

Současné možnosti léčby osteoporózy

MUDr. Martina Skácelová, prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Osteoporóza je nejčastějším metabolickým onemocněním skeletu, které vede ke zvýšenému riziku zlomenin. Ve farmakoterapii osteoporózy se používají přípravky snižující kostní resorpci či stimulující kostní novotvorbu. Jedná se především o bisfosfonáty, dále je v terapii využíván denosumab, stroncium ranelát a deriváty parathormonu, určitou roli v terapii osteoporózy hraje i hormonální substituční terapie a léčba tibolonem a raloxifenem.

Klíčová slova: osteoporóza, kalcium, vitamin D, bisfosfonáty, stroncium ranelát, denosumab, parathormon.

Current treatment options for osteoporosis

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease which leads to an increased risk of fractures. The products which reduce bone resorption or stimulate bone formation are used in therapy. Bisphosphonates are mainly used, besides them therapy with denosumab, strontium ranelate and parathormon is used in osteoporosis treatment. Hormonal therapy, tibolone and raloxifen play some role in osteoporosis treatment.

Key words: osteoporosis, calcium, vitamine D, bisphosphonates, strontium ranelate, denosumab, parathormon.

Med. praxi 2013; 10(10): 335–338

Osteoporóza je metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, jež postiženého jedince predisponuje ke zvýšenému riziku zlomeniny. Téměř každá druhá žena po menopauze utrpí některou z typických osteoporotických zlomenin (předloktí, páteř, proximální femur). Zlomeniny u starších pacientů mají často závažné důsledky a výrazně ovlivňují kvalitu jejich života. Celoživotní riziko osteoporotické zlomeniny se odhaduje na 40 %, což je srovnatelné s rizikem kardiovaskulárních chorob, WHO proto zařazuje osteoporózu spolu s onkologickými a kardiovaskulárními chorobami mezi civilizační hrozby 21. století. S nárůstem průměrného věku populace se dostává prevence a léčba osteoporózy do popředí zájmu odborné i laické veřejnosti. I přes efektivní prevenci a léčbu zůstává i nadále vysoké procento postmenopauzálních žen a starších mužů pozdě diagnostikovaných a často i přes anamnestický údaj o zlomenině neléčených či nedostatečně léčených. Cílem péče o pacienta s osteoporózou je včasná a správná diagnostika osteoporózy, individuální přístup při hodnocení poměru mezi benefitem a rizikem plánované léčby a následná léčba s dobře dokumentovanou redukcí rizika osteoporotické zlomeniny.

Nefarmakologická terapie představuje základ všech preventivních i terapeutických postupů. Doplní tradiční farmakologickou terapii a má významnou roli při minimalizaci rizika zlomenin. Základ nefarmakologické terapie osteoporózy tvoří dietní opatření, pravidelné cvičení s prevencí pádu a zanechání kouření. Dalším důležitým faktorem u rizikových skupin je, pokud je to možné, redukce terapie podpo-

rující kostní úbytek, zejména glukokortikoidů. Dietní opatření v sobě zahrnují jednak dostatečný energetický příjem (prevence malnutrice), dostatečný příjem proteinů, eventuálně v indikovaných případech i speciální diety, jako např. bezlepková dieta u pacientů s celiakií. Důležité je i omezení příjmu fosfátů, adekvátní příjem vitaminů a minerálů, omezení solí a sacharidů v dietě. Zcela zásadní význam má jak v prevenci, tak i v léčbě osteoporózy dostatečný přívod kalcia a vitaminu D. Bez dostatečného příjmu **kalcia** nelze očekávat plný efekt jakékoliv antiresorpční či osteoformační terapie, protože do kosti není co zabudovávat. Doporučené denní dávky vápníku činí u postmenopauzálních žen užívajících HRT 1 000 mg denně, u postmenopauzálních žen neužívajících HRT a u osob starších 65 let pak 1 500 mg denně (tabulka 1).

