

Současný přehled možností v antiresorpční léčbě

Václav Vyskočil

Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika, Osteocentrum Plzeň

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, Trauma centrum Plzeň

V současné době máme čtyři skupiny léků s čistě antiresorpčním účinkem:

1. historicky nejstarší a nejdéle prozkoumaný lék, kterým je bezesporu kalcitonin
2. skupina selektivních blokátorů estrogenních receptorů, zastoupenou raloxifenem
3. skupinu bisfosfonátů (BF) II. a III. generace v perorální i intravenózní formě
4. biologickou léčbu, jejímž jediným představitelem je denosumab

Autor rozebírá studie, ve kterých byly tyto léky sledovány včetně výsledků na redukci zlomenin.

Klíčová slova: definice osteoporóza, kalcitonin, estrogenní receptory, raloxifen, bisfosfonáty, denosumab.

Overview of current treatment options in antiresorptive

We currently have four groups of drugs with a purely antiresorptive effect:

1. the oldest and longest-studied drug, which is undoubtedly Calcitonin
2. the group of selective blockers of estrogen receptors, represented by Raloxifene
3. the group of bisphosphonates of II. and III. generation in oral and intravenous modifications
4. the biological treatment, where is the sole representative of denosumab

The author analyzes studies that have monitored these drugs, including results on the fractures reduction.

Key words: definition of osteoporosis, calcitonin, estrogen receptors, raloxifene, bisphosphonates, denosumab.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 64–70

Osteoporóza (dále jen OP) je rozšířené chronické onemocnění, jehož společným rysem je, že postihuje většinou postmenopauzální ženy a v konečném důsledku vede ke vzniku zvýšeného rizika zlomenin. Je to přímý důsledek snížení kostní hustoty vlivem úbytku kostního minerálu a snížením kvality v důsledku porušené mikroarchitektoniky kosti a stárnutí kolagenních vláken, které je doprovázené snížením elasticity. Zatímco celá kostra je oslabena osteoporózou, nejčastější lokalitou, kde najdeme osteoporotickou zlomeninu je páteř, kyčel, zápěstí, pánev, ale i proximální část humeru nebo žebra.

Podle mezinárodně schválené definice z roku 1993 je osteoporóza progresivní systémové skeletální onemocnění charakterizované malou kostní hmotou a poškozením mikroarchitektoniky kostní tkáně doprovázené následným vzestupem kostní fragility a sklonem ke zlomeninám (1).

V roce 2000 byl odhadovaný výskyt 3,79 milionů osteoporotických zlomenin v Evropě, včetně 890 000 zlomenin kyčle. Přímé náklady na léčbu osteoporózy činily 31,7 miliardy EUR v roce 2000 a je reálný předpoklad zvýšení nákladů do výše 76,6 miliard EUR v roce 2050 v důsledku stárnutí a prodloužení průměrného věku populace.

Osteoporotické zlomeniny jsou hlavní příčinou obsazení nemocničních lůžek a převyšují počty pacientů s karcinomem prsu, srdečním infarktem nebo mozkovou mrtvicí. Pacienti, kteří

utrpí zlomeninu proximálního femuru, vyžadují chirurgický zákrok, hospitalizaci a následnou rehabilitaci. Již sám operační zákrok je řádově 10× dražší, než ošetření zlomeniny distálního předloktí, či obratlového těla. U 30 % těchto pacientů nedojde přes adekvátní rehabilitaci k obnovení mobility a jsou odkázáni na pomoc druhé osoby a 8,3 % umírá do jednoho měsíce a 29,3 % do jednoho roku od vzniku zlomeniny (2).

Klinicky identifikovaná zlomenina obratlových těl je úzce spojena se zvýšenou úmrtností, trvalou bolestí zad, s omezením hybnosti a zvýšením hrudní kýfózy. Vzniklý stav je doprovázen snížením kvality života, snížením hybnosti a koordinace zvyšující další riziko pádů. V důsledku bolesti pacienti užívají analgetika a trankvilizéry, které jen tento stav zhoršují a znemožňují jejich plnohodnotné uplatnění ve společenském životě.

