

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II

ČÁST PRVNÍ

(pracovní verze)

Zpracovali členové výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, v březnu 2007.

Koordinátor materiálu: J. Rosa

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, J. Jeníček, I. Kučerová, V. Palička, Š. Kutílek, J. Rosa

Korespondence: MUDr. Jan Rosa, Osteocentrum DC Mediscan, 148 00 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Úvod

Osteoporóza je významným onemocněním masového výskytu představujícím závažný zdravotní a sociální problém. Jde o generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované sníženou pevností kostí. Snížená pevnost kostí je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin.

V přítomnosti jedné nebo více osteoporotických zlomenin lze hovořit o manifestované osteoporóze. Přisouzení konkrétní zlomeniny osteoporóze může být v jednotlivých případech obtížné. Fraktury jsou četné i u jedinců s osteopenií nebo normálním množstvím kostní hmoty. Zda je možno označit frakturu u pacienta s nízkým množstvím kostní hmoty za frakturu osteoporotickou, by mělo vyplývat ze zhodnocení celkového kontextu, vč. klinického stavu pacienta a úrazového děje. V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let. Celkově osteoporóza postihuje více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu a zkracují délku života. Věkově specifická incidence zlomenin kyčle se za posledních 20 let v České republice zdvojnásobila a tuto zlomeninu každoročně utrpí 4 % všech žen starších 85 let. Tyto zlomeniny vedou u pětiny postižených osob během prvního roku po úrazu k úmrtí a až u poloviny nemocných k závislosti na dopomoci. Zlomeninám lze předejít vhodnými opatřeními. Ta se týkají včasné identifikace osob se zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomenin a dalších opatření k eliminaci ovlivnitelných faktorů rizika, dále medikamentózních opatření, a konečně ověření účinnosti těchto opatření. Tyto okruhy jsou předmětem následujících doporučených postupů.

Toto doporučení bylo zpracováno na základě publikovaných stanovisek Světové zdravotnické organizace (SZO), Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), Doporučení Zastřešujícího svazu osteologických společností německy mluvících zemí pro profylaxi, diagnostiku a léčbu osteoporózy, Americké asociace pro klinickou endokrinologii, Bel-

gické osteologické společnosti a Kanadské společnosti pro osteoporózu, Oficiálního stanoviska Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii (ISCD) a předchozí verze Doporučených postupů pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP z roku 2003 [1].

Diagnostika osteoporózy

Rozhodnutí o vyšetření ke zjištění osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Faktory uvedené v tab. 1 je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření cílená na ověření osteoporózy. Kostní denzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případná navazující preventivní nebo léčebná opatření.

Užívaná definice osteoporózy podle SZO z roku 1994 předpokládá vyšetření **kostní denzitometrií**. Výstup denzitometrického vyšetření, denzita kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD), je nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny.

Standardem denzitometrického vyšetření je v současné době metoda dvouenergiové rtg absorpciometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA). Pro diagnostiku osteoporózy mohou být použity hodnoty BMD stanovené v oblasti bederní páteře (v rozsahu prvního až čtvrtého bederního obratle), celkového proximálního femuru (Total Hip) a krčku femuru. Je-li na scanu bederní páteře hodnotitelný pouze jeden obratel, diagnóza by měla být stanovena na základě vyšetření jiného místa skeletu. Ostatní oblasti definované na proximálním konci kosti stehenní (trochanter a Wardův trojúhelník) nejsou pro diagnostiku osteoporózy vhodné. Stanovení BMD na skeletu předloktí přichází

v úvahu v případě, že nelze provést nebo interpretovat scan bederní páteře a/nebo proximálního femuru. Jedinou vhodnou oblastí zájmu na předloktí je tzv. 33% radius (někdy označovaný jako 1/3 radius) nedominantní horní končetiny. Ostatní oblasti na předloktí nejsou doporučovány.

Výsledky vyšetření kostní denzitometrií se vyjadřují jako T skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD mladých zdravých osob téhož pohlaví), resp. jako Z skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD stejně starých osob téhož pohlaví). Každé snížení BMD o 1 směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T skóre v rozmezí $-1,0$ až $+1,0$ se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T skóre mezi $-1,0$ a $-2,5$) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Denzitometrický nález odpovídající pásmu osteoporózy (T skóre $\leq -2,5$) vyžaduje diferenciální diagnostiku, vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T skóre lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí DXA ve výše uvedených místech skeletu. Zatímco u postmenopauzálních žen je jednoznačně preferovaným ukazatelem T skóre, u žen před přechodem by mělo být upřednostněno Z skóre. Pokles Z skóre pod -2 by měl být interpretován jako „nález nižší než předpokládaný vzhledem k věku“.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny měřeného úseku skeletu lépe než o riziku zlomeniny jiného místa skeletu. Měření BMD pomocí DXA je nejučinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze.

Měření BMD proximálního femuru vypovídá o riziku zlomeniny kyčle prokazatelně lépe (relativní riziko na každou změnu BMD o 1 směrodatnou odchylku je 2,4) než ultrazvukové vyšetření patní kosti (relativní riziko 1,6).

Vyšetření kosti kvantitativním ultrazvukem (qUS) stanovuje parametry průchodu ultrazvuku kostní tkání (rychlost průchodu ultrazvuku – Speed/Velocity of Sound, SOS/VOS a širokopásmový útlum ultrazvuku – Broadband Ultrasound Attenuation, BUA). Ačkoli změny těchto parametrů mohou mít vztah k riziku zlomeniny, metoda z principu není vhodná k diagnostice osteoporózy, neboť osteoporóza je definována určitou hodnotou BMD, což je parametr, který qUS nestanovuje. Nevýhodou je i nízká přesnost metody, která znemožňuje monitorování vývoje nálezu, resp. účinku léčby.

Radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci a bederní páteře v zadopřední projekci je nezbytné k ověření přítomnosti zlomenin obratlových těl, nelze ho však užít ke stanovení poklesu kostní hmoty. V současné době stále neexistují všeobecně akceptované indikace radiografického vyšetření páteře. Vodítkem může být tzv. index prevalentních zlomenin obratlů (Prevalent Vertebral Fracture Index, PVFI), který následující stavy ohodnocuje určitým počtem bodů: věk 60–69 let (1 bod), 70–79 let (2 body), > 80 let (3 body), nevertebrální zlomenina (1 bod), dokumentovaná osteoporóza (1 bod), pokles tělesné výšky od 20 let věku o 2–4 cm (1 bod), > 4 cm (2 body). Radiografické vyšetření je indikováno při dosažení součtu ≥ 4 bodů.