Tabulka 1. Doporučené denní dávky kalcia

Věk	Doporučený příjem
Kojenci (do 6 měsíců) (6–12 m)	210 mg/d 270 mg/d
Batolata (1–3 roky)	500 mg/d
Starší děti (4–8 let)	800 mg/d
Dospívající (9–18)	1,300 mg/d
Muži a ženy (19–50)	1,000 mg/d
Muži a ženy (51 a více)	1,200–1 500 mg/d

Význam **vitaminu D** v rozvoji osteoporózy byl dlouhou dobu podceňován, až v posledních dekádách minulého století se objevila celá řada prací, které poukázaly na velmi častou přítomnost lehkého až středního deficitu vitaminu D narůstající s věkem populace, a to v různých

etnických skupinách a v různých geografických oblastech, a potvrdily jeho zásadní roli v rozvoji osteoporózy (1–5). Nedostatek vitaminu D s obzorem senilní hyperparathyreózy se zvýšeným kostním obrátem byl prokázán nejen u starších žen žijících doma zejména během zimního období (6), ale i u mladších populací žijících v severních oblastech (7, 8). Účinky vitaminu D nelze omezovat jen na účinky na kostní tkáň a metabolismus vápníku, důležitou roli hraje i v metabolismu svalové a tukové tkáně či endotelu, při správné funkci imunitního systému či při obraně organismu proti nádorovým chorobám. Jeho nedostatek je úzce spojený se sarkopenií, s poruchou svalové síly a koordinace a s větším rizikem pádu. Doporučená denní dávka se liší podle věku a přítomných komorbidit. Pro děti ve věku 1 až 18 a pro dospělé až do 70 let je doporučena denní dávka vitaminu D 600 IU (15 µg), pro osoby od 71 let pak 800 IU denně (20 µg). Některé studie poukazují na potřebu vyšších dávek u těhotných a kojících matek potřebných k udržení normálních hladin 25 (OH) D (9). Vyšší dávky vitaminu D také vyžadují pacienti s cystickou fibrózou (až 1 000 IU denně) či s malabsorpčními syndromy. U nemocných s chronickými chorobami jater či ledvin je potřeba podávat aktivní metabolity.

Z farmakologické terapie jsou v současné době za lék první volby považovány bisfosfonáty ať v perorální či intravenózní formě, dále pak stroncium ranelát a denosumab, u pacientů s těžkou osteoporózou nachází uplatnění terapie deriváty parathormonu. U časně postmenopauzálních žen lze využít hormonální substituční terapii, terapii raloxifenem či tibolonem.

Použití kalcitoninu v léčbě osteoporózy bylo ukončeno v loňském roce pro údaje o zvýšeném riziku nádorů a pro malou účinnost.

Bisfosfonáty jsou široce využívány v léčbě primární i sekundární osteoporózy žen i mužů, další využití pak nacházejí i v onkologii při léčbě paraneoplastické hyperkalcemie, kostních metastáz, mnohočetného myelomu, dále pak i v terapii vzácnějších metabolických onemocnění skeletu, jako je např. Pagetova choroba, osteogenesis imperfecta a další. Mezi bisfosfonáty používané k léčbě osteoporózy patří alendronát, risendronát, ibandronát a kyselina zolendronová. Mohou být podávány v perorální formě (alendronát, risendronát, ibandronát) nebo ve formě intravenózní (ibandronát, kyselina zolendronová). Všechny bisfosfonáty výrazně tlumí kostní resorpci a redukují riziko vertebrálních fraktur. Jejich účinnost potvrdila celá řada klinických studií. Vzhledem k rozsahu článku a jeho přehledovému zaměření, jsou dále zmíněna jen některá data demonstrující účinnost bisfosfonátů.

Jednou z největších studií, která potvrdila účinnost **alendronátu** oproti placebu, byla studie FIT (the Fracture Intervention Trial), ve které byl u pacientek s nízkou kostní densitou a již prodělanou vertebrální zlomeninou po terapii alendronátem pozorován 4,1% vzestup BMD v oblasti krčku femuru a 6,2% vzestup BMD v oblasti bederní páteře ve srovnání s placebem. Riziko vertebrální zlomeniny se u těchto pacientek při užívání alendronátu snížilo o 50 %, riziko zlomeniny femuru a předloktí o 30 %. Podobná data byla pozorována i u pacientek, které před zahájením léčby neutrpěly osteoporotickou zlomeninou. V současné době jsou k dispozici již více jak 10letá data potvrzující dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby alendronátem, který kontinuálně zvyšoval BMD po celou dobu podávání, přičemž celkové desetileté zvýšení denzity v oblasti bederní páteře bylo 13,7 a 9,3 % pro denní dávku 10 a 5 mg; největší vzestup BMD byl pozorován v průběhu prvních pěti let studie. Sledování rizika zlomenin nebylo primárním cílem této studie. Bezpečnost a tolerabilita léčby byla podobná jako u placeba (10–13).