V povědomí lékařské veřejnosti dosud převládá mylný názor, že ztráta kostního minerálu u žen je větší než u mužů. Je tedy nutné zdůraznit, že endostální ztráta kosti u mužů a u žen je prakticky totožná. Plná třetina zlomenin kyčle se vyskytuje u mužů. Celková mortalita po zlomenině kyčle je kolem 20 % během prvních 12 měsíců, u mužů je dokonce vyšší než u žen pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence komorbidit (3). První registrovatelný nárůst incidence osteoporotických zlomenin nastává kolem 55 roku věku, kdy zaznamenáváme vzestup počtu zlomenin v oblasti distálního zápěstí,

které do 65 let převyšuje více než dvojnásobně incidence zlomenin obratlových těl i kyčle. Zhruba od sedmdesáti let začínají strmě stoupat počty diagnostikovaných zlomenin obratlů, které po 75tém roce převyšují geometricky narůstající křivka zlomenin proximálního femuru (4). Incidence fraktur páteře se zvyšuje s věkem a je dvojnásobně vyšší u žen než u mužů. Zlomeniny obratlových těl zvyšují morbiditu a mortalitu u obou pohlaví, navíc se jich diagnostikuje pouze 1/3 v souvislosti se skutečností, že se bolesti zad ve vyšším věku přičítají degenerativním změnám páteře a jiným koexistujícím onemocněním. Předpokládáme, že obecně bude počet fraktur narůstat, protože roste i počet starších lidí a protože se incidence věkově vázaných fraktur ve společnostech západoevropského životního stylu zvyšuje. Kromě toho je vyšší výskyt fraktur též popisován u lidí žijících v domovech důchodců, či zcela osamoceně (5).

Antiresorpční terapie snižuje intenzitu kostní remodelace tak, že vede k poklesu počtu remodelačních míst iniciovaných na jednotku endostálního povrchu. Zvýšený počet remodelačních jednotek společně s negativní kostní rovnováhou v rámci každé kostní remodelační jednotky (bone mineralization unit, dále jen BMU) vede k endostální kostní ztrátě (prodloužená doba života osteoklastů a zkrácená doba přežití osteoblastů), zatímco zvýšená resorpční hloubka má za následek strukturální poškození

kosti. Remodelační nerovnováha na endokortikálním povrchu zeslabuje kortex a remodelační nerovnováha na trabekulárním povrchu zeslabuje trámce a vede ke ztrátě soudržnosti, spojení – konektivity. Nerovnováha je morfologickým základem akcelerované ztráty kosti v pozdním věku u žen. Ztráta kosti akceleruje, ale nárůst trabekulární části se zmenšuje tak, jak se trabekuly ztenčují a mizí, ale nejvyšší kostní ztráta je stále spongiózního původu. Předchozí teorie přeceňovaly vliv úbytku trabekulární kosti na ztrátu mechanické odolnosti kosti. Pro pevnost axiálních částí skeletu je rozhodující stav kortikální kosti. Fragilita kosti narůstá více než vyplývá z podílu ztráty kosti. Malý pokles v BMD (bone mineral density) vede k významnému poklesu v pevnosti, takže stejné nebo menší zatížení může vést ke strukturálnímu selhání.

Antiresorpční léky dovolují vyplnit remodelovaný prostor nově formovanou kostí. Pomalá remodelace umožňuje kompletnější mineralizaci nově tvořené matrix. Preparáty uvedené v tomto přehledu mohou také snížit negativní kostní rovnováhu v BMU tím, že redukují intenzitu kostní resorpce (snížením doby života osteoklastů) a slabším efektem na útlum kostní formace prodlužují dobu pro mineralizaci oskoidu.

Antiresorpční terapie snižuje míru trabekulárního a kortikálního zeslabení, stejně tak jako ztrátu trabekulárního spojení (konektivitu trámců). Trabekulární kostní objem se díky antiresorpční terapii pravděpodobně nezvyšuje, ale může se zmenšovat pomaleji než u neléčených kontrol. Neexistují však zatím důkazy, že antiresorpční léky upravují strukturální poškození kosti tím způsobem, že by obnovovaly trabekulární spojení nebo jejich použití vedlo k zesílení stávajících trabekul nebo kortikalis.