Zhodnocení zlomenin obratlů v rámci denzitometrického vyšetření (Vertebral Fracture Assessment, VFA) může být provedeno, pokud pozitivní výsledek vyšetření ovlivní roz-

hodování o léčebném postupu. Indikací k VFA je podezření na zlomeniny obratlových těl, např. zdokumentovaný pokles výšky ve srovnání s mladším dospělým věkem o > 3 cm, anamnéza zlomeniny po 50. roce věku, nutnost dlouhodobé perorální či parenterální aplikace kortikosteroidů.

Další rizikové faktory zlomenin

Skeletální rizikové faktory zlomenin. Prodělaná osteoporotická zlomenina, především zlomenina obratlového těla (zvláště těžká nebo vícečetná) znásobuje pravděpodobnost dalších zlomenin. Rychlý úbytek kostní hmoty dle denzitometrie a vysoká úroveň kostní remodelace jsou nezávislými rizikovými faktory zlomenin.

Non skeletální rizikové faktory zlomenin. Sklon k pádům, nikotinizmus, nízká fyzická aktivita a nízká tělesná hmotnost jsou modifikovatelnými rizikovými faktory. Zvýšené riziko zlomeniny může naznačovat prodělaná zlomenina po 40. roce věku, ke které došlo při neadekvátně malém traumatu, vyšší věk, údaj o osteoporotické zlomenině u matky, otce nebo sourozenců, výška těla u žen nad 168 cm.

Riziko zlomenin, o kterém vypovídá BMD, je nutné hodnotit s přihlédnutím k uvedeným rizikovým faktorům zlomenin.

Klinicky je osteoporóza diagnostikována osob s hodnotou BMD nižší než $-2,5$ (T skóre) a u pacientů, kteří utrpěli osteoporotickou zlomeninu po 40. roce věku. Za zlomeninu obratle se považuje snížení výšky obratle o 20 % (příp. ve srovnání s výškou měřenou stejným způsobem na sousedních obratlích), pokud lze vyloučit jiný důvod deformity. Je nutné zvažovat kumulativní charakter výpovědi výše uvedených faktorů o riziku zlomeniny.

Diferenciální diagnostika. Kostní denzitometrie stanovuje množství kostního minerálu v plošné projekci daného úseku skeletu. Proto je před vyslovením klinické diagnózy osteoporózy nutné vyloučit kostní onemocnění charakterizované porušenou mineralizací (např. osteomalácií). Při poklesu kostní denzity do pásma osteoporózy je nezbytné odlišit i poruchy složení kostní matrix (např. osteogenesis imperfecta), metabolické a nádorové osteopatie. Stanovení diagnózy postmenopauzální osteoporózy vyžaduje diferenciální diagnostiku sekundární osteoporózy. Součástí klinického vyšetření proto má být základní hematologické vyšetření, stanovení koncentrace kreatininu, vápníku, fosforu, TSH a katalytické aktivity GMT a ALP v séru, vylučování vápníku močí, případně stanovení sérového albuminu a elektroforetické vyšetření bílkovin séra a vylučování fosfátů močí. Při diferenciální diagnostice osteopatií je v indikovaných případech vhodné vyšetřit sérové koncentrace parathormonu, 25-hydroxyvitamínu D, močový volný kortizol. V indikovaných případech je třeba zajistit kostní biopsii po dvojím značení tetracyklinem. Vyšetření biochemických markerů kostní remodelace umožňuje stanovení stupně metabolického kostního obratu, což může být přínosem v diferenciální diagnostice vysokoobratových osteopatií, k upřesnění rizika zlomeniny u starších žen, k posouzení vhodnosti uvažované léčby s přihlédnutím k mechanismu jejího účinku a během léčby k ověření účinku léčby na kostní metabolický obrat (pokud byla výpověď markeru při zvoleném způsobu léčby mezinárodně validována a pokud jsou dodržena kritéria kontroly kvality a provedení testu). Stejně jako denzitomet-

rii, tak i biochemická vyšetření je doporučeno preferenčně provádět na pracovištích se zajištěnou interní i externí kontrolou kvality.

Monitorování léčby. BMD má být vyšetřena vždy před zahájením léčby osteoporózy. Opakované vyšetření BMD v časových intervalech, zohledňujících nepřesnost měření, vypovídá o rychlosti změny množství kostního minerálu a proto i při léčení nemocných s osteoporózou potvrzuje účinek léčby na denzitu kostního minerálu. Pro posouzení změny BMD v čase lze užít jen denzitometrů s pravidelnou kontrolou kvality měření (s dokumentovanou nejmenší významnou změnou pro daný přístroj a operátora) a měření provádět vždy na témže přístroji. Při užití antikatabolických léků dochází ke změně BMD axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny. Po zahájení léčby některými antikatabolickými preparáty dokáže krátkodobá (měsíce) změna markeru kostní remodelace predikovat dlouhodobé (roky) riziko zlomeniny.

Souvislost účinnosti léčby s mírou ovlivnění markerů

kostní remodelace je prostudována zčásti, resp. pouze u některých preparátů. Po roční léčbě alendronátem je výraznější redukce rizika zlomenin pozorováno u pacientek se snížením úrovně kostní remodelace o více než 30 % ve srovnání se vstupními hodnotami [2]. Při léčbě risedronátem vysvětluje pokles úrovně kostní remodelace významnou proporcí sníženého rizika zlomeniny. Redukce kostní remodelace, podle typu použitého markeru, o více než 40 % (S-NTX), resp. 60 % (S-CTX) nevede k dalšímu snížení rizika zlomeniny [3]. Při léčbě raloxifenem je změna úrovně kostní remodelace nejlepším prediktorem účinnosti léčby. Nejvýznamnější redukce výskytu zlomenin je po třech letech pozorována u pacientek, u nichž došlo po 6 a 12 měsících léčby k nejvýraznějšímu snížení markeru kostní remodelace [4]. Při interpretaci těchto závěrů je nutné uvážit odlišný mechanismus účinku uvedených antikatabolických preparátů.

Velmi časná změna markeru kostní novotvorby (nikoli však markeru kostní resorpce) koreluje se zlepšením strukturálních parametrů kosti po 22 měsících léčby teriparatidem [5].

Tabulka 1

Rizikové faktory osteoporózy, které jsou indikací k vyšetření osteoporózy u postmenopauzálních žen

- **Prokázaná atraumatická/nízko-traumatická zlomenina obratle, asymptomatická zlomenina obratle.**
- Snížení tělesné výšky od 25 let o více než 3 cm.
- **Zlomenina po 40. roce věku po neadekvátně malém traumatu.**
- **Podezření na osteoporózu vyslovené na základě rtg vyšetření.**
- **Anamnéza zlomeniny proximálního femuru u otce či matky.**
- Fyzická inaktivita.
- Body mass index < 19 kg/m², resp. hmotnost < 57 kg u žen.
- Tělesná hmotnost proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.
- Věk > 65 let (zdvojnásobení rizika po každých 10 letech věku).
- Nikotinizmus.