Rovněž **risedronát** významně přispívá k nárůstu BMD a redukci rizika zlomenin u pacientek s postmenopauzální osteoporózou, jak dokazují např. výsledky studie VERT (the Vertebral Efficacy with Risendronate), kdy po tříleté terapii risedronátem došlo ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře o 5,4 %, v oblasti krčku femuru a trochanteru pak o 1,6 % a 3,3 %. Riziko vertebrálních zlomenin se snížilo o 41 %, riziko nevertebrálních zlomenin o 39 %. Počet nových fraktur po 3leté

léčbě byl pro vertebrální zlomeniny 11 % u léčených pacientek a 16 % u placeba, pro nevertebrální zlomeniny pak 5 a 8 %. V další dvouleté extenzi došlo k dalšímu nárůstu hodnot BMD a snížení rizika zlomenin ve srovnání s placebem (14, 15).

Účinnost **ibandronátu** také potvrdily výsledky klinických studií, a to jak účinnost při denním podávání, tak i při podávání léku jedenkrát měsíčně, a i při intravenózním podávání jedenkrát za tři měsíce. Po dvouletém užívání dávky 150 mg jedenkrát měsíčně došlo k vzestupu BMD na bederní páteři i proximálním femuru o více než 6 %, rovněž tak došlo k redukci vertebrálních zlomenin o 49 %. Podobná data byla sledována i po intravenózním podání léku, kdy byla prokázána i vyšší účinnost na markery kostního obratu (16–18).

Účinnost a bezpečnost léčby **kyselinou zolendronovou** v dávce 5 mg intravenózně 1x ročně potvrdily výsledky studie HORIZON, kdy po tříleté léčbě došlo k redukci rizika vertebrálních zlomenin o 70 % a rizika zlomenin kyčle o 41 % ve srovnání s placebem. Rovněž tak bylo podávání zolendronátu spojeno se signifikantním vzestupem BMD v kyčli o 6,02 % a v oblasti bederní páteře o 6,71 % ve srovnání s placebem. Při podávání zolendronátu došlo k podstatně vyššímu útlumu markerů kostního obratu ve srovnání s placebem (19, 20).

Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují gastrointestinální obtíže (2–10 % pacientů na perorálních formách) ve smyslu nauzey, zvracení, bolestí epigastria, průjmů. Při delším lokálním působení léku může dojít k poškození sliznice jícnu, nejednoznačně vyznívající jsou data o možném zvýšení rizika karcinomu jícnu. Perorální formy bisfosfonátů by neměli užívat pacienti s onemocněním jícnu a pacienti ležící, kteří nejsou schopni se posadit nebo vstát z lůžka. Alergické reakce jsou vzácné, po parentálním podání bisfosfonátů se mohou objevit příznaky podobné chřipce s myalgii, artralgiemi a horečkou – reakce akutní fáze. Tato je podmíněna vyplavením prozánětlivých cytokinů, nejvýraznější bývá po podání první dávky léku, s dalšími aplikacemi se obtíže zmírňují. Vzácněji se může objevit i při zahájení léčby perorálními bisfosfonáty. Jako prevence se doporučuje užití paracetamolu před aplikací léku. V souvislosti s terapií bisfosfonáty se může vzácně objevit i osteonekróza čelisti, převážnou většinu postižených tvoří onkologičtí pacienti léčení vysokodávkovanými bisfosfonáty, u osteoporotických pacientů je tato komplikace vzácná. Např. v pětileté studii s intravenózní zolendro-