U preparátů, které se dnes používají pro léčbu osteoporózy, bylo ve studiích splňujících kritéria medicíny založené na důkazech (evidence based medicine, dále jen EBM) prokázáno, že snižují riziko fraktur obratlových těl. Z bisfosfonátů (BF) se jedná se o alendronát (ALN), risedronát (RIS), ibandronát (IBA), zoledronát (ZOL) a ze selektivních modulátorů estrogenních receptorů o raloxifen (RLX), který je zatím jen jediným zástupcem této skupiny používaný v klinické praxi.

Podle mechanismu účinku mohou být BF rozděleny na dvě skupiny. První skupina BF neobsahuje dusík (clodronát CL, pamidronát PAM) může být inkorporována do fosfátových řetězců sloučenin obsahujících ATP (adenosintrifosfát). Druhá skupina ALN, RIS, IBA a ZOL patří mezi bisfosfonáty, které fungují na bázi

zablokování mevalonátové cesty, kde inhibují farnesylpyrofosfátsyntázu (6, 7). Tento efekt se zřejmě dominantně podílí na urychlení apoptózy osteoklastů.

V současnosti máme k dispozici tři generace BF, příslušnost do některé z generací nevypovídá o síle jejich účinku. U bisfosfonátů I. generace, tedy bez amino skupiny, se připouští jistý stupeň degradace v osteoklastech (Ocl), kde dochází k energetickému vyčerpání Ocl v důsledku tvorby nehydrolyzovatelných analogů ATP. Naopak II. generace BF působí na Ocl především působením na farnesylpyrofosfátsyntázu (dále jen FFPS), což vede k inhibici prenylace malých GTP (guanosintrifosfát) vázajících proteinů v Ocl a narušením jeho cytoskeletu. U amino- BF nebyla dosud popsána biodegradace, ke které dochází u I. generace BF.

Zdá se ale, že i když BF nejsou v zásadě biodegradabilní, mohou být metabolizovány některé jejich postranní řetězce. Např. u RIS vede rotace stávajícího postranního řetězce ke značnému zvýšení jeho efektu na FFPS.

Zcela odlišným způsobem působí nový lék, který zasahuje do osteoklastogeneze prostřednictvím inhibice účinku RANKL (ligand pro aktivátor nukleárního faktoru κ B). RANKL je transmembránový protein, který je uvolňován s osteoblastů stromálních buněk, který působí zvýšení osteoresorpce. V okamžiku, kdy se spojí s receptorem RANK (receptor nukleárního faktoru κ B) na povrchu osteoklastu rozběhne se sled signálních dějů, jejímž výsledkem je zvýšená proliferace, dozrávání, ale i přežívání osteoklastů. Denosumab je první humánní monoklonální protilátkou proti RANK ligandu, který vyváže resp. blokuje vazbu RANK RANKL na povrchu preosteoklastů a osteoklastů a tímto mechanismem je následně výrazně snížena kostní resorpce, což lze prokázat významným poklesem markerů kostní resorpce a mírným poklesem markerů kostní formace. Zásadní rozdíl této biologické léčby oproti klasické léčbě BF je unikátní mechanismus účinku a dále skutečnost, že na rozdíl od BF nedochází k vazbě a kumulaci v kostní tkáni, ale setrvalé sérové hladině protilátky v krvi a dále významná skutečnost, že její efekt na osteoklasty je po odeznění biologického poločasu poměrně rychle reverzibilní. Zatím je denosumab jediným zástupcem biologické léčby osteoporózy na našem trhu.