Endokrinní a metabolická onemocnění

- **Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. Vyšetření kostní denzitometrií je indikováno ještě před zahájením léčby.**
- **Primární hyperparatyreóza.**
- **Hypogonadismus**, sekundární amenorea (s výjimkou gravidity) trvající déle než rok.
- Anorexia nervosa.
- Hyperfunkce štítné žlázy v anamnéze

Poruchy výživy

- **Malabsorpční syndromy**, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D.

Jiné příčiny sekundární osteoporózy

- Osteogenesis imperfecta.
- Mnohočetný myelom.
- Mastocytóza.
- Stav po transplantaci orgánů.
- Dlouhotrvající imobilizace.
- Revmatoidní artritida a další chronické zánětlivé artropatie.
- Chronická antikonvulzivní léčba.
- Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy v supresních dávkách, analogy GnRH.

1. Autorský kolektiv, koordinátor V.Palička. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003;8:8–13.
2. 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.
3. 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.
4. Bjarnason NH, S. Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:922–930.
5. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3970–3977.

Prevence a nefarmakologická terapie

Cílem preventivních opatření je dosáhnout maximálního množství kostní hmoty během dětství a dospívání, v dospělosti bránit ztrátám kostní hmoty v důsledku nevhodného životního stylu a rozvoji sekundární osteoporózy při některých onemocněních.

- Všeobecné zásady: dostatečný příjem kalcia v dietě (doporučená denní dávka: dospívající 1 300–1 500 mg, dospělý do 50 let 1 000 mg, dospělý nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotná a kojící ženy 1 200 mg).

Pokud nelze dosáhnout doporučené dávky úpravou jídelníčku, je třeba vápník dodávat formou farmak. Je prokázáno, že dostatečný příjem kalcia významně zvyšuje nárůst kostní hmoty zejména u fyzicky aktivních dětí.

- Saturace organismu vitamínem D. Doporučená denní dávka 400 IU, nad 50 let věku 800 IU. Podle posledních poznatků nemusí tyto dávky vždy postačovat k dosažení cílové hladiny kalcidiolu [25(OH)vitamínu D].

Populace pacientů, u nichž je vhodné podávání vitamínu D, jsou zmíněny v kapitole „Vápník a vitamín D“.

- Udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy (nevhodná je zejména neúměrně nízká hmotnost).
- Věku přiměřená fyzická aktivita.

Fyzická aktivita zatěžující skelet vahou celého těla (zejména rychlá chůze, běh, tanec, poskoky, gymnastika) prokazatelně vede ke zvýšení množství kostní hmoty a denzity kostního minerálu u vyvíjejícího se skeletu a snižuje ztrátu kostní hmoty v oblasti bederní páteře i proximálního femuru u postmenopauzálních žen.

- Prevence pádů u seniorů.

Cílené cvičení pro seniory, zaměřené na chůzi, udržení svalové síly a rovnováhy je v prevenci pádů prokazatelně účinné. Prevence pádů je multifaktoriální, patří k ní korekce prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), úprava medikace vedoucí k polyurii, nykturii, ortostatické hypotenzii apod.

- Vyloučení nikotinizmu, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Všechna uvedená opatření jsou považována za preventivní a nefarmakologickou intervencí současně a měla by být uplatňována i v průběhu farmakologické léčby postmenopauzální osteoporózy.

Farmakologická terapie

Cíle léčby

- zabránit zlomeninám,

- udržet množství a kvalitu kostní hmoty nebo dosáhnout jejich úpravy,
- zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu,
- zachovat tělesnou zdatnost a snížit riziko pádů.

Kdo má být léčen

Kalcium a vitamín D jsou určeny pro všechny pacienty s dietním příjmem nižším než doporučeným.

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy nad rámec vápníku a vitamínu D je určena pro:

- ženy s denzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T skóre $-2,5$ a nižší),
- ženy se sníženou denzitou kostního minerálu, utrpí-li osteoporotickou zlomeninou.

Riziko zlomeniny, o němž BMD vypovídá, je třeba u každého pacienta hodnotit individuálně, především s ohledem na věk a prodělané zlomeniny.

Kalcium a vitamín D

ATC skupina A11, A12

Změny negativně ovlivňující remodelační schopnosti skeletu, spojené se stárnutím, mají kromě jiných faktorů prokázanou souvislost s příjmem kalcia a saturací organismu vitamínem D. Nedostatek vitamínu D omezuje tvorbu kalcitriolu s následným poklesem střevní absorpce vápníku. Přitom tvorba aktivního vitamínu D i absorpční schopnost střevní sliznice pro kalcium v reakci na něj s postupujícím věkem klesá [1].

Indikační skupina

Suplementace vápníkem a vitamínem D má být při terapii postmenopauzální osteoporózy součástí jakéhokoli léčebného postupu [2].

Účinnost

U seniorů s velmi častou deficiencí vitamínu D suplementace obou látek významně zlepšuje svalovou koordinaci. U žen ve věku 63–99 let došlo ke zlepšení o 5–11 %, $p = 0,0094$ [3]. K podobným závěrům dospěla studie na 4 100 ženách nad 60 let věku [4]. Několik dalších studií s celkovým počtem 1 237 sledovaných (81 % žen, průměrný věk 70 let) prokázalo po suplementaci trvající od dvou měsíců do tří let pokles rizika pádu o 31 % v aktivní skupině oproti placebo (OR 0,69; 95 % CI 0,53–0,88)[5].

Kombinovaná suplementace kalciumem a vitamínem D u osob s deficitem zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře i kyčle o 4–6 % (6,7) a snižuje biochemické markery osteoresorpce [8].

Ve skupině 9 605 seniorů v ústavní péči (věk 65–103 let) došlo u osob suplementovaných vápníkem a vitamínem D ($n = 4 957$) během tří let oproti jedincům na placebo ($n = 5 063$) k poklesu rizika fraktur o 16 % (RR = 0,84; 95% CI 0,72–0,98; $p < 0,025$). U žen byl v této studii pokles rizika zlomenin 19 % (RR = 0,81; 95% CI 0,68–0,95; $p < 0,01$) [9].

U prokázané postmenopauzální osteoporózy je podávání kalcia a vitamínu D postupem základním, samo o sobě však k terapii choroby nestačí.

Dostupné formy

Vápník je nejvhodnější ve formě karbonátu nebo citrátu.