novou kyselinou v léčbě postmenopauzální osteoporózy zaznamenána nebyla. Frekvence osteonekrózy čelisti u nemocných léčených pro postmenopauzální osteoporózu především týdním alendronátem byla jeden případ na 2 260 až 8 470 (0,01–0,04 %) léčených pacientů. Vzácnou komplikací vyskytující se v souvislosti s dlouhodobou terapií bisfosfonáty, zejména alendronátem, je zvýšený výskyt atypických fraktur femuru. Zlomeniny vznikají spontánně nebo jsou následkem mírného traumatu a jejich typickou lokalitou je proximální nebo střední diafýza femuru. Jsou transversální nebo šikmé a vykazují opožděné hojení. Jedná se o velmi vzácnou komplikaci, představující méně než 1 % všech zlomenin femuru, jednoznačná souvislost s bisfosfonáty však nebyla prokázána. Po podání intravenózních bisfosfonátů se vzácně může vyskytnout hypokalcemie, dále jsou vzácně popisovány i případy vzniku fibrilace síní. Podání zejména intravenózních bisfosfonátů může vést i k progresi renální insuficience, obecně jsou tyto léky kontraindikovány u pacientů s chronickou renální insuficiencí s clearance kreatininu nižší než 35 ml/min.

Hormonální substituční terapie je primárně indikována k léčbě klimakterického syndromu, její efekt na redukci rizika zlomenin, který potvrdily výsledky studií, se považuje za vedlejší benefit léčby a není indikací k jejímu nasazení. Estrogeny působí na kost různými mechanismy, udržují rovnováhu mezi rychlostí kostní formace a kostní resorpce, vedou k indukci aktivity osteoblastů, inhibují osteoklastickou aktivitu. Dále pak stimulují syntézu kolagenu, podporují absorpci vápníku v GIT, sekreci kalcitoninu a parathormonu.

Výsledky randomizovaných, placebem kontrolovaných studií potvrdily, že užívání hormonální substituční terapie vede ke zvýšení kostní denzity a snížení rizika fraktury. Podávání HRT postmenopauzálním ženám je účinnou prevencí úbytku kostní hmoty, vykazuje podstatně vyšší účinnost ve srovnání s podáváním kalcia či placeba, jak prokazují výsledky studie na 120 postmenopauzálních ženách s nízkou kostní densitou, které kromě pravidelného cvičení užívaly placebo, kalcium nebo estrogeny. Ačkoliv suplementace kalcia redukovala ve srovnání s placebem úbytek BMD v oblasti distálního předloktí, terapie estrogeny byla podstatně účinnější. Studie WHI pak prokázala vliv podávání hormonální substituční terapie na snížení rizika zlomenin femuru, vertebrálních zlomenin i ostatních osteoporotických zlomenin. Těchto výsledků bylo dosaženo jak

při podávání kombinované hormonální terapie (estrogen – progestin), tak i při podávání samotných estrogenů. Uživatelky hormonální substituční terapie tak mají signifikantně nižší riziko zlomeniny než ženy neléčené. Tento efekt byl prokázán u všech typů HRT bez závislosti na formě podání (perorální, transdermální) či na dávkování (cyklické, kontinuální) (21, 22).

K nejčastějším nežádoucím účinkům HRT patří pocit napětí v prsou a nepravidelné krvácení z dělohy. Při delší terapii estrogeny či kombinovanou HRT se negativním způsobem obrací poměr benefitu a rizika. Především studie WHI (Women's Health Initiative) a MWS (Million Women Study) ukazují, že HRT přináší s délkou léčby rostoucí riziko nádorů prsu, endometria a pravděpodobně i vaječníků. Zvýšení rizika nádorů prsu je významně vyšší pro kombinovanou HRT než pro pouhou estrogenní HRT. Rovněž se prokázalo, že HRT nemá žádný protektivní účinek na kardiovaskulární choroby, dokonce je patrné zvýšení rizika infarktu myokardu a žilní tromboembolie (zvláště v prvním roce používání), a také zvýšení rizika cévní mozkové příhody.