V současné době máme zhruba čtyři skupiny léků s čistě antiresorpčním účinkem:

1. historicky nejstarší a nejdéle prozkoumaný lék, kterým je bezesporu kalcitonin

2. skupinu selektivních blokátorů estrogenních receptorů, zastoupenou raloxifenem
3. skupinu BF II. a III. generace v perorální i intravenózní formě
4. biologickou léčbu, jejímž jediným představitelem je denosumab

Kalcitonin (KT) je fylogeneticky velice starý hormon, který hraje významnou roli v udržování homeostázy vápníku. Mnozí autoři přičítají kalcitoninu spíše normokalcemizující než hypokalcemizující účinek, protože zvýšená hladina tohoto hormonu není doprovázena žádnou poruchou v metabolismu vápníku a fosfátu. Stejně tak dosud nebyl popsán syndrom doprovázený sníženou hladinou kalcitoninu. Kalcitonin antagonizuje inhibici PTH na pyrofosfátázu a tím podporuje mineralizaci kostí. Inhibuje resorpci vápníku a velmi rychle zvyšuje osteoblastickou aktivitu a proteosyntézu, urychluje mineralizaci osteoidu a reguluje aktivitu osteocytů, a proto se uvažuje spíše o jeho vlivu na osteoformaci.

Studie PROOF (Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures) (8) zahrnovala 1255 postmenopauzálních žen, z nichž v době zahájení studie mělo 975 alespoň jednu kompresivní zlomeninu obratle podle RTG vyšetření páteře a T-skóre $\leq -2,0$ SD. Po pěti letech studie zůstalo méně než 50 % žen. Ve skupině žen, která užívala 200 IU lososího kalcitoninu denně, bylo prokázáno snížení rizika obratlových zlomenin o 36 %, zatímco ve skupinách užívajících 100 nebo 400 IU KT denně riziko nové zlomeniny sníženo nebylo. Rovněž tak nebyl prokázán efekt na nevertebrální zlomeniny ani zlomeniny v oblasti kyčelního kloubu. Z výsledků studie PROOF lze odvodit, že léčba lososím kalcitoninem podávaná kontinuálně tři roky jednomu stu pacientek dokáže zabránit devíti z nich kompresivní zlomenině obratle. V současné době je lék užíván především k léčbě Sudeckova algoneurodystrofického syndromu, jinak nazývaného též komplexní regionální bolestivý syndrom.

Vzhledem k maximální povolené době podávání 6 měsíců není jiná indikace ani možná.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Mechanismus účinku SERM je realizován prostřednictvím jejich vysoké afinity k estrogenním receptorům ER- α a ER- β . ER- α se vyskytuje v reprodukčních tkáních a ER- β mimo reprodukční tkáň. U nás dostupný raloxifen funguje jako agonista estrogenu v kosti, resp. agonista estradiolu na osteoblastech a osteocytech, ale jako antagonist v děloze a prsní tkáni. Mechanismus účinku

inhibice kostní resorpce je pravděpodobně stejný jako u estrogenu, tzn. blokování produkce cytokinů, které produkují diferenciaci osteoklastů, ale také stimulaci TGF- β_3 , který potlačuje aktivaci osteoklastů. Studie MORE (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation) (9, 10) prokázala účinnost raloxifenu v prevenci zlomenin obratlů a snížení rizika mnohočetných kompresí, ale ve studii CORE (11) ani po osmi letech nebyl potvrzen vliv raloxifenu na snížení nonvertebrálních zlomenin. V této studii bylo zjištěno signifikantní snížení rizika zlomenin periferního skeletu u žen s prevalentní zlomeninou.

V současné době by mohl tuto nevýhodu překonat bazedoxifen, který v dávce 20–40 mg denně v tříleté studii u postmenopauzálních žen prokázal ve srovnání s klinicky užívanou dávkou raloxifenu 60 mg denně a placebem, významné snížení rizika nových zlomenin obratlových těl a v post-hoc analýze u pacientek s T-skóre ≤ -3 SD nebo přítomnou prevalentní zlomeninou obratle, prokázal 50% snížení relativního rizika nevertebrálních zlomenin. V ČR nejsou zatím s tímto preparátem kromě výsledků ze studií žádné klinické zkušenosti.