Vitamín D je vhodnější ve formě D3 (cholecalciferol) než D2 (ergocalciferol) [10].

Dávkování a doba podávání

Dávkování kalcia je individuální podle složení jídelníčku. Celkový příjem vápníku by měl dosáhnout doporučené denní dávky pro daný věk (dospívající 1 300–1 500 mg; ženy 19–50 let 1 000 mg; ženy nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotné a kojící ženy 1 200 mg).

Doporučená denní dávka vitamínu D činí 400 IU (10 µg), nad 50 let věku nejméně 800 IU (20 µg). Protože intenzita slunečního svitu v našich geografických podmínkách není v průběhu roku dostačující, je vhodné zvláště v zimních měsících vitamín D dodávat: u rostoucího organismu, u pacientů s onemocněním, jež by mohlo vést k jeho deficitu, a u všech seniorů bez rozdílu.

Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možná intermitentní perorální či intramuskulární aplikace.

Trvání terapie kalcium a vitamínem D u žen s postmenopauzální osteoporózou není omezeno. Dodržování léčby je nezbytné. Po přerušení suplementace pozitivní vliv na skelet mizí [11].

Vedlejší účinky

Při terapii vápníkem se může objevit obstipace a meteorismus, častěji při použití karbonátu.

Předávkování kalcium a/nebo vitamínem D by vedlo k hyperkalcemii a hyperkalcémii s příslušnými projevy. Při použití vyšších než doporučených dávek je vhodné kalcemii a kalcemii monitorovat. Při léčbě zde doporučenými dávkami se tyto nežádoucí účinky prakticky nevyskytují.

Kontraindikace

Kontraindikací léčby je hyperkalcemie nekorigovatelná thiazidy; hyperkalcemie, hypervitaminóza D.

- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AI et al. Relationship of intestinal calcium absorption 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4023–4027.
- Boonen S, Rizzoli R, Meunier P et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamín D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511–519.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamín D and calcium supplementation on falls: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–351.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Higher 25-hydroxyvitamín D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged \geq 60y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–758.
- Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamín D: A review of evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257–270.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamín D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.
- Adams JS, Kantorovich V, Wu C et al. Resolution of vitamín D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2729–2730.
- Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM et al. The effect of a short course of calcium and vitamín D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996;6:314–319.
- Larsen ER, Mosekilde R, Foldspang A. Vitamín D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370–378.
- Brown JP, Josse RG – for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1–S34.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamín D supplements in bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:745–750.

Aktivní metabolity vitamínu D (alfakalcidol, kalcitriol) ATC skupina A11

Léčba aktivními metabolity vitamínu D je účinná zejména u nemocných s podezřením nebo průkazem poklesu aktivity alfa hydroxylázy v ledvinách a/nebo rezistencí vůči vitamínu D způsobenou sníženou afinitou příslušného receptoru [1,2]. Hydroxylovaná forma vitamínu D přímo snižuje počty prekursorů osteoklastů (3) a reguluje diferenciaci osteoblastů [4]. Tlumí též tvorbu a sekreci parathormonu.

Indikační skupina

Nemocní s involuční osteoporózou nebo osteoporotickou zlomeninou, která se vyvinula během léčby prostým vitamínem D a vápníkem; osoby léčené kortikoidy v dávce nejméně 7,5 mg prednisonu denně se zvýšenou plazmatickou hladinou parathormonu nereagující na terapii prostým vitamínem D a vápníkem; již existující osteoporóza indukovaná kortikoidní terapií.

Kombinovaná léčba aktivními metabolity vitamínu D a antikatabolickými preparáty je možná.

Účinnost

Léčba alfakalcidolem v dávce 0,5–0,75 µg vedla u předčasně ovariectomovaných žen po jednom roce ke statisticky významnějšímu uchování denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře (–0,8 %) než u skupiny na placebo (–3,6 %) [5].

Při podávání 1 µg alfakalcidolu u skupiny 148 postmenopauzálních žen s osteoporózou došlo během 12 a 18 měsíců ke vzestupu denzity kostního minerálu o 2,33 % a 2,87 %. Změny byly významně vyšší než při terapii kalcium a prostým vitamínem D ($p = 0,018$; $0,005$) [6].

Léčba analogy vitamínu D významně snížila riziko vertebrálních zlomenin (RR = 0,64; 95% CI 0,44–0,92) [7]. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s alfakalcidolem či kalcitriolem vůči kalcium či placebo ukázala významný účinek hydroxylovaných metabolitů na denzitu kostního minerálu v bederní páteři a pokles rizika fraktur v této oblasti o 47 % [8].

Pro posouzení nevertebrální kostní denzity a rizika fraktur v oblasti proximálního femuru není dostatek údajů.

Dostupné formy

Alfakalcidol, kalcitriol ve formě kapslí.

Dávkování a doba podávání

Individuální, užívaná terapeutická dávka je obvykle 0,5 µg denně.

Vedlejší účinky

Aktivní metabolity vitamínu D mohou způsobit zvýšení plazmatické hladiny vápníku s tím souvisejícími důsledky. Objevují se zejména při předávkování.

Při šestiletém sledování 13 550 žen starších šedesáti let s postmenopauzální osteoporózou, které dostávaly 0,5–1,0 µg alfakalcidolu denně, byla hyperkalcemie zastižena u 0,22 % léčených, nefrolitiáza v souvislosti s léčbou prokázána nebyla [9].

- Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfakalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24:189–197.

- Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The special role of „hormonal“ forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999;65: 307–310.
- Shibata T, Shira-Ishi A, Sato T et al. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res* 2002;17:622–629.
- van Driel M, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Curr Pharm Des* 2004;10:2535–2555.
- Kato K, Chen JT, Katase K et al. Effect of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on loss of bone mineral density immediately after artificial menopause. *Endocr J* 1997;44:299–304.
- Nuti R, Bianchi G, Brandi ML et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:445–453.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560–569.
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15:301–310.
- Orimo H. Clinical application of 1-(OH)D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994; 3(Suppl 1):27–30.

Léčba ovlivňující úroveň kostní remodelace – antikatabolická a anabolická léčba

Terminologie

V léčbě osteoporózy převažují preparáty, pro něž se vžilo označení „antiresorpční“. Vysoká úroveň kostní remodelace je zpravidla spojena se strukturálním postižením trámčité kosti („perforativní resorpce“) a zvýšenou porozitou kortikální kosti.

