768.
10. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011;124:1043–1050.
11. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242–250.
12. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007;40:716–722.
13. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM et al. Vitamin D Status in Relation to One-Year Risk of Recurrent Falling in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2980–2985.
14. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504–511.
15. Cummings RG, Cummings SR, Nevitt MC et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997;145:926–934.
16. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA et al. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345–353.
17. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657–666.
18. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–49.
20. Boonen S, Lips P, Bouillon R et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: 151 evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415–1423.
21. Chung MI, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827–838.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–1562.
23. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841–846.

6 Vyšetření

Podrobné vyšetření směřující k potvrzení osteoporózy a vyloučení jiné osteopatie je indikováno u postmenopauzálních žen:

- s rodinnou anamnézou osteoporózy a/nebo zlomeniny proximálního femuru u rodiče,
- s anamnézou atraumatické či nízkotraumatické zlomeniny (s výjimkou fraktur lebky, prstů a drobných kostí rukou a nohou),
- s kumulací rizikových faktorů zlomenin (viz kapitola 4),
- s anamnézou onemocnění s negativním vlivem na kostní hmotu (viz kapitola 4.5),
- při probíhající nebo plánované léčbě glukokortikoidy či dalšími léky zvyšujícími riziko zlomenin,
- při poklesu tělesné výšky ≥ 2 cm ve srovnání s předchozím pravidelným měřením nebo při poklesu tělesné výšky o ≥ 6 cm oproti maximální dosažené výšce v mládí a zahrnuje následující položky:

6.1 Anamnéza

Podrobná anamnéza zahrnuje rodinnou anamnézu, anamnézu zlomenin, klinických rizikových faktorů osteoporózy i zlomenin a odhad dietního příjmu vápníku (např. <http://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>).

6.2 Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření by mělo být zaměřeno na klinické příznaky osteoporózy a chorob zapříčiňujících sekundární osteoporózu a může zahrnovat orientační stanovení svalové síly a koordinace („Timed Up & Go Test, „Chair Rising Test“ a stability (test tandemového stoje) [1], případně odhad desetiletého rizika zlomeniny dle kalkulátoru FRAX [2].

6.3 DXA kostní denzitometrie

Denzitometrické vyšetření zahrnuje standardní lokalizace:

- bederní páteř v rozsahu prvního až čtvrtého bederního obratle,
- oblasti zájmu na proximálním femuru: krček femuru (*Neck*) a celkový proximální femur (*Total Hip*),
- v případě nemožnosti vyšetřit standardní lokalizace možno provést vyšetření kostí předloktí v oblasti zájmu 33% radius ($1/3$ radius).

(Pozn.: Při interpretaci výsledků DXA vyšetření nutno mít na paměti, že fyziologický pokles BMD kostí předloktí je po menopauze podstatně strmější a k poklesu do pásma osteopenie/osteoporózy dochází časněji než ve standardních lokalizacích [3]).

Pro zhodnocení T-skóre oblastí zájmu proximálního femuru u příslušnic jakékoli etnické skupiny je nezbytné jako referenční použít databázi NHANES III 20–29letých bílých zdravých žen. Pro zhodnocení T-skóre bederní páteře se doporučuje použít databázi výrobce denzitometru [4].

6.4 RTG vyšetření

RTG vyšetření hrudní a bederní páteře k vyloučení zlomenin obratlových těl je indikováno u akutní, dny až týdny přetrvávající bolesti zad, u chronické bolesti zad neobjasněné příčiny, při zjištěném poklesu tělesné výšky (viz odstavec 6), při klinickém podezření na zlomeniny obratlových těl (hyperkyfóza hrudní páteře, malá vzdálenost kaudálního okraje žeber od crista iliaca), při kumulaci rizikových faktorů zlomenin a anamnéze periferních fraktur. Doporučena je klasifikace zlomenin obratlových těl podle Genanta [5].

Při dlouhodobém sledování lze k zhodnocení počtu a tíže zlomenin obratlových těl použít denzitometrické zobrazení *Lateral Vertebral Assessment, LVA* (*Vertebral Fracture Assessment, VFA*), které využívá Genantovu klasifikaci zlomenin obratlových těl [6]. LVA nelze použít k diferenciální diagnostice deformit obratlových těl.

6.5 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření je indikováno k odlišení jiných metabolických osteopatií od osteoporózy, k identifikaci event. příčin sekundární osteoporózy, k posouzení stupně kostní remodelace a k vyloučení kontraindikací konkrétní farmakoterapie osteoporózy. Minimální laboratorní soubor by měl

zahrnovat stanovení sérového vápníku, fosfátu, celkové alkalické fosfatázy, gama-glutamyltransferázy, clearance kreatininu, tyroidálního stimulačního hormonu, sedimentace erytrocytů a krevního obrazu. S přihlédnutím ke klinickému obrazu a tíži osteoporózy je vhodné doplnit elektroforetické vyšetření sérových bílkovin, stanovení 25(OH)D a markerů kostní remodelace, případně dalších parametrů dle klinického stavu pacienta.

1. http://www.kcgeriatric.de/assessment_2.htm
2. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=cz>
3. Miller PD. Controversies in bone mineral density diagnostic classifications. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:317–319.
4. <http://www.iscd.org/official-positions/6th-iscd-position-development-conference-adult/> 10.8.2015.
5. Genant HK, Jergas K. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S43–S55.
6. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000;3:281–290.

7 Farmakoterapie

Farmakoterapie osteoporózy je u pacientek ve zvýšeném riziku zlomeniny nezbytná. Aplikace účinné léčby dává z klinického i ekonomického hlediska smysl jen v případě, že je podložena odstraněním nebo minimalizací neskeletálních rizikových faktorů zlomenin. S přihlédnutím ke konkrétní klinické situaci je vhodné uvedená obecná doporučení přizpůsobit konkrétní pacientce.

7.1 Vápník a vitamín D

V indikaci prevence osteoporózy je dostačující dietní příjem 1 000 mg vápníku denně. U jedinců s běžným denním příjmem vápníku v dietě (ten zpravidla nepřevyšuje 800 mg denně), je suplementace 500–600 mg vápníku denně vhodným a bezpečným opatřením, zvláště je-li spojena se současnou aplikací vitamínu D.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) v populaci primární prevence nedoporučuje provádět suplementaci vápníkem a vitamínem D [1], nicméně v indikaci prevence zlomenin u jedinců ve zvýšeném riziku se všechna ostatní doporučení na její vhodnosti shodují, a to jak s ohledem na muskuloskeletální systém, tak s přihlédnutím k dalším zdravotním přínosům i rizikům.

Sérové koncentrace 25(OH)D v rozsahu 75–110 nmol/l jsou spojeny s optimálním ovlivněním většiny muskuloskeletálních i jiných parametrů a nezvyšují přitom zdravotní rizika. Doporučovanou cílovou (minimální), hladinou 25(OH)D je převážně 75 nmol/l [2,3]. Těchto koncentrací je spolehlivě dosaženo aplikací vitamínu D per os při denním dávkování 1 800–4 000 IU [4–6]. Preferovaným vitamínem je vitamín D₃ (cholecalciferol). Horním limitem bezpečného dávkování vitamínu D je 10 000 IU denně, horním limitem sérových koncentrací 25(OH)D je 125 nmol/l [7], ale terapeutické okno vitamínu D je podstatně širší; příznaky toxicity vitamínu D, jež jsou zprostředkovány hyperkalcémií, lze očekávat až u sérových hladin okolo 500 nmol/l, kterých doporučovanými dávkami vitamínu D prakticky nelze dosáhnout. Nutno uvážit, že nezbytná dávka vitamínu D se interindividuálně liší, v závislosti na vstupní hladině 25(OH)D, Body Mass Indexu (BMI), expozici slunečnímu záření, podílu tukové tkáně a patrně i na řadě dalších dosud nerozpoznaných faktorů. Dávka 800 IU denně může

postačovat u jedinců s pravidelnou expozicí slunečnímu záření. Příjem 2 000 IU denně či vyšší je vhodný u jedinců s omezenou expozicí UV záření, pacientů s prokázanou osteoporózou, malabsorpcí, dále u obézních a u neevropských etnik (Blízký Východ, jižní Asie) [6,8]. V současné době nelze doporučit aplikaci vysokých dávek vitamínu D v ročních intervalech. Výjimkou jsou jednorázové vysoké nasycovací dávky 50 000–100 000 IU u pacientů s velmi nízkými hodnotami 25(OH)D, následované pravidelnou suplementací. Preferováno by mělo být podávání p.o. v kratších intervalech, obvykle 1× denně či 1× týdně. Při nízké compliance s perorální aplikací lze přikročit k aplikaci vyšších dávek vitamínu D₃ parenterálně (intramuskulárně), ne však v intervalech delších než 2–4 měsíce [9] – v České republice jsou však k dispozici parenterální preparáty pouze s obsahem vitamínu D₂ (ergokalciferolu). Při aplikaci vitamínu D je snížení rizika nevertebrálních zlomenin prokázáno při současném užívání vápníku, především u starších osob, jedinců s nízkými vstupními hodnotami 25(OH)D, s nízkým příjmem vápníku dietou a u osob s dobrou compliance [10].