Tibolon je syntetická steroidní molekula významně ovlivňující aktivitu estrogenových, progesteronových či androgenových receptorů, a to jak přímým působením, tak i prostřednictvím svých vlastních metabolitů. Jedná se o zástupce látek s tkáňově selektivním účinkem – STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators). Působí selektivně estrogeně na kardiovaskulární systém, kostní tkáň, vaginální sliznici a klimakterické příznaky, ale nepůsobí tam, kde je estrogenní účinek nežádoucí, na prs a endometrium. Příznivě ovlivňuje většinu symptomů estrogenního deficitu včetně omezení úbytku kostní hmoty u žen v období po menopauze. U časně postmenopauzálních žen bez osteoporózy vedlo dvouleté užívání tibolonu 2,5 mg denně ke zvýšení kostní denzity v oblasti L páteře o 3 % ve srovnání s placebem, u starších pacientek s osteoporózou bylo pozorováno 5–12 % navýšení hodnot BMD v oblasti bederní páteře. Ve studii LIFT, která sledovala vliv tibolonu na incidenci osteoporotických fraktur, bylo prokázáno snížení absolutního rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin, tato studie však byla předčasně ukončena pro zvýšené riziko cévních mozkových příhod (23–25).

Selektivní modulatory estrogenních receptorů účinkují rozdílně na různé typy estrogenních receptorů, působí agonisticky na kost a kardiovaskulární systém, antagonisticky na prs

a dělohu. Jejich hlavním představitelem je **raloxifen**, který má při dlouhodobém užívání vliv na kostní denzitu, a to jak při terapeutickém, tak i preventivním užití. Metaanalýza celkem sedmi studií s raloxifemem prokázala vzestup hodnot BMD jak v oblasti bederní páteře, tak i proximálního femuru po dvou letech léčby ve srovnání s placebem. Ve tříleté analýze dvou největších studií zabývajících se preventivním působením raloxifenu u celkem 1 145 žen bez osteoporózy byl prokázán signifikantně vyšší vzestup BMD v oblasti bederní páteře oproti placebo. Raloxifen je účinný i v terapii osteoporózy, což potvrdily výsledky studie MORE (the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) na 7705 postmenopauzálních ženách, u kterých došlo po užívání raloxifenu ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře o 2 % a o 2,7 % v oblasti krčku femuru. Raloxifen při dlouhodobém podávání také snižuje riziko vertebrálních zlomenin, v již zmiňované studii MORE byla po 3 letech léčby nová vertebrální zlomenina prokázaná radiologickým vyšetřením přítomna u 6,6 % pacientek užívajících 60 mg raloxifenu, na rozdíl od 10,1 % pacientek v placebové skupině; riziko nevertebrálních zlomenin bylo v obou skupinách podobné. V post hoc analýze pak bylo pozorováno i určité snížení rizika nevertebrálních zlomenin ve skupině žen s mnohočetnými vertebrálními zlomeninami na počátku studie. Podobná, tentokrát sedmiletá data, potvrdily i výsledky studie CORE (the Continuing Outcomes Relevant to Evista) (26–33).

Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout návaly horkosti a křeče lýtek, které mají souvislost s bloádou estrogenních receptorů. Lék může vyvolat hypersenzitivní reakci. Trombogenní potenciál raloxifenu je srovnatelný s estrogeny, přínosem je naopak protektivní vliv na prs, zejména u žen ve vysokém riziku karcinomu prsu.

V terapii osteoporózy u mužů lze v případě prokázaného hypogonadizmu využít i substituci **androgeny**, která vede ke zlepšení BMD a svalové síly.

Stroncium ranelát je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci, zvyšující trvale kostní hustotu a kvalitu kosti, ovlivňující jak trabekulární, tak i kortikální kost. Lék prokázal svou dlouhodobou účinnost v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V současné době je indikován a hrazen zdravotními pojišťovnami pro léčbu žen i mužů s osteoporózou. Pokračující studie navíc prokazují příznivý vliv i na hojení fraktur či na průběh osteoartrózy. U léku bylo prokázáno snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin včetně zlomenin krčku femuru po jednom roce, po 3,