Tyto preparáty (estrogeny, kalcitonin, bisfosfonáty, raloxifen, event. tibolon) zvyšují pevnost kosti a snižují riziko zlomeniny prostřednictvím snížení počtu kostních mnohobuněčných jednotek (Bone Multicellular Units, BMUs). To vede k zachování kostní mikroarchitektury. V malé míře dochází v krátkém intervalu po zahájení léčby k mírnému nárůstu kostní hmoty, který je dán zaplněním tzv. tranzientního remodelačního prostoru (tj. souhrnem resorpčních kavit kostních remodelačních jednotek, které nejsou v důsledku aplikace léku iniciovány).

Důsledkem potlačení kostní remodelace je prodloužení životnosti kostních strukturálních jednotek (Bone Structural Units, BSU), tj. úseků kosti vytvořených činnostmi jednotlivých kostních mnohobuněčných jednotek, a prodlužuje se doba, během níž dochází v BSU k akumulaci kostního minerálu. Aplikace „antiresorpčních“ léků vede k tedy k vzestupu středního stupně kostní mineralizace (Mean Degree of Bone Mineralization, MDBM), což lze prokázat přímo mikroradiografickými technikami na vzorcích kostní tkáně získaných kostní biopsií nebo nepřímo prostřednictvím kostní denzitometrie.

V dospělém skeletu je během kostní remodelace proces kostní novotvorby funkčně těsně navázán na předcházející kostní resorpci (coupling fenomén). Pod vlivem „antiresorpčních“ léků tedy nedochází jen k selektivnímu potlačení kostní resorpce, ale adekvátně je utlumena i úroveň kostní novotvorby. Proto se pojem „antiresorpční“ postupně opouští. Vzhledem k povaze ovlivnění kostní remodelace bývá někdy pro tuto skupinu léků užíván pojem „antiremodelační“. Protože na tkáňové úrovni je důsledkem aplikace těchto léků zástava úbytku kostní hmoty, byl pro tuto skupinu léků navržen pojem „antikatabolický“.

Toto označení se jeví jako nejvhodnější, protože umožňuje od léků antikatabolických logicky odlišit novou skupinu léků, totiž léky osteoanabolické [1]. Anabolické léky zvyšují pevnost kosti a snižují riziko zlomenin indukci vzestupu množství kostní hmoty. Tento vzestup je důsledkem relativního zvýšení počtu kostních mnohobuněčných jednotek se současnou relativní převahou novotvorby kostí nad kostní resorpcí. K dalším kritériím může patřit indukce modelace kosti (tj. kostní novotvorby na klidových površích), zvýšení periostální apozice kosti a reparace mikrostruktury trámčů. Uvedená kritéria momentálně splňuje rekombinantní lidský parathormon.

Kombinační léčba

Současné užití (kombinace) dvou či více antikatabolických léků v současné době nemůže být obecně doporučena. Tento přístup je zdůvodněn absencí dokladu o účinnosti ve smyslu snížení rizika zlomenin, možnosti kumulace nežádoucích účinků, rizikem nadměrné suprese kostní remodelace a zvýšením nákladů na léčbu [2].

Výjimkou je kombinace nízkodávkované estrogenní substituční léčby (ERT) aplikované pro klimakterický syndrom s antikatabolickým preparátem, pokud samotná ERT nevede k normalizaci kostní remodelace.

Možnosti resp. vhodnost kombinované antikatabolické a osteoanabolické léčby je diskutována v kapitole o teriparatidu.

Sekvenční léčba

Data o účinnosti sekvenční léčby různými preparáty prakticky chybějí. Částečně je prostudován vliv léčby teriparatidem navazující na alendronát nebo raloxifen. V tomto smyslu je však znám pouze vliv na hodnoty BMD a markerů kostní remodelace [3].

- Riggs BL, Parfitt AM. Perspective. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–184.
- Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:565–569.
- Ettinger B, San Martín 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.

Kalcitonin

ATC skupina H05BA01

Kalcitonin je endogenní peptidový hormon s antiresorpčním účinkem. Po podání kalcitoninu dochází k přechodnému útlumu aktivity osteoklastů bez současného vlivu na syntézu kolagenu [1]. Vyrovnání kostní remodelace po několika týdnech léčby vede k příznivému účinku na kvalitu kostní hmoty [2], k potlačení ztrát trabekulární kosti a ke snížení rizika vertebrálních zlomenin [3,4].

Lososí kalcitonin je k dispozici ve formě nazálního spreje (100 IU a 200 IU v jedné dávce) a ve formě injekční (s.c. nebo i.m. aplikace s 50 IU a 100 IU v jedné dávce). Lososí kalcitonin je 30–50x účinnější než lidský kalcitonin. V léčbě osteoporózy pro minimum vedlejších účinků je před injekční formou preferována nazální forma.

Indikace

Postmenopauzální osteoporóza především s bolestivým

syndromem v důsledku osteoporotické fraktury obratle nebo vysokoobratová postmenopauzální osteoporóza.

Účinnost na skelet

Dlouhodobý efekt lososího kalcitoninu byl prokázán u postmenopauzálních žen s nízkou BMD (T skóre $\leq -2,0$) a s 1–5 prevalentními zlomeninami obratlů ve studii PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture) [4]. V této studii lososí kalcitonin v dávce 200 IU denně ve formě nosního spreje snižoval riziko nové zlomeniny obratle u žen s postmenopauzální osteoporózou po 3 letech léčby o 33 % ve srovnání s placebovou skupinou (RR 0,67; 95 % CI 0,47, 0,97, $p = 0,03$) a účinek přetrvával v průběhu 5leté studie. Kostní denzita stoupla o 1,2–1,5 % po 12 měsících léčby a neměnila se s délkou léčby. Ukazatel kostní resorpce (C-telopeptid) se snížil o 15–20 % oproti placebo ($p < 0,01$) ve skupině 200 IU. Při užívání jiné dávky lososího kalcitoninu (100 a 400 IU nosního spreje) snížení rizika fraktur nebylo statisticky významné. Nebyl prokázán vliv na redukci nevertebrálních fraktur. Snížení rizika fraktur proximálního femuru o 48 % oproti placebové skupině nebylo statisticky průkazné ($p = 0,24$). Nazální forma kalcitoninu byla velice dobře tolerována s výjimkou lokálních účinků na nosní sliznici (rhinitida 22 % v léčené skupině oproti 15 % v placebové skupině, $p < 0,01$).