Důsledná suplementace vápníkem a vitamínem D je nezbytným opatřením zejména u pacientů s osteoporózou, kteří užívají antiresorpční léčbu, především k prevenci hypokalcémie zprostředkované poklesem kostní resorpce. Riziko hypokalcémie je spojeno především s aplikací parenterálních bisfosfonátů a denosumabu [11].

7.2 Antiresorpční léčba

Antiresorpční (z hlediska mechanismu účinku by bylo vhodnější označení „antiremodelační“) léky osteoporózy tlumí primárně osteoklastickou kostní resorpci a sekundárně i osteoblastickou kostní novotvorbu. Z krátkodobého hlediska jejich efekt vede k mírnému nárůstu objemu kostní hmoty (zaplněním přechodného remodelačního prostoru), v dlouhodobé perspektivě k efektu antikatabolickému, tj. zástavě nebo zpomalení úbytku kostní hmoty, který je doprovázen vzestupem mineralizace organického osteoidu. Výsledným efektem je zvýšení mechanické odolnosti kosti a snížení pravděpodobnosti zlomeniny.

Všechny antiresorpční léky indikované k terapii osteoporózy v rámci klinických studií, provedených se souborem postmenopauzálních žen s osteoporózou prokázaly snížení incidence zlomenin obratlových těl, některé z preparátů i snížení výskytu nevertebrálních zlomenin, vč. zlomeniny proximálního femuru.

Antiresorpční léčba osteoporózy podléhá několika limitacím. V první řadě je nutno respektovat znění aktuální schválené verze Souhrnné informace o přípravku (Summary of Product Characteristics, SPC), jež zahrnuje indikace i kontraindikace jejího užívání. Není-li k dispozici vyžádané souhlasné stanovisko revizního lékaře příslušné pojišťovny, je nezbytné vyhovět Podmínkám úhrady Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Antiresorpční léčba by měla být zahajována výlučně u pacientek ve vysokém krátkodobém a/nebo dlouhodobém riziku zlomeniny. Před zahájením léčby je žádoucí definovat plán a cíl léčby [12–14].

7.2.1 Estrogeny

Dle SPC mezi indikace estrogenů patří prevence osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích

fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

K dispozici jsou preparáty obsahující přirozené a semi-syntetické estrogeny v různých aplikačních formách a různých dávkovacích schématech; v případě kombinované hormonální suplementační terapie (HRT) ve spojení s různými gestageny. Uvedené aspekty mohou mít vliv na účinnost a bezpečnost léčby, což je při interpretaci výstupů metaanalýz nutno mít na zřeteli.

Řada klinických studií prokazuje příznivý vliv estrogenů na riziko zlomenin. Podle metaanalýzy 21 studií estrogeny snížily riziko nevertebrálních zlomenin o 27 % (RR 0,73; 95% CI 0,56–0,94), výrazněji u žen mladších 60 let [15]. Metaanalýza 13 studií prokázala při aplikaci estrogenů 33% snížení výskytu zlomenin obratlových těl (RR 0,67; 95% CI 0,45–0,98) [16].

Přerušení aplikace estrogenů vede k rychlému poklesu denzity kostního minerálu (BMD) [17,18], když roční pokles BMD o 5–6 % odpovídá rychlému poklesu v časně postmenopauze [19].

Dodatečná analýza studie WHI s konjugovanými estrogeny ukázala, že významné snížení zlomenin je pozorováno pouze tehdy, jsou-li estrogeny podávány v kombinaci s vápníkem [20].

Ve studii *LIFT* s postmenopauzálními ženami s osteoporózou o průměrném věku 68 let tibolon ze skupiny STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) snížil riziko zlomenin obratlových těl o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,41–0,74) a nevertebrálních zlomenin o 26 % (RR 0,74; 95% CI 0,58–0,93) ve srovnání s placebem. Vedle toho bylo užívání tibolonu spojeno s významným snížením rizika karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu. Studie však byla předčasně ukončena pro více než dvojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních příhod. Tibolon proto nemůže být doporučován pro léčbu osteoporózy starších postmenopauzálních žen [21].

7.2.2 Selektivní modulátory estrogenových receptorů

7.2.2.1 Raloxifen

Dle SPC je raloxifen registrován pro léčbu a prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Významné snížení bylo prokázáno u výskytu vertebrálních fraktur, ne však u fraktur kyčle. Registrovanou dávkou je 1 tbl o obsahu 60 mg účinné látky aplikovaná 1× denně.

Preskripční omezení: INT; END; REV; ORT; GYN.

Indikační omezení: Raloxifen je indikován jako lék 2. volby při nesnášenlivosti bifosfonátů u nemocných s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než –2,5 SD) nebo u nemocných s osteoporotickou zlomeninou. Terapie delší než dva roky pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou poklesu denzity kostního minerálu (BMD).

V současné době je raloxifen v České republice dostupný pouze v rámci mimořádného dovozu.

Raloxifen je představitelem druhé generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). V závislosti na cílové tkáni exprimující estrogenové receptory (ER) působí jako jejich agonista (kost, regulace metabolismu lipo-

proteinů, játra), antagonist (prs) nebo je její efekt neutrální (endometrium) [22]. Mechanismus účinku raloxifenu na kostní tkáň spočívá v útlumu kostní resorpce jak nepřímo, prostřednictvím stimulace sekrece osteoprotegerinu v osteoblastech [23], tak přímo, prostřednictvím snížení produkce cytokinů aktivujících osteoklasty v kostním mikroprostředí [24]. Podle dat ze studie *MORE* (postmenopauzální ženy s osteoporózou, průměrný věk 67 let) snižuje tříletá aplikace raloxifenu riziko první zlomeniny obratle o 55 % (RR 0,45; 95% CI 0,29–0,71) u žen s denzitometricky diagnostikovanou osteoporózou a o 30 % (RR 0,7; 95% CI 0,56, 0,86) u žen s nízkým množstvím kostní hmoty a prevalentní zlomeninou obratlového těla [25], resp. o 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,26–0,98) a 38 % (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,96) po 4 letech léčby [26]. Riziko nevertebrálních zlomenin nebylo významně sníženo (RR 0,9; 95% CI 0,8–1,1) [27]. Ve studii *CORE* s raloxifenem, která byla čtyřletou extenzí studie *MORE* (celkem 8 let léčby), byl jako vedlejší cíl sledován i výskyt nevertebrálních zlomenin. U skupiny pacientek ve vysokém riziku, v níž byla prokázána redukce rizika nevertebrálních zlomenin po tříleté léčbě, vedla i osmiletá léčba raloxifenem ke snížení jejich výskytu (RR 0,64; 95% CI 0,44–0,92) [28].

Ve srovnání s placebem raloxifen u postmenopauzálních žen s osteoporózou významně snižuje riziko invazivního karcinomu prsu o 66 % (RR 0,34; 95% CI 0,22–0,50) na konci osmileté léčby [29,30]. Podání raloxifenu je kontraindikováno u pacientek s anamnézou tromboembolické nemoci.

7.2.2.2 Bazedoxifen

Dle SPC je bazedoxifen registrován mj. k léčbě postmenopauzální osteoporózy u žen se zvýšeným rizikem zlomeniny. Byl prokázán signifikantní pokles incidence vertebrálních fraktur; účinnost na zlomeniny kyčle nebyla stanovena.

Registrovanou dávkou v této indikaci je 1 tbl o obsahu 20 mg účinné látky aplikovaná 1× denně.

V současné době není bazedoxifen v České republice dostupný.

Bazedoxifen v rámci studie snížil ve srovnání s placebem incidenci zlomenin obratlových těl o 42 % (RR 0,58; 95% CI 0,38–0,89) po 3 letech léčby. V podskupině žen ve vysokém riziku zlomenin byla tříletá léčba bazedoxifenem spojena i se snížením rizika nevertebrálních zlomenin o 50 % ve srovnání s placebem (RR 0,50; 95% CI 0,28–0,90) [31]. Snížení rizika zlomenin obratlů ve srovnání s placebem zůstalo významné i po 5 letech léčby o 35 % (RR 0,65; 95% CI 0,46–0,91) [32].

Podání bazedoxifenu je kontraindikováno u pacientek s anamnézou tromboembolické nemoci.