5, 8 a 10 letech léčby, což ilustrují výsledky dvou hlavních studií se stroncium ranelátem. Studie **SOTI** byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie, která měla potvrdit účinnost a snášenlivost terapie stroncium ranelátem. Do studie bylo zařazeno celkem 1 659 žen s T sc. < -2,4 s vertebrální zlomeninou v anamnéze. Pacientky byly randomizovány k užívání stroncium ranelátu v dávce 2 g denně nebo placebo, všechny užívaly adekvátní suplementaci kalcia a vitamínu D. Již po jednom roce léčby došlo u žen léčených stroncium ranelátem ke snížení rizika zlomenin o 49 % ve srovnání s placebovou skupinou ($p < 0,001$) a v průběhu tříleté léčby kleslo riziko o 41 %; novou zlomeninu utrpělo 28,4 % pacientek v placebové skupině a 17,7 % ve skupině léčené. Relativní riziko nové vertebrální fraktury kleslo o 52 % po prvním roce léčby, po 3 letech pak o 38 % ($p < 0,001$) (34, 35). U skupiny léčené stroncium ranelátem došlo ke zvýšení hodnot BMD bederní páteře průměrně o 14,4 % ve srovnání s placebovou skupinou, dále byl pozorován nárůst BMD o 8,3 % v oblasti krčku femuru a 9,8 % v oblasti kyčle.

Studie **TROPOS** byla zaměřena na ověření účinnosti stroncium ranelátu v prevenci nevertebrálních zlomenin. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii, které se účastnilo celkem 5 091 postmenopauzálních žen. Po pětileté léčbě došlo ke snížení rizika všech nevertebrálních fraktur o 16 % ve srovnání s placebovou skupinou, u nejčastějších nevertebrálních fraktur (krček femuru, zápěstí, pánev, žebra, klíční kost, humerus) pak o 19 %.

Obě studie byly následně extendovány, v současné době byla publikována již 10letá data ($n = 233$), po celou dobu sledování hodnoty axiálního BMD u pacientek léčených stroncium ranelátem statisticky významně stoupaly a po 10 letech sledování činila změna oproti výchozím hodnotám +34,5 %. U krčku femuru a při měření celé kyčle stoupaly hodnoty BMD do 7. roku léčby, poté nadále zůstávaly stabilní. Dlouhodobé podávání stroncium ranelátu vede k dalšímu snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin, po desetiletém sledování došlo ke snížení rizika vertebrální zlomeniny o 35 %, nevertebrálních zlomenin pak o 38 %. Po celou dobu sledování zůstal zachován příznivý bezpečnostní profil léku. Analýza 3letých dat ze studií SOTI a TROPOS prokázala vysokou účinnost preparátu i u pacientek s „frailty syndromem“, u kterých došlo ke snížení rizika vertebrální zlomeniny o 58 %. U preparátu byla provedena i rozsáhlá studie s párovými kostními biopsiemi, která prokázala statisticky významně vyšší plochu mineralizovaných kost-

ních povrchů po léčbě stroncium ranelátem ve srovnání s bisfosfonátem (36, 37).

Léčba stroncium ranelátem je bezpečná, z nežádoucích účinků se může vyskytnout žilní tromboembolie, nedoporučuje se tedy podávat pacientům se známou anamnézou te-omboembolizmu či ve zvýšeném riziku. Dalším možným nežádoucím účinkem je kožní vyrážka s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS), výskyt tohoto syndromu je nepředvídatelný.

Denosumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti RANKL (ligand pro receptor aktivující jaderný faktor κ B), která prostřednictvím vysycení a snížení dostupnosti RANKL pro receptory RANK na povrchu prekurzorů osteoklastů redukuje počet zralých a plně funkčních osteoklastů. Výsledkem je výrazný pokles odbourávání kosti, snižuje se resorpce jak v trabekulární, tak i v kortikální kosti. Účinnost denosumabu potvrdila multicentrická, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie FREEDOM, která zahrnuje 7 868 žen ve věku 60–90 let s osteoporózou, které byly randomizovány k užívání subkutánního denosumabu (60 mg každých šest měsíců) nebo placeba. Po tříleté léčbě došlo u léčených patientek k významnému zvýšení BMD v oblasti L páteře (9,2%) i proximálního femuru (6%) ve srovnání s placebem, další nárůst BMD je patrný i v extenzi studie po pěti letech léčby. Léčba denosumabem redukovala výskyt nových vertebrálních zlomenin o 68%, riziko nevertebrálních zlomenin o 20% a zlomenin proximálního femuru o 40%. Protektivní efekt denosumabu proti novým vertebrálním zlomeninám se přitom projevil již v prvním roce léčby (38–43).