V metaanalýze publikované v r. 2002, zahrnující 30 randomizovaných studií s kalcitoninem [5] byly kromě studie PROOF analyzovány další 3 malé studie se zaměřením na snížení rizika fraktur obratlů (15,16,17). Pouze 2 z těchto 3 studií (RR 0,23 a 0,27) [16,17] prokázaly redukci rizika zlomenin obratlů při léčbě kalcitoninem. Třetí studii [15] s výsledkem RR 0,52 (95% CI 0,23, 1,16) dokončila po roce pouze polovina pacientů ($n = 45$). Různorodost závěrečných výsledků těchto 3 studií spolu se studií PROOF (RR po 5 letech 0,79; 95 % CI 0,62, 1,00, $p = 0,05$) je nejspíše částečně způsobena rozdílnou biologickou dostupností lososího nazálního kalcitoninu [5]. Dalším důvodem může být i snižování účinnosti kalcitoninu při dlouhodobé léčbě vlivem tvorby protilátek proti kalcitoninu a ovlivněním specifických receptorů [9,13]. Antiresorpční účinek je možno v praxi ověřit kalcitoninovým zátěžovým testem [10].

Metaanalýzou těchto 4 uvedených studií ($n = 1\ 404\text{--}1\ 481$) bylo v závěru potvrzeno snížení rizika zlomenin obratlů při léčbě lososím kalcitoninem (RR 0,46, 95% CI 0,25–0,87, $p = 0,12$) [5]. Snížení rizika nevertebrálních fraktur nebylo průkazné (RR 0,52; 95 % CI 0,22, 1,23, $p = 0,14$). Metaanalýza dále prokázala efekt lososího kalcitoninu (nazálně, i.m., s.c.) na nárůst kostní denzity v bederní páteři (24 studií) a předloktí (8 studií), neprokázala efekt na kostní denzitu v krčku femuru (9 studií). K nárůstu kostní denzity dochází v prvním roce léčby v průměru o 1–3 %.

Některé klinické studie dokumentují efekt nazálního i parenterálního kalcitoninu také v prevenci ztrát trabekulární kosti u žen v časně menopauze s vysokou kostní remodelací nebo u žen v léčbě vysokoobratové postmenopauzální osteoporózy bez fraktur [12]. Léčba kalcitoninem tlumí parametry kostní resorpce a zvyšuje denzitu bederní páteře. Největšího efektu bylo dosaženo při dávce 200 IU nazálního kalcitoninu denně, v jedné studii byla tato dávka více účinná u žen ≥ 5 let po menopauze [3]. Optimální dávka pa-

reterální aplikace v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy je problematická. Parenterální aplikace je spojena s nízkou compliance.

Analgetický účinek kalcitoninu je využíván v léčbě akutních vertebrálních zlomenin a je nezávislý na potlačení činnosti osteoklastů. Byl prokázán v řadě klinických studií [6,7,8].

U pacientů s akutními vertebrálními zlomeninami po podání kalcitoninu dochází již po 1 týdnu léčby ke statisticky průkaznému poklesu bolesti a snížení spotřeby analgetik oproti placebové skupině [11].

Dávkování

200 IU nazálního kalcitoninu denně nebo 50–100 IU denně s.c. nebo i.m. Léčebním ekvivalentem 200 IU nazálního kalcitoninu je 50 IU podkožně podaného kalcitoninu denně [14].

Doba podávání

2–5 let. S délkou podávání se snižuje účinnost kalcitoninu. Doporučeno individuálně monitorovat ukazatele kostní remodelace.

Vedlejší účinky a kontraindikace

Ve studii PROOF se nejčastěji vyskytly tyto vedlejší účinky nazální formy (četnost více než 3 %): rhinitida (12 %), nespecifické nosní projevy (10,6 %), bolesti zad (5 %), artalgie (3,8 %), epistaxe (3,5 %), bolesti hlavy (3,2 %). Vedlejší účinky parenterální formy: nauzea, zvracení, návaly horka, závratě.

Kontraindikací nazální formy jsou nosní afekce, v problematických případech by před zahájením léčby mělo být provedeno ORL vyšetření. Obecnou kontraindikací je přecitlivlost na kalcitonin a hypokalcémie.

Souhm

Účinnost nazální formy na snížení rizika zlomenin obratlů byla prokázána u žen s postmenopauzální osteoporózou s 1–5 prevalentními zlomeninami obratlů. Kalcitonin prokazatelně snižuje bolest u pacientů s čerstvou zlomeninou obratle.

1. Zikán V, Štěpán JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63–69.
2. Kraenzlin ME, Seidel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216–220.
3. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6–11.
4. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med* 2000;109:267–276.
5. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–551.
6. Plosker GL, Mc Tavis D. Intranasal salmon calcitonin: a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8:378–400.
7. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002;13:858–867.
8. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;68(Suppl 275):112–114.
9. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JHM, Lakatos P. Mechanism of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Regulation*

2003;37:227–240.

10. Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin loading test to assess the sustained efficacy of salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 2002;13(Suppl 1):S54.
11. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int* 2005;16:1281–1290.
12. Body J-J. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 30(Suppl):75S–79S.
13. Muff R, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:72–75.
14. Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10–15.
15. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al. Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985;38:455–462.
16. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556–61.
17. Hizmetli S, Elden H, Kaptanoglu E, Nacitarhan V, Kocagil S. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1998;52:453–5.

Raloxifen

ATC skupina G03XC01

Raloxifen je jediným představitelem druhé generace selektivních modulatorů estrogenových receptorů (SERM) užívaným v klinické praxi. Raloxifen je syntetická nehormonální látka, která v závislosti na cílové tkáni exprimující estrogenové receptory (ER) působí jako jejich agonista (kost, regulace metabolismu lipoproteinů, játra), antagonist (prs) nebo je její efekt neutrální (endometrium) [1]. Mechanismus účinku raloxifenu na kostní tkáň spočívá v útlumu kostní resorpce jak nepřímou, prostřednictvím stimulace sekrece osteoprotegerinu v osteoblastech [2], tak přímo, prostřednictvím snížení produkce cytokinů aktivujících osteoklasty v kostním mikroprostředí [3].

Indikační skupina

Raloxifen je indikován pro léčbu a prevenci osteoporózy postmenopauzálních žen.

Účinnost na skelet

Raloxifen u postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje kostní remodelaci (4) na úroveň zdravých premenopauzálních žen [5]. Léčba raloxifenem vede ve srovnání s placebem k nárůstům BMD bederní páteře a kyčle i celotělového obsahu minerálu [6].

V randomizované kontrolované studii MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) s postmenopauzálními ženami s osteoporózou (n = 7 705, průměrný věk 67 let) byl zkoumán vliv raloxifenu v registrované dávce 60 mg/d na výskyt zlomenin obratlových těl. Po 3 letech léčby raloxifen snižoval 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 [7]. Tento účinek byl soustavný i ve čtvrtém roce léčby: příslušná snížení relativního rizika zlomenin ve srovnání s placebem činila 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,26, 0,98) a 38 % (RR 0,62; 95% CI 0,41, 0,96) [8]. K separaci křivek kumulativní incidence zlomenin obratlů pro raloxifen 60 mg/d a placebo dochází v celé populaci studie MORE po šesti měsících léčby (RR 0,10; 95% CI 0,01, 0,63) [9].