7.2.3 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga endogenních pyrofosfátů. Tzv. bisfosfonátová vazba (P-C-P) zajišťuje, že na rozdíl od molekuly pyrofosfátu nepodléhá molekula bisfosfonátu hydrolytickému ani enzymatickému štěpení a v lidském organismu není metabolizována. Po aplikaci je ve skeletu retinováno 50–60 % cirkulujícího bisfosfonátu, zbytek

je v nezměněné podobě vyloučen močí. O účinnosti bisfosfonátu rozhodují dvě základní charakteristiky. První z nich je pevnost vazby na kostní minerál, tedy retence ve skeletu, která zodpovídá za přetrvávání účinku po vysazení léčby. Druhou charakteristikou je vlastní schopnost inhibovat zralé osteoklasty, které bisfosfonát internalizují v průběhu kostní resorpce. Tato schopnost je u moderních aminobisfosfonátů (všechny bisfosfonáty registrované pro léčbu osteoporózy) zprostředkována inhibicí mevalonátové cesty syntézy cholesterolu, což vede k dezintegraci cytoskeletu a apoptóze osteoklastu. Bisfosfonáty jsou vylučovány ledvinami a jejich aplikace u pacientů s clearance kreatininu < 0,5 ml/s není doporučována. Aplikace aminobisfosfonátů per os je spojena s rizikem iritace sliznice horní části trávicího traktu [33]. Proto jsou tyto preparáty kontraindikovány u pacientů s poruchou vyprazdňování jícnu a aktivním peptickým onemocněním horní části trávicího traktu. Aplikace bisfosfonátů v delších časových intervalech toto riziko snižuje [34,35]. Přesto je na místě opatrnost především při současném užívání nesteroidních antirevmatik [36].

7.2.3.1 Alendronát

Dle SPC jsou monokomponentní preparáty alendronátu registrovány pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze. Preparáty alendronátu v kombinaci s cholekalciferolem (2 800 IU nebo 5 600 IU v jedné tabletě k týdennímu užívání) jsou registrovány pro léčbu postmenopauzální osteoporózy u žen s rizikem nedostatku vitamínu D. Alendronát snižuje riziko fraktur obratlů a proximálního konce femuru.

Registrovanou dávkou alendronátu je 70 mg aplikovaných v 1 tabletě 1× týdně.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Kyselina alendronová je předepisována pacientům s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než –2,5 SD) nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Alendronát je aminobisfosfonát charakterizovaný vysokou pevností vazby na kostní minerál a výraznou inhibicí kostní remodelace [37]. Základní data o účinnosti alendronátu na snížení rizika zlomenin poskytly 2 větve studie *FIT*. V jejich rámci užívaly pacientky během prvních dvou let dávku 5 mg alendronátu denně, po dobu zbývajících dávkou dvojnásobnou (10 mg denně). Ve větvi s pacientkami s nízkým množstvím kostní hmoty bez předchozích zlomenin obratlových těl (*FIT-2*) čtyřletá léčba alendronátem nevedla ke snížení rizika klinických zlomenin, ale ve srovnání s placebem snížila riziko zlomenin obratlových těl o 44 % (RR 0,56; 95% CI 0,39–0,80) [38]. Ve větvi s pacientkami s osteoporózou manifestovanou ≥ 1 zlomeninou obratlového těla (*FIT-1*) tříletá léčba alendronátem vedla ke snížení výskytu zlomenin obratlových těl o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,41–0,68) a zlomenin distálního předloktí o 48 % (RR 0,52; 95% CI 0,31–0,87). Studie byla předčasně ukončena pro dosažení statistické významnosti ve snížení výskytu

zlomenin proximálního femuru (snížení relativního rizika o 51 %; RR 0,49; 95% CI 0,23–0,99) po 2,9 letech [39]. Metaanalýza zahrnující pacientky s osteoporózou dle kritérií Světové zdravotnické organizace (BMD T-skóre $\leq -2,5$ SD nebo přítomnost osteoporotické zlomeniny obratlového těla a nízké množství kostní hmoty) ukázala snížení rizika zlomenin obratlových těl o 48 % (RR 0,52; 95% CI 0,42–0,66), symptomatických zlomenin obratlových těl o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,36–0,82) a zlomenin proximálního femuru o 53 % (RR 0,47; 95% CI 0,26–0,79) po tříleté léčbě [40]. Terapeutická ekvivalence alendronátu aplikovaného 1× týdně v dávce 70 mg, 35 mg 2× týdně a alendronátu v denní dávce 10 mg byla prokazována srovnáním vlivu na náhradní markery účinnosti, tj. na BMD a markery kostní remodelace, v roční dvojité zaslepené multicentrické studii s ženami s postmenopauzální osteoporózou s prodloužením na další rok [41]. Studie FLEX s alendronátem byla extenzí studie FIT. Ženy s postmenopauzální osteoporózou byly po pětiletém užívání alendronátu randomizovány buď k dalšímu pětiletému užívání alendronátu, nebo placeba. V druhém pětiletém období se kumulativní incidence nevertebrálních zlomenin mezi oběma skupinami nelišila (RR 1,00; 95% CI 0,76–1,32). Ženy, které v druhém pětiletém období užívaly alendronát, měly oproti pacientkám převedeným na placebo významně nižší výskyt klinických zlomenin obratlových těl (RR 0,45; 95% CI 0,24–0,85), výskyt morfometrických zlomenin obratlů však u nich byl snížen pouze nevýznamně (RR 0,86; 95% CI 0,60–1,22) [42].

7.2.3.2 Risedronát

Dle SPC je risedronát registrován mj. pro léčbu postmenopauzální osteoporózy s cílem snížit riziko vzniku fraktur obratlů a léčbu diagnostikované postmenopauzální osteoporózy s cílem snížit riziko vzniku fraktur proximálního konce femuru.

Registrovanou dávkou risedronátu je 35 mg aplikovaných v 1 tabletě 1× týdně.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Kyselina risedronová je předepisována na pacientům s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD), nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Risedronát patří mezi aminobisfosfonáty s nižší afinitou ke kostnímu minerálu a jeho aplikace je spojena s nižší mírou suprese kostní remodelace [37]. Klinické studie prokazující snížení rizika fraktur byly provedeny s denní dávkou risedronátu 2,5 a 5 mg. Dávka risedronátu 35 mg 1× týdně má stejné účinky na BMD a kostní remodelaci jako denní dávka 5 mg [43,44]. Vliv léčby risedronátem na snížení rizika obratlových zlomenin byl sledován ve dvou větších tříleté studii VERT, do nichž byly zařazovány postmenopauzální ženy s těžkou osteoporózou, která se manifestovala zlomeninami obratlových těl [45,46]. Po 3 letech léčby se riziko zlomeniny obratle ve srovnání s placebem snížilo o 41 % (RR 0,59; 95 % CI 0,43–0,82) ve větvi VERT-NA

a o 49 % (RR 0,51; 95% CI 0,36–0,73, $p < 0,001$) ve větvi VERT-MN. Výskyt nevertebrálních zlomenin byl tříletou léčbou redukován o 39 % (RR 0,61; 95% CI 0,39–0,94, $p = 0,02$) ve větvi VERT-NA, snížení rizika ve větvi VERT-MN nedosáhlo statistické významnosti. Ovlivnění rizika fraktur proximálního femuru bylo předmětem studie HIP [47]. V první skupině pacientek ve věku 70–79 let s hlubokou osteoporózou krčku femuru, které užívaly dávku 2,5 nebo 5 mg risedronátu denně, bylo po 2 letech léčby ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika proximálního femuru o 40 % (RR 0,6; 95% CI 0,4–0,9). Ve skupině žen starších 80 let s ≥ 1 neskeletálním rizikovým faktorem zlomeniny nebo prokázanou osteoporózou krčku femuru risedronát riziko zlomeniny proximálního femuru snížil nevýznamně (RR 0,8; 95% CI 0,6–1,2). Studie VERT-MN byla dvouletou extenzí prodloužena na celkové trvání léčby 5 let [48] a nadále kontrolována placebem. Ve 4–5 roce léčby při užívání risedronátu přetrvávalo snížení rizika zlomenin obratlů o 59 % oproti placebu (RR 0,41; 95% CI 0,21–0,81), snížení rizika nevertebrálních fraktur nebylo prokazatelné. V další extenzi studie VERT-MN na celkem 7 let sledování byl risedronát podáván i ženám z původní placebové skupiny; výskyt zlomenin obratlů byl v obou léčebných skupinách stacionární [49]. Uvedené výsledky však mohou být zkresleny narušením původní randomizace: 5 let léčby dokončilo 27 % původně zařazených pacientek, 7 let sledování dokončilo 136 žen.