Alendronát (ALN) je aminobisfosfonát II. generace, který je preferenčně vychytáván v místech skeletu, kde probíhá osteoklastická resorpce kosti, obvykle jde o místa s nejvíce sníženou densitou kostního minerálu a zvýšeným obrátem. Vazba ALN na kostní minerál, která je určena řetězcem R_1 , který je zodpovědný za vazebnou kapacitu, tzn. afinitu ke kosti, patří ve srovnání s ostatními BF k nejsilnějším. Osteoklast má problém s adhezí k povrchu kosti, protože postrádá neporušenou zřasenou membránu, která je indikátorem aktivní resorpce kosti. Dochází k poklesu osteoklastické resorpce kosti a následkem funkčního provázání Ocl a osteoblastů (Ob) i k poklesu novotvorby kostní hmoty. Snížení úrovně kostní remodelace jako celku zastaví pokles objemu kostní hmoty, zvýšení stupně mineralizace kosti vede ke zvýšení tvrdosti kosti. Strukturálně je mineralizace uniformní a tím dojde ke zvýšení pevnosti kosti, která je jedním z atributů snížení rizika zlomenin.

V klinických hodnoceních III. fáze týkajících se ALN byly získány bioptické vzorky z hřebene kosti kyčelní u podskupiny pacientek po 2 a 3 letech léčby. Ve vzorcích byl kvantitativně vyšetřen účinek ALN na kostní obrat (tloušťka osteoidu a stupeň minerální apozice). Tyto studie prokázaly, že ALN může snížit úroveň kostní resorpce s následným snížením kostní formace v důsledku zaplnění remodelačních kavít v remodelační jednotce. Po přibližně 6ti měsíční kontinuální

léčbě bylo dosaženo nového stabilního stavu kostního obratu, i když byly pozorovány další malé přírůstky BMD. Dynamická měření úrovně mineralizace přinesla nepřímé důkazy o tom, že ALN nezhoršuje kostní mineralizaci (12, 13).

V řadě dvojité zaslepených studií bylo prokázáno, že ALN má pozitivní účinek na snížení rizika fraktur, ale dosud není zcela jasný mechanismus, jakým ALN dosahuje nárůstu kostní kvality (14).

Histomorfometrické analýzy bioptických vzorků kosti z hřebene kosti kyčelní neodhalily u pacientů léčených ALN významné morfologické změny v porovnání s placebem s výjimkou poklesu kostního obratu. Toto může souviset se specifickými účinky na určité partie skeletu, neboť trámčitá kost v této oblasti nemusí nutně odrážet změny v objemu kostní tkáně, kostního obratu nebo zvýšenou kostní formaci jiných částech kostry (kupř. páteř nebo kyčelní kloub). Jiné mechanismy, jako např. změny mineralizace, mohou alespoň částečně vysvětlit dokumentovaný nárůst BMD a kostní kvality.

Právě v Roschgerově studii (14) byly použity 2 metody, které umožnily vyšetření mineralizované matrix v rutinně připravených kostních vzorcích. První technika byla určena ke studiu mineralizovaných tkání: kvantitativní elektronové zobrazení v elektronovém mikroskopu (15–17), a druhou techniku představovalo rentgenologické vyšetření z malého úhlu (scanning small-angle X-ray scattering = scanning-SAXS) (18). První technika byla určena pro kvantitativní měření distribuce kostní mineralizační denzity (bone mineralization density distribution = BMDD) v bioptických vzorcích kostní tkáně (19) a druhá technika poskytla údaje o strukturálním uspořádání kolagenu a minerálu.

Užití výše uvedených technik při vyšetření kostních vzorků (z obratlů a žeber) v rámci preklinických studií na prasatech prokázalo, že v měřítku mikrometrů byla trámčitá kost po léčbě ALN jednotněji mineralizována (20), zatímco obsah minerálu a kolagenu (měřeno scanning-SAXS) se neodlišoval od kontrolních vzorků (21). Kombinované použití těchto dvou technik ukazuje, že vyšší a uniformní mineralizační denzita, která je provázána normální mikrostrukturou tkáně může přispívat k vyšší kostní odolnosti pozorované v obratlích při mechanickém testování.