Výskyt nevertebrálních zlomenin ve studii MORE byl

nízký a riziko nevertebrálních bylo v celém souboru studie MORE sníženo nevýznamně (RR 0,9; 95% CI 0,8, 1,1) [4]. Dodatečná analýza u homogenní skupiny pacientek ve významně vyšším riziku (614 pacientek s těžkou prevalentní zlomeninou obratle na počátku sledování, s více než dvojnásobnou incidencí nevertebrálních zlomenin) prokázala, že tříletá léčba raloxifenem snížila ve srovnání s placebem riziko nevertebrálních zlomenin o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,29, 0,99) [10]. Vliv raloxifenu na riziko zlomeniny proximálního femuru nebyl prokázán.

V čtyřleté extenzi studie MORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista, studie CORE) byl jako vedlejší cíl sledován i výskyt nevertebrálních zlomenin. U stejné skupiny pacientek, u nichž byla prokázána redukce rizika nevertebrálních zlomenin po tříleté léčbě, vedla i osmiletá léčba raloxifenem k významnému snížení jejich výskytu (RR 0,64; 95% CI 0,44, 0,92) [11].

Metaanalýza dat z randomizovaných klinických studií, v nichž byl sledován vliv raloxifenu na výskyt zlomenin, svědčí pro konzistentní snížení rizika zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s osteoporózou a osteopenií [12].

Doba podávání

Léčba by měla být dlouhodobá. Soustavná účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin je prokázána po 4 letech.

Vedlejší a nežádoucí účinky

Ve srovnání s placebem raloxifen u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou významně a setrvale snižuje riziko invazivního karcinomu prsu. Snížení relativního rizika činí 66 % (RR 0,34; 95% CI 0,22, 0,50) na konci osmileté léčby [13,14] a je ekvivalentní snížení rizika při použití tamoxifenu [15].

Dalším extraskeletálním účinkem raloxifenu je významné snížení biochemických faktorů kardiovaskulárního rizika: celkového cholesterolu a v jeho rámci LDL-cholesterolu, lipoproteinu B, homocysteinu, TNF- α a sérového fibrinogenu [16].

Nejčastějším nežádoucím vedlejším účinkem léčby jsou návaly horka, které u pacientek s osteoporózou v rámci studie MORE vedly k přerušení léčby v 0,7 % případů (0,1 % v placebové skupině). Rozdíl ve výskytu křečí v dolních končetinách mezi raloxifenem a placebem byl 3,3 %. Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem vyskytujícím se častěji u pacientek léčených raloxifenem je zvýšené riziko žilního tromboembolizmu (výskyt 1,2 % proti 0,7 % v placebové skupině; RR 1,86 po čtyřleté léčbě) (8).

Léčba raloxifenem nevede ke stimulaci endometria. Užívání raloxifenu není spojeno se zvýšeným rizikem vaginálního krvácení, endometriální hyperplázie a endometriálního karcinomu [17], výskyt ovariálních karcinomů je při užívání raloxifenu numericky snížen ve srovnání s placebem (RR 0,50; 95% CI 0,19, 1,35) [18]. Aplikace raloxifenu postmenopauzálním ženám snižuje velikost děložních leiomyomů [19].

Souhrn

Cílovou skupinou pro léčbu raloxifenem jsou především ženy s osteoporózou v šestém a sedmém deceniu. U těchto pacientek raloxifen nabízí relativně nejvyšší účinnost ve

smyslu snížení rizika zlomenin. Jeho užití v této kategorii pacientek je navíc podpořeno výhodným farmakoekonomickým profilem, podmíněným i pozitivním ovlivněním rizika karcinomu prsu [20].

- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–629.
- 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.
- Gianna W, Ricci A, Gazzaniga P, et al. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α synthesis in vivo: results from a pilot clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6097–6099.
- 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.
- Štěpán J, Michalská D, Zikán V, Vokrouhlická J. Biochemical markers of type I collagen synthesis and degradation in monitoring osteoporosis treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 1):S233.
- Cranney A, Tugwell P, Krolicki N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23: 524–528.
- 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.
- 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.
- Qu Y, Stock JL, Wong M, Thiebaud D. Raloxifene therapy decreases the risk of new clinical vertebral fractures at 6 months. *Bone* 2005; 36(Suppl 2): S435.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522–532.
- 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.
- Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:313–316.
- 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.
- 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.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727–2741.
- Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three year data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444–3450.
- Jolly EE. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10: 337–346.
- Neven P, Goldstein SR, Ciaccia AV, et al. The effect of raloxifene on the incidence of ovarian cancer in postmenopausal women. *Gynecologic Oncology* 2002;85: 388–390.
- Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001;76: 38–43.
- Borgström F, Johnell O, Jönsson B, et al. Cost effectiveness of raloxifene: an economic evaluation in a UK setting. *Calcified Tissue Int* 2003;72(Suppl):S403.

Teriparatid

ATC skupina H05AA02

Teriparatid (TPTD) je označen 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. Ta není vázána pouze na remodelační jednotky, dochází k ní i na klidových kostních površích [1] což je předpokladem mohutného anabolického účinku na kost [2].

Indikační skupina

Teriparatid je indikován pro léčbu prokázané osteoporózy u postmenopauzálních žen.

V České republice může být TPTD předepsán po schválení Indikační komisí u prokázané postmenopauzální osteoporózy:

- po selhání minimálně dvouleté antikatabolické léčby u pacientů s BMD (T skóre) krčku femuru nebo celkového proximálního femuru $\leq -2,8$ SD,
- s vícečetnými (≥ 2) zlomeninami obratlových těl u pacientů s BMD (T skóre) krčku femuru nebo celkového proximálního femuru $\leq -3,0$ SD.

Účinnost na skelet

Po zahájení léčby TPTD dochází k rychlému a výraznému vzestupu PINP, markeru kostní novotvorby (po 1 měsíci o 113 % nad vstupní úroveň), vrcholu je dosaženo po 6 měsících léčby (251 % nad úroveň vstupních hodnot). Vzestup markeru kostní resorpce (NTx) je podstatně menší (o 58 % nad úroveň vstupních hodnot, významný pouze po 3 měsících léčby) a opožděný za vzestupem markeru kostní novotvorby [3].