7.2.3.3 Ibandronát

Dle SPC je ibandronát registrován k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin. Bylo prokázáno snížení rizika zlomenin obratlů, účinnost na zlomeniny krčku proximálního femuru nebyla stanovena.

Registrovanou dávkou ibandronátu je 150 mg aplikovaných v 1 tabletě 1× měsíčně nebo 3 mg v injekčním roztoku aplikovaných intravenózně 1× za 3 měsíce.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Kyselina ibandronová o síle 150 mg v jedné tabletě je předepisována pacientům s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD) nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Kyselina ibandronová 3 mg/3 ml, parenterální je indikována u pacientů s postmenopauzální osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD), nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Ve zvýšené úhradě je kyselina ibandronová 3 mg/3 ml, parenterální je předepisována u pacientů s postmenopauzální osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD), nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou při nemožnosti léčby perorálními bisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorbce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze).

Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Ibandronát patří mezi aminobisfosfonáty s nízkou afinitou ke kostnímu minerálu. Jeho aplikace v p.o. i i.v. formě je spojena s relativně hlubokou, ale v rámci dávkovacího intervalu do značné míry reverzibilní, supresí kostní resorpce, přičemž kostní novotvorba v průběhu léčby kontinuálně klesá [50–52]. Vliv na riziko zlomenin byl zkoumán třiletou placebem kontrolovanou studií *BONE*. Postmenopauzální ženy s osteoporózou alespoň s jednou zlomeninou obratlového těla užívaly perorálně aplikovaný ibandronát ve dvou různých dávkách, vč. později registrované dávky 2,5 mg denně. Ve srovnání s placebem byla léčba ibandronátem spojena s nižším výskytem zlomenin obratlových těl o 62 % (RR 0,38; 95% CI 0,25–0,59). Ovlivnění rizika nevertebrálních zlomenin v celé populaci studie *BONE* nebylo prokázáno (výskyt 8,2 % ve skupině placebové, 9,1 % ve skupině s 2,5 mg ibandronátu), ovšem v subpopulaci pacientek s T-skóre krčku femuru $\leq -3,0$ bylo v léčené skupině pozorováno snížení jejich incidence o 69 % ($p = 0,013$). Perorální dávka ibandronátu 2,5 mg denně, s níž je spojeno snížení rizika zlomenin obratlových těl, byla použita jako referenční v non-inferiority studiích *MOBILE* a *DIVA*, které měly za cíl srovnat vliv intermitentních režimů na náhradní markery účinnosti ve srovnání s denním užíváním dávky 2,5 mg per os. Režim 150 mg 1× měsíčně (studie *MOBILE*, dvojnásobek kumulativní dávky dosažené denním podáváním 2,5 mg denně) [53] i intravenózní aplikace 3 mg ibandronátu 1× za 3 měsíce (studie *DIVA*) vedly k významně vyšším vzestupům BMD bederní páteře než denní režim [54].

7.2.3.4 Zoledronová kyselina

Dle SPC je kyselina zoledronová registrována mj. k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen, u nichž je zvýšené riziko vzniku zlomenin, včetně pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, k léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy mj. u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

Registrovanou dávkou je 5 mg aplikovaných v intravenózní infúzi 1× ročně.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Kyselina zoledronová, parenterální je indikována v terapii osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD), nebo osteoporotické patologické zlomeniny. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty.

Ve zvýšené úhradě je kyselina zoledronová, parenterální předepisována v terapii: 1) Osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-2,5$ SD), nebo osteoporotické patologické zlomeniny při nemožnosti léčby perorálními bisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorbce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze). Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je indikována pouze u nemoc-

ných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty. 2) Osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy prokázané celotělovým denzitometrem (T-skóre méně než $-1,5$ SD) u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin. Léčba je dlouhodobá, trvá obvykle jeden rok. Terapie delší než jeden rok je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty. 3) Pagetovy kostní choroby.

Kyselina zoledronová je aminobisfosfonát s relativně nejvyšší afinitou ke kostnímu minerálu a jeho aplikace vede k relativně nejhlubší supresi kostní remodelace [55]. Vliv na riziko zlomenin byl zkoumán v klinických studiích *HORIZON*. Aplikace zoledronové kyseliny v třileté placebem kontrolované studii *HORIZON-PFT* u postmenopauzálních žen s osteoporózou krčku femuru nebo zlomeninou obratlového těla v terénu sníženého množství kostní hmoty snížila ve srovnání s placebem riziko morfometrických zlomenin obratlových těl o 70 % (RR 0,59; 95% CI 0,42–0,83), klinických zlomenin obratlů o 77 % (RR 0,23; 95% CI 0,14–0,37), nevertebrálních zlomenin o 25 % (RR 0,75; 95% CI 0,64–0,87), zlomenin proximálního femuru o 41 % (RR 0,69; 95% CI 0,42–0,83), klinických zlomenin o 33 % (RR 0,67; 95% CI 0,58–0,77) [56]. Aplikace kyseliny zoledronové u pacientů po recentní zlomenině proximálního femuru vedla ve studii *HORIZON-RFT* k významně nižšímu výskytu všech nevertebrálních zlomenin ve srovnání s placebem o 27 % (RR 0,73; 95% CI 0,55–0,98), všech klinických zlomenin o 35 % (RR 0,65; 95% CI 0,50–0,84), klinických zlomenin obratlových těl o 46 % (RR 0,54; 95% CI 0,32–0,92). U pacientů užívajících kyselinu zoledronovou byla ve srovnání s pacienty na placebo zjištěna mortalita nižší o 28 % (RR 0,72; 95% CI 0,56–0,93) [57]. Po ukončení třileté studie *HORIZON-PFT* (3 infuze kyseliny zoledronové 5 mg v ročních intervalech), byly pacientky randomizovány k aplikaci dalších 3 infúzí nebo placeba. Pacientky, kterým byla v druhém třiletém období aplikována zoledronová kyselina, měly v tomto období ve srovnání s druhou skupinou významně nižší výskyt zlomenin obratlových těl o 49 % (OR 0,51; 95% CI 0,26–0,95), ale výskyt nevertebrálních zlomenin (RR 0,99; 95% CI 0,7–1,5) ani klinických zlomenin obratlů (RR 1,81; 95% CI 0,53–6,2) se významně nelišil [58].

7.2.4 Denosumab

Dle SPC je denosumab registrován mj. k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen. U postmenopauzálních žen denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Registrovanou dávkou je 60 mg aplikovaných v jednorázové subkutánní injekci 1× za 6 měsíců.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Denosumab je předepisován u postmenopauzálních žen s osteoporózou prokázanou metodou dvoufotonové kostní denzimetrie (T-skóre v intervalu $-2,5$; $-4,0$ SD) na standardních měřených místech – bederní páteř, proximální femur, event. předloktí, a to při: a) osteoporotické fraktuře; nebo b) ve zdravotní dokumentaci prokázané kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných

antiresorpčních léčiv (např. perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen), nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou pacientce hrazeny maximálně dvě podkožní injekce za 12 měsíců. Léčba delší než 2 roky je hrazena u pacientek, u kterých je prokázán nárůst kostní hmoty (oproti výchozím/vstupním hodnotám – měřeno metodou dvoufotonové kostní denzitometrie).

Denosumab je plně lidská monoklonální protilátka proti RANK-ligandu (RANKL), která brání jeho vazbě na RANK, receptor na povrchu buněk linie osteoklastů [59]. Důsledkem takto zprostředkovaného snížení tvorby osteoklastů, jejich funkce a přežívání je pokles kostní resorpce. Aplikace denosumabu vede k rychlé a hluboké supresi kostní remodelace, výraznější než po aplikaci alendronátu [60]. Denosumab perzistuje v cirkulaci, z níž je odstraňován buňkami retikuloendoteliálního systému (t½ 26 dní). Sérové koncentrace, na rozdíl od bisfosfonátů, nezávisí na exkreční funkci ledvin. Přerušeni aplikace denosumabu vede k poklesu BMD a vzestupu markerů kostní remodelace [61,62].

Vliv denosumabu na incidenci zlomenin byl cílem placebem kontrolované studie *FREEDOM*, která ve své základní fázi trvala 3 roky a byly do ní zařazeny postmenopauzální ženy s osteoporózou (24 % z nich s prevalentní zlomeninou obratlového těla). Ve srovnání s placebem vedla aplikace denosumabu k 68% snížení výskytu zlomenin obratlových těl (RR 0,32; 95% CI 0,26–0,41), 20% snížení výskytu nevertebrálních zlomenin (RR 0,80; 95% CI 0,67–0,95) a 40% snížení incidence zlomenin proximálního femuru (RR 0,60; 95% CI 0,37–0,97) [63]. Studie *FREEDOM* byla prodloužena o sedm let. Desetiletá léčba denosumabem udržuje nízkou incidenci fraktur obratlových těl i nevertebrálních zlomenin [64].