Studie DECIDE srovnávající účinnost denosumabu a alendronátu potvrdila výraznější nárůst BMD ve skupině léčené denosumabem. Po roce léčby došlo k vzestupu kostní denzity na proximálním femuru o 3,5% oproti 2,6% ve skupině léčené alendronátem, v oblasti krčku femuru se zvýšilo BMD o 2,4% versus 1,8%, a v oblasti bederní páteře pak o 5,3 a 4,2% (39). Studie STAND pak potvrdila, že přechod z alendronátu na léčbu denosumabem ve srovnání s pokračováním léčby alendronátem statisticky významně zvýšil hodnotu BMD v oblasti proximálního femuru, bederní páteře, krčku femuru a distální třetiny radia (44). Ve všech zmíněných studiích došlo k výraznému útlumu markerů kostního obratu při léčbě denosumabem.

Terapie denosumabem je bezpečná a dobře tolerovaná, z nežádoucích účinků se mohou objevit kožní infekce, infekce močových či dýchacích cest. U pacientů léčených denosumabem je podobně jako u bisfosfonátů zvýšené riziko osteonekrózy čelisti, většina registrovaných případů

se však vyskytla u pacientů léčených pro onkologické diagnózy. Před léčbou denosumabem se u pacientů se zvýšeným rizikem této komplikace doporučuje provést stomatologické vyšetření. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a pacienti na dialýze jsou vystaveni vyššímu riziku rozvoje hypokalcemie po aplikaci denosumabu, doporučuje se sledování hladin kalcemie a suplementace kalcia s vitaminem D. Velmi vzácně se u patientek užívajících denosumab vyskytly případy atypických zlomenin femuru, a to již po 2,5 letech užívání preparátu.

Poměrně novou skupinu léků používanou v terapii osteoporózy představují léky na bázi parathormonu – **teriparatid** (1–34 PTH) a **parathormon** (1–84 PTH). Na rozdíl od převážné většiny léků používaných v terapii osteoporózy mají osteoanabolický efekt, zvyšují počet osteoblastů a jejich aktivity, stimulují kostní novotvorbu, vedou ke zlepšení trabekulizace kosti a nárůstu kostní hmoty. Výsledkem jejich působení je redukce rizika zlomenin a vzestup BMD. V současné době jsou u nás indikovány k léčbě těžkých forem osteoporózy u žen i mužů, u kterých selhala předchozí, minimálně dvouletá antiresorpční léčba bisfosfonátem a dále k léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy. Za selhání léčby se přitom považuje vznik nové osteoporotické zlomeniny nebo pokles BMD o více než 6%. Délka podávání je 24 měsíců.

Účinek teriparatidu na kostní denzitu a redukcí rizika zlomenin prokázala studie FPT (The Fracture Prevention Trial), která sledovala 1 637 postmenopauzálních žen s předchozí vertebrální zlomeninou, které byly randomizovány k aplikaci teriparatidu (20 nebo 40 mcg denně subkutánně) či placeba. Po 18měsíční léčbě došlo ve skupině léčené teriparatidem k významnému vzestupu hodnot BMD a redukcí relativního rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Po 18měsíční terapii ve skupině léčené 20 mcg teriparatidu denně došlo k 9% nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a 3% nárůstu v oblasti krčku femuru ve srovnání s placebem, ve skupině léčené 40 mcg pak k 13 a 6% nárůstu. 18 měsíční terapie teriparatidem prokázala významné snížení rizika zlomenin, relativní riziko vertebrální zlomeniny bylo 0,35 a 0,31 (pro dávky 20 a 40 mcg denně) a pro nevertebrální zlomeniny 0,46 a 0,47. Prodloužení léčby na 24 měsíců vedlo k dalšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru (45). Rovněž tak výsledky studie srovnávající účinnost terapie 1–34 PTH v dávce 20 mcg denně s alendronátem v dávce 10 mg denně prokázaly vyšší účinnost teriparatidu. Účinek teriparatidu u mužů potvrdila studie u 437 mužů, kteří byli