Ve srovnání s placebem TPTD v dávce 20 μ g denně zvyšuje BMD bederní páteře o 9 % a krčku femuru o 3 % po tříleté léčbě, zvýšen je i celotělový obsah kostního minerálu [4]. V přímém srovnání s alendronátem dávka TPTD 40 μ g denně vedla k významnějšímu vzestupu BMD bederní páteře (12,2 % vs 5,6 %), obdobný vývoj byl pozorován i na krčku femuru [5].

Vývoj denzity kostního minerálu při léčbě TPTD podhodnocuje jeho skutečný anabolický efekt na kostní hmotu neboť stupeň mineralizace rychle tvořené nové kosti je relativně nižší [6]. Pro posouzení účinnosti TPTD na úrovni kostní tkáně je vhodnější přímá histomorfometrická analýza vzorků kostní hmoty získaných biopsií. Nárůst objemu kostních trámčů o 70 % při aplikaci vyšší dávky TPTD byl popsán již v roce 1980 [2]. Osmnáctiměsíční léčba teriparatidem významně zvyšuje objem trámčité kosti (TPTD +14 %; placebo, -24 %; $p = 0,001$), denzitu konektivity trámčů (TPTD +19 %; placebo, -14 %; $p = 0,034$) a tloušťku kortikální kosti (TPTD +22 %; placebo, +3 %; $p = 0,012$). TPTD příznivě ovlivňuje index strukturálního modelu (SMI), popisující biomechanické charakteristiky průřezu kostních trámčů (TPTD -12 %; placebo +7 %; $p = 0,012$) (7). Teriparatid zvyšuje tloušťku kortikální kosti krčku femuru, zlepšuje geometrické parametry jeho pevnosti a zvyšuje jeho stabilitu [8].

Vliv TPTD na zlomeniny byl zkoumán u 1 637 postmenopauzálních žen s prodělanou zlomeninou obratle v rámci studie Fracture Prevention Trial (FPT). Průměrná doba sledování byla 21 měsíců. Výskyt nových zlomenin obratlů byl 14 % v placebové skupině a 5 % ve skupině užívající 20 μ g denně; relativní riziko bylo při léčbě sníženo o 65 % (RR 0,35; 95% CI 0,22–0,55).

I přes nízký výskyt nevertebrálních zlomenin (6 % v placebové skupině) bylo při léčbě teriparatidem 20 μ g denně riziko tohoto typu fraktur sníženo o 53 % (RR, 0,47; 95%CI, 0,25–0,88). Výskyt zlomenin proximálního femuru byl příliš nízký ($n = 4$ ve skupině s placebem, $n = 1$ ve skupině

s TPTD 20 µg), aby mohlo být dosaženo statistické významnosti [4].

Incidence nevertebrálních zlomenin byla významně snížena při užívání TPTD (4,1 %) ve srovnání s alendronátem (13,7 %) ($p = 0,042$) [5].

Po ukončení studie FPT byly pacientky dále sledovány v rámci observační studie. Během 18 měsíců tohoto sledování bylo pozorováno významné snížení výskytu zlomenin obratlových těl u pacientek původně léčených TPTD 20 µg denně nežli u pacientek z původní placebové skupiny (RR, 0,59; 95% CI 0,42–0,85) [9]. Vliv na snížení výskytu nevertebrálních zlomenin přetrvával až 30 měsíců po ukončení léčby. Riziko nevertebrální zlomeniny u pacientek randomizovaných k léčbě TPTD 20 µg denně bylo po 50 měsících sledování (20 měsíců léčba, 30 měsíců observační fáze) významně sníženo (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,93; $p = 0,022$) [10].

Vliv na bolest zad

Pacientky užívající teriparatid mají ve srovnání s placebem, alendronátem či hormonální substituční léčbou nižší výskyt nové nebo zhoršené bolesti zad (RR 0,66; 95% CI 0,55–0,80), vč. středně těžké a těžké bolesti zad (RR 0,60; 95% CI, 0,48–0,75) resp. těžké bolesti zad (RR 0,44; 95% CI 0,28–0,68) [11].

Užití teriparatidu v kontextu předchozí, současné a navazující léčby osteoporózy

Předchozí léčba alendronátem oddaluje anaboličnou odpověď skeletu na aplikaci TPTD (12). Současná aplikace alendronátu a TPTD má menší vliv na plošnou i volumetrickou BMD než samostatná aplikace TPTD [13,14]. Přidání raloxifenu k TPTD potlačí vzestup kostní resorpce, zatímco kostní novotvorba není ovlivněna [15]. Navazující antikatabolická léčba dokáže zabránit poklesu BMD, k němuž po ukončení léčby TPTD dochází [9].

Dávkování a doba podávání

Teriparatid je aplikován denně v podkožní injekci obsahující 20 µg účinné látky speciálním injektorem. Trvání léčby je pevně stanoveno na 18 měsíců.

Vedlejší účinky

V rámci FPT se celkový výskyt nežádoucích příhod nelišil mezi skupinami užívajícími placebo a TPTD 20 µg. Výskyt nežádoucích příhod vyžadujících léčbu byl ve skupině užívající TPTD 20 µg významně nižší ($p = 0,047$) než ve skupině placebové. Ve skupině užívající TPTD 20 µg byl ve srovnání s placebem významně vyšší výskyt závratí (9 % vs. 6 %) a bolestí dolních končetin (3 % vs. 1 %). Přechodná hyperkalcémie se v registrované dávce 20 µg denně nevyskytovala. Přerušení z důvodů nežádoucích účinků se ne-

lišilo ve skupině užívající TPTD 20 µg (6,5 %) a placebo (5,9 %) [4].

Souhrn

Účinnost TPTD není ovlivněna hloubkou poklesu BMD, počtem a tíží prevalentních zlomenin ani věkem [16,17]. Aplikace teriparatidu pacientkám ve vysokém riziku zlomenin snižuje riziko na úroveň rizika pacientek s relativně lehčími formami osteoporózy. Léčba teriparatidem je vhodná u pacientů, u nichž není dosavadní nebo předpokládaný efekt antikatabolické léčby postačující, a zvláště vhodná u pacientů s těžkými formami osteoporózy, ve vysokém riziku zlomenin.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized doubleblind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528–4535.
- Ott SM. Bone mineralization density. *Adv Osteopor Fract Management* 2003;2:48–54.
- Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) (teriparatide) improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932–1941.
- Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1–34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005;36:948–958.
- 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.
- Prince R, Sipsos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–1513.
- Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:273–280.
- 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.
- 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.
- Kholsa S. Parathyroid hormone plus alendronate – a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349:1277–1279.
- Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Raloxifene in combination with teriparatide reduces teriparatide-induced stimulation of bone resorption but not formation in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19 (Suppl 1):S44.
- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:18–23.
- Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:782–789.