7.2.5 Stronciumranelát

Dle SPC je stronciumranelát registrován mj. k léčbě závažné osteoporózy u žen po menopauze, u kterých léčba jinými léčivými přípravky schválenými pro léčbu osteoporózy není možná z důvodu například kontraindikací nebo intolerance. U žen po menopauze stronciumranelát snižuje riziko vertebrálních a kyčelních fraktur.

Rozhodnutí o předepsání stronciumranelátu musí být založeno na posouzení celkového rizika jednotlivého pacienta. Použití je kontraindikováno u pacientů s anamnézou tromboembolické choroby, anamnéza ischemické choroby srdeční, onemocnění periferních tepen a/nebo cerebrovasculární onemocnění a hypertenze neupravená léčbou.

Registrovanou dávkou je jeden sáček o obsahu 2 g 1× denně p.o.

Preskripční omezení: INT; ORT; REV; END; GYN.

Indikační omezení: Stronciumranelát je indikován u nemocných s osteoporózou prokázanou metodou dvoufotonové kostní denzitometrie (T-skóre méně než –2,5 na standardních měřených místech – bederní páteř, proximální femur, event. předloktí): a) při osteoporotické fraktuře; nebo b) při kontraindikaci bisfosfonátů nebo raloxifenu;

nebo c) při nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv nebo při projevech závažných nežádoucích účinků na této léčbě. Léčba delší než 2 roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní denzity. Delegovatelnost preskripce je možná pouze na dobu maximálně jednoho roku a lze ji prodloužit pouze po kontrolním vyšetření výše uvedeným specialistou.

Stronciumranelát sestává z dvojmocného kationtu stroncium vázaného na organický nosič (kyselina ranelová). Účinnou látkou je stroncium, jež *in vitro* zvyšuje replikaci prekurzorů osteoblastů, snižuje diferenciaci a navozuje apoptózu osteoklastů [65,66]. Krystaly hydroxyapatitu, v nichž jsou atomy vápníku substituovány stronciem, jsou stabilnější [67]. V terapeutické dávce aplikace stronciumranelátu mírně suprimuje markery kostní resorpce [68–71], mírně zvyšuje [68–70] nebo neovlivňuje [71] marker kostní mineralizace (kostní izoenzym alkalické fosfatázy) a mírně suprimuje marker kostní novotvorby (PINP) [70–71].

Vliv stronciumranelátu na výskyt zlomenin byl zkoumán ve dvou kontrolovaných klinických studiích s hlavní analýzou po 3 letech. Ve studii *SOTI*, jež zařazovala pacientky s nízkou hodnotou BMD bederní páteře a alespoň 1 prevalentní zlomeninou obratlového těla o průměrném věku 69 let, byla aplikace stronciumranelátu spojena se snížením výskytu zlomenin obratlových těl o 41 % po 3 letech léčby (RR 0,59; 95% CI 0,48–0,73) [68]. Ve studii *TROPOS* se staršími pacientkami (průměrný věk 76,8 roku) s pokročilou osteoporózou byla aplikace stronciumranelátu spojena se snížením výskytu nevertebrálních zlomenin o 16 % (RR 0,84; 95% CI 0,70–0,99). V celém souboru studie *TROPOS* nebylo riziko zlomeniny proximálního femuru sníženo. V dodatečné analýze provedené v populaci 1 977 žen starších 74 let a zároveň s T-skóre v oblasti krčku kosti stehenní ≤ –3 SD byla tříletá léčba stronciumranelátem spojena se snížením rizika zlomeniny proximálního femuru o 36 % (RR 0,64; 95% CI 0,41–1,00) [72]. Ve dvouleté extenzi studie *TROPOS* (celkem 5 let léčby) byl při užívání stronciumranelátu ve srovnání s placebem výskyt zlomenin obratlových těl snížen o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,65–0,88) a nevertebrálních zlomenin o 15 % (RR 0,85; 95% CI 0,73–0,99) [73].

7.2.6 Specifické aspekty antiresorpční léčby

7.2.6.1 Trvání léčby

7.2.6.1.1 Bisfosfonáty

V průběhu léčby se bisfosfonáty mohou v kosti akumulovat prakticky neomezeně. Z tohoto rezervoáru se bisfosfonáty v malých množstvích po ukončení léčby uvolňují [74]. Např. množství alendronátu uvolňované z kostního kompartmentu po desetileté léčbě po dobu několika měsíců až let odpovídá zhruba čtvrtině obvyklé dávky [75]. Na těchto zjištěních s přihlédnutím k rizikům dlouhodobé antiresorpční léčby (především atypickým frakturám femuru – viz kapitola 7.2.7.2.1.2) je založen koncept lékových prázdnin („drug holiday“).

Ve studii *FLEX* (viz výše) po přerušení pětileté léčby alendronátem dochází k postupnému nárůstu hodnot markerů kostní remodelace, které však ani po 5 letech po přeru-

šení léčby nedosahují úrovně před zahájením léčby před 10 lety. Incidence morfometrických zlomenin obratlů a nevertebrálních zlomenin se v této skupině od výskytu s pacientkami na desetileté kontinuální léčbě významně neliší. Při dlouhodobé léčbě je významně snížena pouze incidence klinických zlomenin obratlů [42].

V extenzi studie *HORIZON-PFT* šestiletá léčba zoledronovou kyselinou ve srovnání s tříletou léčbou následovanou aplikací placeba znamenala sice nižší riziko zlomenin obratlových těl, ale obdobné riziko nevertebrálních zlomenin [58].

V průběhu roku následujícího po čtyřech letech užívání risedronátu v rámci studie *VERT-NA* dochází k vzestupu markerů kostní remodelace na úroveň hodnot odpovídajících placebové skupině. I přes odeznění vlivu léčby je riziko zlomenin obratlových těl v pátém roce léčby u předchozí risedronátové skupiny sníženo o 46 % ve srovnání s placebem [76].

V letech 2011–2012 na základě postmarketingových hlášení vzácných, ale závažných nežádoucích příhod spojených s užíváním bisfosfonátů, provedla severoamerická *Food and Drug Administration (FDA)* systematickou analýzu dlouhodobé účinnosti bisfosfonátů a navrhla přístup spočívající v individuálním přehodnocení vhodnosti pokračování aplikace bisfosfonátů po 3–5 letech užívání [77,78]. Stanovisko doporučovalo u vysoce rizikových pacientů k „drug holiday“ nepřistupovat, ale doporučení dalšího postupu u ostatních neobsahovalo; od té doby probíhá diskuze o typologii pacientů, u nichž je přerušení antiresorpční léčby vhodné, kdy k němu přistupovat a jak dlouho by mělo trvat. Ve studii *FLEX* počet patientek, jež bylo nutno léčit k prevenci nové zlomeniny obratle (Number Needed to Treat, NNT), činil 17 u žen s prevalentní zlomeninou obratle a BMD krčku femuru (T-skóre) ≤ -2.0 na počátku pětileté extenze, resp. 24 u žen bez prevalentní zlomeniny obratle a BMD krčku femuru (T-skóre) ≤ -2.5 [79]; tento subset pacientek ve vyšším riziku tedy profituje z desetileté léčby alendronátem. I u pacientek na antiresorpční léčbě lze k predikci rizika zlomeniny užít kalkulátor FRAX [80]. Praktická doporučení se všeobecně shodují na tom, že u žen ve středním riziku zlomeniny by po 3–5 letech antiresorpční léčby bisfosfonáty mělo následovat přerušení léčby. Její vrácení by mělo být zváženo při poklesu BMD o více než jednu směrodatnou odchylku nebo při nové zlomenině. U pacientek ve vysokém riziku zlomeniny (vícečetné zlomeniny, velmi nízké hodnoty BMD, užívání glukokortikoidů) by na desetiletou léčbu mělo navazovat zvážení „drug holiday“ v trvání 1–2 let, resp. vrácení léčby při poklesu BMD o více než nejmenší významnou změnu daného denzitometru nebo při nové zlomenině. Místo „drug holiday“ mohou být použity jiné léky osteoporózy než bisfosfonáty a denosumab (raloxifen, stronciumranelát, v nejtěžších případech teriparatid) [81]. Interval „drug holiday“ by měl zohledňovat skeletální afinitu použitého bisfosfonátu – ke zvážení opětovného zahájení léčby by mělo být přistoupeno po 1 roce v případě předcházející léčby risedronátem a ibandronátem, po 1–2 letech (alendronát), po 2–3 letech (zoledronová kyselina) [82]. Existují i algoritmy uvažující i vývoj markerů kostní remodelace [83]. Rozhodnutí o zahájení a ukončení „drug holiday“ by však nemělo spočívat v izolovaném hod-

nocení vývoje BMD a markerů kostní remodelace, vždy by mělo být rozhodnutím klinickým.