randomizováni k užívání placeba či teriparatidu, kdy u pacientů léčených teriparatidem došlo k výraznému vzestupu BMD v oblasti bederní páteře o 5,9% (u dávky 20 mcg) a v oblasti proximálního femuru o 1,9% ve srovnání s placebem po průměrné terapii 11 měsíců, poté byla studie předčasně ukončena (46).

Intaktní parathormon má taktéž k dispozici studie potvrzující jeho efekt u patientek s osteoporózou. Ve studii TOP (the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone) u žen doposud neléčených antiporotickou léčbou vedla 18měsíční léčba PTH k nárůstu BMD v oblasti bederní páteře o 6,9% ve srovnání s placebovou skupinou a o 2,5% v oblasti krčku femuru. Léčba parathormonem vedla ke snížení rizika vertebrální zlomeniny bez signifikantního efektu na redukcí nevertebrálních zlomenin (47).

Z nežádoucích účinků při léčbě teriparatidem a parathormonem se mohou objevit lokální reakce v místě vpichu, dále pak ortostatická hypotenze, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Může taktéž docházet k hyperkalcemii, nejčastěji za 4–6 hodin po aplikaci, v některých případech se objevuje klinicky nesignifikantní hyperkalciurie a hyperurikemie. U pacientů s anamnézou nefrolitiázy a dny se proto doporučuje určitá opatrnost při indikaci těchto preparátů. Ve studiích na zvířatech byl popsán i zvýšený výskyt osteosarkomu, tento efekt však nebyl u lidí pozorován.

Obecně lze na základě výše uvedených dat doporučit u postmenopauzálních patientek ve vysokém riziku osteoporózy a s klimakterickým syndromem zahájení terapie HRT, u časně postmenopauzálních žen s denzitometricky prokázanou osteoporózou pak zahájit terapii raloxifenem či tibolonem, nejsou-li kontraindikace této léčby. V opačném případě pak je indikována terapie bisfosfonáty, tyto jsou lékem první volby u starších patientek a u mužů. Jsou-li přítomny kontraindikace, pak je lékem volby stroncium ranelát či denosumab. U pacientů s těžkou osteoporózou a selháním léčby bisfosfonátem je indikována terapie deriváty parathormonu.

Literatura

1. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69–77.
2. Krexner E, Resch H, Pietschmann P, et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996; 5: 13–18.
3. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1996; 38: 19–22.
4. Chapuy MC, Chapuy C, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 324–328.

5. Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–1642.
6. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1091–1097.
7. Välimäki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E, et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 76–80.
8. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A world wide problem with health consequences. *A J Clin Nutr* 2008; 87: 1080–1086.
9. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717–723.
10. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144.
11. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488.
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535.
13. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344.
15. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32: 120.
16. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654.
17. 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.
18. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488.
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809.
20. 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: 1799.
21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701.
22. Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 2212.
23. Modelski K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16.
24. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717.
25. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419.
26. Johnston CC Jr, 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 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3444.
27. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637.
28. Delmas PD, Ensrud KE, 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.
29. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524.
30. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189.
31. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522.
32. 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.
33. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747.
34. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816.
35. Reginster JY, 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.
36. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 536.
37. Rolland Y, Abellan Van Kan G, Gillette Guyonnet S, et al. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures frail osteoporotic women. *Bone* 2011; 48: 322–328.
38. 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.
39. 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.
40. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821.
41. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149.
42. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832.
43. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 694.
44. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72.
45. 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.
46. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9.
47. Bogado CE, Zanchetta JR, Mango A, et al. Effects of Parathyroid Hormone 1–84 on Cortical and Trabecular Bone at the Hip as Assessed by QCT: Results at 18 months from the TOP Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S22.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2013

Převzato z *Interní Med.* 2013; 15 (10): 249–252

MUDr. Martina Skácelová

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

skacemar@seznam.cz