7.2.6.1.2 Denosumab

Studie *FREEDOM* byla prodloužena otevřenou extenzí na celkové trvání deseti let. Po 3 letech placebem kontrolované fáze ženy z větve, v níž užívaly denosumab, pokračovaly v aplikaci denosumabu (Long-term denosumab treatment), ženy z původní placebové skupiny byly převedeny na denosumab (Cross-over denosumab treatment). Extenze studie *FREEDOM* tedy poskytla 2 kohorty patientek léčených denosumabem kontinuálně 7, resp. 10 let. V dlouhodobé otevřené extenzi byla mj. sledována i incidence nevertebrálních a hlavních osteoporotických zlomenin [84,85]. V současnosti jsou již k dispozici data z ukončeného sledování v trvání 10 let [64]. Ženy v cross-over větvi vykazují významné poklesy incidence všech typů zlomenin mezi roky 3 a 4 (převedení z placeba na denosumab) a jejich setrvale nízký výskyt v letech 4–10. U žen na dlouhodobé léčbě je zjevná dlouhodobě nízká incidence všech typů zlomenin od počátku léčby, bez očekávané tendence k nárůstu s věkem [64,86–88].

7.2.6.2 Nežádoucí účinky specifické pro léčbu

7.2.6.2.1 Bisfosfonáty a denosumab

7.2.6.2.1.1 Osteonekróza čelisti (ONJ)

Osteonekróza čelisti (ONJ) je více než 20 let známým nežádoucím účinkem parenterálně aplikované antiresorpční léčby [89] v onkologickém dávkování. ONJ je definována jako exponovaná kost v maxilofaciální oblasti detekovatelná intraorálně nebo extraorální fistulí, trvající déle než 8 týdnů, u pacientů se současnou nebo předcházející léčbou antiresorpčními či antiangiogenními léky, bez anamnézy radiační léčby čelistních kostí či zjevného metastatického poškození [90]. Je-li ONJ zjištěna u pacienta užívajícího bisfosfonáty nebo denosumab, předpokládá se příčinná souvislost a hovoří se o bisfosfonáty indukované osteonekróze čelisti (BRONJ, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) nebo léčivy indukované osteonekróze čelisti (Drug/Medication-/Induced Osteonecrosis of the Jaw). Incidence u onkologických pacientů se pohybuje v rozmezí 1–15 %. Incidence osteonekrózy čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu (ve srovnání s onkologickým dávkováním v dávkách desetinných) se pohybuje v rozmezí 0,001–0,01 %, což ve srovnání s incidencí v běžné populaci ($< 0,001$ %) představuje hraniční zvýšení rizika [91]. Výskyt ONJ byl pozorován u všech bisfosfonátů a denosumabu; míra rizika je patrně úměrná míře suprese kostní remodelace [92]. ONJ je tedy ověřeným, ale velmi vzácným nežádoucím účinkem antiresorpční léčby osteoporózy. Vedle antiresorpční léčby jsou rizikovými faktory osteonekrózy čelisti užívání glukokortikoidů, chirurgický zákrok na čelistních kostech, špatná ústní hygiena, chronický zánět v dutině ústní, diabetes mellitus a užívání antiangiogenních léků. Minimalizace rizika ONJ u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy lze dosáhnout zaléčením ústních onemocnění ještě před zahájením terapie a správnou ústní hygienou. Terapie ONJ je buď konzervativní, nebo chirurgická, přičemž v posledních letech se u symptomatických pacientů a ONJ vyšších stadií

více prosazují chirurgické postupy, založené na přesném zhodnocení rozsahu postižení zobrazovacími metodami a resekci kosti do zdravé tkáně [93]. U diagnostikované ONJ je pochopitelně indikováno přerušení antiresorpční léčby, jakkoli dopad tohoto opatření, především po dlouhodobé léčbě bisfosfonáty s dlouhým skeletálním poločasem, nemusí být významný. Doporučení týkající se přerušování antiresorpční léčby před stomatochirurgickými výkony, vč. aplikace zubních implantátů, a endodontickými procedurami, nejsou konzistentní [91], ale jako logické se jeví antiresorpční léčbu přerušit, u plánovaných výkonů pokud možno s co největším předstihem.

Atypická fraktura femuru (AFF)

Atypické zlomeniny femuru jsou spojovány s užíváním antiresorpční léčby bisfosfonáty a denosumabem, ale vyskytují se i u jedinců, kteří tyto léky neužívali. AFF jsou považovány za stresové zlomeniny. Jsou lokalizovány v subtrochanterické oblasti a v průběhu diafýzy, jde o příčné nebo krátké šikmé zlomeniny bez tříštivých charakteristik. Typická je periostální stresová reakce (detekovatelná radiograficky jako fokální ztlustění kortikalis ještě před frakturou). Častý je oboustranný výskyt. Relativní riziko AFF u pacientů užívajících antiresorpční léčbu je vysoké, nicméně absolutní riziko je nízké a pohybuje se mezi 3,2 a 50 případy na 100 000 pacientů. Riziko stoupá s dlouhodobým užíváním až k hodnotě 100 případů na 100 000 pacientů. Po přerušení antiresorpční léčby riziko AFF klesá. Příčinou AFF je pravděpodobně léky indukovaná suprese cílené intrakortikální remodelace, která zajišťuje hojení mikrotrhlin, jež mohou progredovat do podoby mikrofraktur a následně AFF. U pacientů užívajících delší dobu antiresorpční léky je vhodné cílené dotazování na bolesti lokalizované hluboko ve stehně, které se objevují po zatížení dolních končetin a zhoršují se chůzí. Při záhytu AFF v prodromální fázi je indikováno úplné odlehčení postižené dolní končetiny a vyšetření kontralaterálního femuru. Samozřejmostí je přerušení antiresorpční léčby. Kostní scintigrafie nebo MRI má vyšší citlivost k detekci prodromů AFF než klasický radiogram [94]. Hojení AFF může urychlit aplikace teriparatidu [95].

7.3 Osteoanabolická léčba

V současné době je k dispozici jediný preparát s prokázanou osteoanabolickou účinností, teriparatid. Podstata jeho působení tkví v zintenzivnění procesu kostní remodelace jako celku, přičemž kostní novotvorba je po dobu měsíců až let zvýšena výrazněji než kostní resorpce (tzv. anabolické okno) [96]. V dohledné budoucnosti by měly být k dispozici preparáty dočasně působící „uncoupling“, tj. rozpojení procesu kostní novotvorby, jež je pod jejich vlivem zvýšena, a kostní resorpce, již více či méně suprimují [97,98].

7.3.1 Teriparatid

Dle SPC je teriparatid registrován mj. k léčbě postmenopauzálních žen, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. U postmenopauzálních žen byl prokázán významný pokles

výskytu zlomenin obratlů i nonvertebrálních zlomenin, ne však zlomenin proximálního femuru. Dále k léčbě osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin.

Doporučenou dávkou je 20 µg aplikovaných subkutánně 1× denně speciálním injektorem. Maximální celková délka léčby je 24 měsíců a podle současných poznatků nemá být v průběhu života opakována.

Preskripční omezení: *S. Přípravek specializované péče, předepisovaný lékařem specializovaného pracoviště.*

Indikační omezení: *Teriparatid je předepisován v léčbě:*

1) Žen s postmenopauzální osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající a spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T-skóre bederní páteře menší nebo rovno -3,0 SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze. 2) Žen a mužů léčených glukokortikoidy v denní dávce odpovídající 5 mg nebo více prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud T-skóre v oblasti bederní páteře je menší nebo rovno -2,5 SD. 3) Mužů s osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T-skóre v oblasti bederní páteře menší nebo rovno -3,0 SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze.

Teriparatid (TPTD) je označení pro aminoterminální sekvenci 34 aminokyselin molekuly lidského parathormonu získanou rekombinantní technologií (rhPTH/1-34/). Tato sekvence je zodpovědná za biologickou účinnost kompletní molekuly lidského parathormonu čítající 84 aminokyselin. Na rozdíl od kontinuální hypersekrece parathormonu, která vede k destrukci kosti, intermitentní aplikace teriparatidu preferenčně stimuluje osteoblastickou kostní novotvorbu, a to jak v rámci procesu kostní remodelace, tak na klidových kostních površích [99], což je předpokladem anabolického účinku na kost [100].

Po zahájení léčby teriparatidem dochází k rychlému vzestupu PINP, markeru kostní novotvorby, který dosahuje vrcholu po 6 měsících léčby (251 % nad úroveň vstupních hodnot); vzestup markeru kostní resorpce (NTx) je mírnější a opožděný za vzestupem markeru kostní novotvorby [101]. Histomorfometricky je aplikace teriparatidu spojena se zvýšením objemu trámčité kosti, nárůstem konektivity trámců a tloušťky kortikální kosti [102]. Vliv TPTD na zlomeniny byl zkoumán v rámci kontrolované studie *FPT* (trvání léčby v průměru 21 měsíců). Ve srovnání s placebem bylo při léčbě teriparatidem riziko nové zlomeniny obratlového těla sníženo o 65 % (RR 0,35; 95% CI 0,22–0,55), riziko nevertebrálních zlomenin o 53 % (RR 0,47; 95% CI 0,25–0,88). Výskyt zlomenin proximálního femuru nebyl v rámci *FPT* pro jejich nízký výskyt detekovatelný [103]. Po 18 měsících trvání observační studie bez aplikace léků, která navazovala na *FPT*, měly pacientky z původní skupiny s teriparatidem výskyt zlomenin obratlových těl o 41 % nižší než pacientky z původní placebové skupiny (RR 0,59; 95% CI 0,42–0,85) [104]. Po 30 měsících bez léčby byl výskyt nevertebrálních zlomenin o 38 % nižší než u pacientek z placebové skupiny (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,93) [105].

7.4 Kombinační léčba

Kombinace anabolického a antiresorpčního preparátu teoreticky může zvýšit denzitu kostního minerálu, resp. pevnost kosti více než samostatná aplikace osteoanabolika nebo antiresorptiva. Byla provedena řada převážně menších klinických studií, jež kombinovaly aplikaci teriparatidu i PTH(1-84) s různými antiresorptivy. Sledovanými cíli byly převážně denzita kostního minerálu a markery kostní remodelace, nověji nepřímé parametry pevnosti kosti zjištěné prostřednictvím kvantitativní počítačové tomografie. Není k dispozici studie posuzující vliv kombinační léčby na riziko zlomenin.

Jako vhodná se jeví kombinace teriparatidu a estrogenů nebo raloxifenu, a to jak v primoterapii, tak v návaznosti na předchozí antiresorpční léčbu. Kombinace vykazuje aditivní efekt na BMD bederní páteře i proximálního femuru [106–112].

U postmenopauzálních žen bez předcházející antiresorpční léčby kombinace PTH(1-84) s alendronátem nebo teriparatidu s kyselinou zoledronovou ve srovnání s monoterapií osteoanabolickým preparátem nepřináší další nárůsty BMD bederní páteře, ale vede k vyšším nárůstům BMD proximálního femuru [113,114]. Uvedený pozitivní vliv kombinace na BMD proximálního femuru u pacientek bez předcházející antiresorpční léčby byl pozorován i u pacientek, které před zahájením kombinace užívaly bisfosfonáty [115–120]. Jedinou kombinací, která jasně ukazuje aditivní efekt nejen na BMD proximálního femuru, ale i bederní páteře, je kombinace teriparatidu s denosumabem [121], přičemž tato kombinace významně zlepšuje i strukturální parametry kortikální kosti a nepřímé ukazatele její pevnosti [122].

7.5 Sekvenční léčba

Antiresorpční léčba trvající déle než 6–10 let není doporučována a kúra osteoanabolickým teriparatidem je omezena na 24 měsíců. Pacienti s nejtěžšími formami osteoporózy není vhodné ponechávat dlouhodobě bez terapie, takže vedle zapojení „drug holiday“ je vhodné zvažovat sekvenci osteoanabolický-antiresorpční nebo antiresorpční-osteoanabolický preparát.

Předcházející antiresorpční léčba – především bisfosfonáty s delším skeletálním poločasem – může reakci skeletu na teriparatid posuzovanou vývojem BMD oddálit [123]. Naopak předcházející léčba raloxifenem nemá na efekt teriparatidu negativní vliv [124]. S narůstající praxí zařazování přestávek v antiresorpční léčbě („drug holiday“) se nabízí otázka, po jak dlouhé době přerušení antiresorpční léčby lze považovat pacienta za antiresorptivem „nepředléčeného“. Určitým vodítkem mohou být intervaly uvedené v kapitole 7.2.7.1.

Na ukončenou kúru teriparatidem je nezbytné bezprostředně navázat antiresorpční léčbou, která zajistí udržení nově vytvořené kostní hmoty [125].

Z hlediska vývoje plošné i volumetrické BMD lze považovat za vhodnou sekvenci monoterapie teriparatidem (9 měsíců) – kombinace teriparatid-alendronát (9 měsíců) – alendronát [126]. Tento přístup (alendronát lze patrně nahradit kyselinou zoledronovou nebo denosumabem) může být vhodný u pacientů s hlubokou osteoporózou, neboť maximalizuje časné nárůsty BMD všech lokalizací. Utrpí-li pacient užívající bisfosfonáty zlomeninu proximálního femuru, jako vhodné opatření maximalizující BMD proximálního femuru a jeho pevnost se jeví přidání teriparatidu k pokračující léčbě bisfosfonátem (případně záměna perorálního bisfosfonátu za zoledronovou kyselinu či denosumab) [127].

Informaci, že sekvence teriparatid-denosumab vede k vyšším nárůstům BMD než aplikace těchto preparátů v opačném pořadí [128], nutno chápat v širším kontextu. Po ukončení aplikace teriparatidu je střední stupeň mineralizace skeletu nízký a je prakticky jisté, že aplikace antiresorptiva navazující na sekvenci denosumab-teriparatid by vedla k dalšímu výraznému vzestupu BMD. Tato informace je podstatná z praktického hlediska, neboť v podmínkách stávajících úhradových omezení drtivá většina žen s těžkou postmenopauzální osteoporózou je před zahájením kúry teriparatidem zpravidla několik let předléčena antiresorpčními preparáty; primoterapie teriparatidem v České republice přichází v úvahu prakticky jen u pacientů s osteoporózou, kteří užívají glukokortikoidy.

1. Mayer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U. S. Preventive Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 158:691–696.
2. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocr Metab* 2013; 98:E1283–304.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
4. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J et al. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121–1132.
5. Pludowski P, Holick MF, Pilz S et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:976–989.
6. El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 2015;30:1119–1133.
7. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013;29:1–9.
8. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P et al. IOF position statement: vitamin D recommendation for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–1154.
9. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int* 2013;92:191–206.
10. Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *BoneKey Reports* 3,2014; Article number: 512.
11. Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817–824.
12. Lewiecki EM, Cummings SR, Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:946–953.
13. Kanis JA, McCloskey E, Branco J et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteopor Int* 2014;25:2533–2543.
14. El Miedany Y. Treat to Target for Osteoporosis: Another Step Forward. *Curr Rheumatol Rev* 2015;10:99–105.
15. Torgerson DJ, S Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891–2897.
16. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
17. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4914–4923.
18. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875–883.

19. Greendale GA, Sowers MF, Han W et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2012;27:111–118.
20. Robbins JA, Aragaki A, Crandall CJ et al. Women's Health Initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause* 2014;21:116–123.
21. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
22. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–629.
23. Viereck V, Gründker K, Blaschke S et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4206–4213.
24. Gianna W, Ricci A, Gazzaniga P et al. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha synthesis in vivo: results from a pilot clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6097–6099.
25. Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;1:163–185.
26. Delmas PD, Ensrud K, Adachi JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–3617.
27. Ettinger B, Black D, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637–645.
28. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514–1524.
29. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment* 2001;65:125–134.
30. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–1761.
31. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923–1934.
32. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23:351–363.
33. Suri S, Mönkkönen J, Taskinen M et al. Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 2001;29:336–343.
34. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000;12:1–12.
35. Emkey R. Alendronate and Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Profiles of the Once-Weekly and Once-Daily Dosing Formulations. *Med Gen Med* 2004;6:6.
36. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Int Med* 2001;161:107–110.
37. Leu CT, Luegmayer E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006;38:628–636.
38. Cummings SR, Black DM, Thompson TE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–2082.
39. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–1541.
40. 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.
41. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–1996.
42. 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.
43. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103–111.
44. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003;14:437–441.
45. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
46. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
47. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;343:333–340.
48. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–126.
49. Mellström DD, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–468.
50. Kung AWC, Rovayo R, Geusens P et al. Results of a 3-month randomized trial to examine week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 14):S218.
51. Štěpán JJ, Burckhardt P, Hána V. The effects of three-month intravenous ibandronate on bone density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone* 2003;33:589–596.
52. Christiansen C, Tankó LB, Warming L et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003;14:609–613.
53. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–1322.
54. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838–1846.
55. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238–1243.
56. 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.
57. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1–11.
58. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:240–242.
59. Lipton A, Goessl C. Clinical development of antiRANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. *Bone* 2011;48:96–99.
60. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161.
61. Bone H, Bolognese M, Yuen C et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149–2157.
62. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–980.
63. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765.
64. Bone HG, Brandt ML, Brown JP et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. *J Bone Miner Res* 2015(Suppl1):S471.
65. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911–2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–17.
66. Mentaverri R, Hurtel AS, Kamel S, Robin B, Brazier M. Strontium directly stimulates osteoclast apoptosis. *Osteoporos Int* 2004;15:S92.
67. Boivin G, Farlay D, Panczer G et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralisation of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):SA401.
68. 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.
69. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J et al. The effect of PTH (1–84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:2529–2537.
70. Middleton ET, Steel SA, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice. *Calcif Tissue Int* 2007;81:335–340.
71. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1358–1368.
72. Reginster J-Y, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Periperal Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–2822.
73. Reginster J-Y, Felsenberg D, Boonen S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687–1695.
74. Papapoulos S, Cremers S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075–1076.
75. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1291–1300.

76. Watts N, Chines A, Olszynski W et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risendronate. *Osteoporos Int* 2008;19:365–372.
77. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>)
78. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048–2051.
79. Black D, Bauer D, Schwartz A, Cummings S, Rosen C. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051–2053.
80. Leslie W, Lix L, Johansson H et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res* 2012;27:1243–1251.
81. Diab D, Watts N. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:487–506.
82. Compston J, Bilezikian J. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it. *J Bone Miner Res* 2012;27:240–242.
83. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med* 2011;78:619–630.
84. Papapoulos S, Chapurlat C, Libanati L. 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: 694–701
85. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L et al. The effect of 3 or 6 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483–4492.
86. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int* 2015;doi:10.1007/s00198-015-3179-x.
87. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;doi:10.1007/s00198-015-3234-7.
88. Papapoulos S, Roux C, Bone HG et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis for up to 9 years: results through year 6 of the FREEDOM extension. *Ann Rheum Dis* 2015;74:529–530.
89. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–1117.
90. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–1956.
91. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23.
92. Zhang X, Hamadeh IS, Shuang S, Lesko LJ, Gong Y. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2015; DOI 10.1002/jbmr.2693.
93. Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K et al. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 2015; 26:1997–2006.
94. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
95. Chiang CY, Zebaze R, Ghasem-Zadeh A et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone* 2013;52:360–365.
96. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905–916.
97. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412–420.
98. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T et al. A randomized, double blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin a, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2015;30:216–224.
99. Lindsay R, Cosman F, Zhou H et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res* 2006;21:366–373.
100. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980;280:1340–1344.
101. McClung MR, San Martin J, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005;165:1762–1768.
102. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) (teriparatide) improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res* 2003;18:1932–1941.
103. 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;344:1434–1441.
104. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004; 164:2024–2030.
105. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–1513.
106. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1–34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006;21:83–291.
107. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925–931.
108. Roe EB, Sanchez SD, del Puerto GA et al. Parathyroid hormone 1–34 (hPTH 1–34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis – results from a placebo-controlled randomized trial. *J Bone Miner Res* 1992;12(Suppl 1):S137.
109. Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005;20:1905–1911.
110. Cosman F, Nieves JW, Zion M, Barbutto N, Lindsay R. Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:529–535.
111. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3772–3780.
112. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* 2013; 28:1328–1336.
113. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–1215.
114. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1–34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503–511.
115. Cosman F, Nieves J, Zion M et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *New Engl J Med* 2005;353:566–575.
116. McClung MR, San Martin J, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165:1762–1768.
117. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591–1600.
118. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3772–3780.
119. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* 2013;28: 1328–1336.
120. Walker MD, Cusano NE, Sliney Jr J et al. Combination therapy with risendronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013;44:237–246.
121. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382:50–56.
122. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett Bowie S-AM et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartment bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA HRpQCT study. *J Bone Miner Res* 2015;30:39–45.
123. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591–1600.
124. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19:745–751.
125. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004; 164:2024–2030.
126. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Lung S, Resch H. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2013;28:196–205.
127. Cosman F. Combination therapy for osteoporosis: a reappraisal. *BoneKEY Reports* 2014 (3);Article number: 518.
128. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;published Online July 3, 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5)

8 Závěr

Předkládaný text Stanoviska Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP – Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy odráží stav informací z průběhu třetího čtvrtletí roku 2015. V následujících letech můžeme očekávat více či méně zásadní změny, které se budou dotýkat většiny obsahu Stanoviska.

Přesnější kvantifikace rizika zlomeniny povede k dalším změnám náhledu na práh terapeutické intervence a možná i na diagnózu osteoporózy jako takové [1].

V klinické praxi se uplatní některé z osteoanabolických léků, jejichž účinnost je momentálně předmětem klinického

zkoušení: antagonisté endogenních inhibitorů kostní novotvorby (sklerostinu, dickkopf-1, katepsinu K), kalcilytika a nové lékové formy lidského parathormonu a analoga PTH-related proteinu (PTHrp). Jejich zařazení do spektra antiosteoporotických léků jistě ovlivní i schémata sekvenční, případně kombinační léčby osteoporózy.

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu v budoucnu předpokládá další aktualizace Stanoviska.

1. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015;30: 1747–1753.

INFORMACE

Výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) na svém pracovním zasedání dne 7. 4. 2016 rozhodl o **vypsání cestovních grantů**:

ASBMR Annual Meeting 2016, Atlanta, Georgia, USA, 16.–19. 9. 2016 (počet: 1)

Cestovní grant zahrnuje úhradu registračního poplatku (cca 600,– USD) a částku 20.000,– na úhradu nákladů na cestu a pobyt.

Kritéria:

- Členství SMOS.
- Věk ≤ 45 let.
- Publikační činnost v oboru klinické osteologie (preferenčně v Osteologickém bulletinu) v letech 2014–2016.
- Odevzdání cestovní zprávy (pro uveřejnění v Osteologickém bulletinu) v rozsahu 3 textových stran do 20. 10. 2016.

Ekvivalent registračního poplatku v CZK (podle aktuálního platného kurzu ČNB) bude vybranému uchazeči proplacen na základě předloženého originálu dokladu převodu na účet ASBMR.

Částka 20 000,– bude uchazeči proplacena po odevzdání cestovní zprávy, a to na základě předložení originálů dokladů o nákupu letenky/dokladu o zaplacení ubytování.

V případě vyššího počtu uchazečů si výbor SMOS na základě posouzení výše uvedených kritérií vyhrazuje právo výběru uchazeče.

**XIX. Kongres slovenských a českých osteologů, Žilina, Slovenská republika
8.–10. 9. 2016 (počet: 10)**

Cestovní grant zahrnuje úhradu registračního poplatku a ubytování po dobu trvání kongresu.

Kritéria:

- Členství SMOS.
- Aktivní účast (přednáška, poster).
- Odevzdání prezentované práce ve formě, která odpovídá publikačním pravidlům Osteologického bulletinu do 30. 10. 2016.

Proplacení registračního poplatku a ubytování bude provedeno na základě předložení originálů dokladů o zaplacení.

V případě vyššího počtu uchazečů si výbor SMOS na základě posouzení výše uvedených kritérií vyhrazuje právo výběru uchazečů.

Přihlášky na obě vědecké akce zasílejte co nejdříve vědeckému sekretáři SMOS, MUDr. Janu Rosovi, mail: rosaj@affidea-praha.cz

Výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) na svém pracovním zasedání dne 7. 4. 2016 rozhodl o **vypsání edukačního grantu**:

Předatestační kurz Klinická osteologie (termín konání 23.–27. 5. 2016) (počet: 15)

Kurz není určen jen těm, kteří se připravují k atestaci z Klinické osteologie – je kvalitním edukačním kurzem pro každého, kdo si chce doplnit a rozšířit znalosti v oboru! Grant zahrnuje úhradu registračního poplatku (ve výši 5.000,– Kč).

V případě vyššího počtu uchazečů si výbor SMOS na základě posouzení níže uvedených kritérií vyhrazuje právo výběru uchazeče/uchazečů, jedním z rozhodujících kritérií bude doba přihlášení. Výbor SMOS si vyhrazuje právo zrušit konání kurzu při nedostatečném počtu účastníků.

Kritérium:

- členství SMOS

Přihlášky zasílejte co nejdříve tajemníkovi Katedry klinické osteologie IPVZ, doc. MUDr. Václavu Vyskočilovi, Ph.D., mail: vyskocil@fnplzen.cz