ALN snižuje riziko fraktury páteře o 50% a snižuje výskyt mnohočetných páteřních fraktur o 90% u žen s OP, s nebo bez fraktur na počátku. S přihlédnutím k frakturám kyčle, byly provedeny 2 studie s ALN a vykázaly snížení těchto zlomenin o 50%, ačkoliv redukce zlomenin kyčle nebyla primárním cílem těchto studií (22).

Užívání ALN zabraňuje ztrátám kostní hmoty u osteopenických čerstvě postmenopauzálních žen bez osteoporózy (23–25). Ve studii EPIC (*Early Postmenopausal Intervention Cohort*) byl po dobu 4 let zkoumán účinek 2 rozdílných denních dávek alendronátu: 2,5 a 5 mg. Podávání 5 mg alendronátu denně vedlo k nárůstu BMD v páteři o 4% a v kyčli o 3%. Nárůst BMD byl srovnatelný s nárůstem, kterého bývá dosaženo hormonální substituční terapií s estrogeny a gestageny (HRT) (23). První skupina žen souhlasila s účastí v prodloužení této studie na dobu 5 let a se zhodnocením přerušení léčby: 52 žen dostávalo 5 mg alendronátu denně po dobu 5 let (skupina I), dalších 56 žen dostávalo placebo po dobu 3 let a poté následovalo podávání ALN (5 mg denně) po dobu 2 let (skupina II) a třetí skupina 52 žen dostávala alendronát (20 mg) po dobu 2 let bez další terapie po následující 3 roky (skupina III) (24). Na konci studie došlo u první skupiny k nárůstu BMD v oblasti páteře a trochanteru o 2,5% a 3,2% a hodnoty celotělové denzity a v oblasti krčku femuru byly stabilizovány v porovnání s hodnotami před léčbou. Ve skupinách I a III byly po 5 letech hodnoty celotělové BMD a BMD v oblasti kyčle a páteře obdobné. Po vysazení BF v posledních 3 letech ve skupině III, došlo k poklesu BMD o 1,8–5,7% v porovnání s hodnotami před léčbou.

Luckey, et al. (25) hodnotil účinnost a bezpečnost ALN podávaného 1 × týdně v dávce 35 mg ($n = 362$) v porovnání s denní dávkou 5 mg ALN ($n = 361$) při prevenci OP. Studie trvala 1 rok, byla dvojité zaslepená, multicentrická a zahrnovala postmenopauzální ženy (6 měsíců a více po menopauze) ve věku 40–70 let s hodnotami T-skóre BMD v oblasti páteře a krčku femuru v rozmezí -2,5 až -1 SD. Průměrný vzestup BMD v oblasti bederní páteře byl po 12 měsících rovnocenný pro obě dávkovací schémata. Vzestup BMD v jiných oblastech skeletu a vliv na kostní obrat byl rovněž totožný. Je prokázáno, že podávání ALN 1 × týdně nezvyšuje výskyt nežádoucích účinků a může zlepšit spolupráci při užívání léků u žen s osteopenií nebo u žen s výraznou rodinnou anamnézou týkající se OP. Přesto je compliance i u týden- ních forem stále suboptimální. Na druhé straně poslední data, která se objevila v souvislosti s dlouhodobým podáváním bisfosfonátů, ať už šlo o atypické subtrochanterické zlomeniny (26), nebo o vzácně se vyskytující osteonekrózy čelisti ukazují, že nejde o efekt bisfosfonátů, ale primárně špatnou indikaci léčby u pacientů s nízkým kostním obrátem, kteří obvykle navíc užívali glukokortikoidy nebo trpěli diabetem.

Komplikace po extrakci zubů se daly snížit šetrným stomatochirurgickým výkonem, krytím zákroku antibiotiky a důsledným dodržováním ústní hygieny. Základním krokem před nasazením bisfosfonátů, ale i denosumabu je zjištění výchozího stavu chrupu u každého pacienta.

Risedronát (RIS) je pyridinylový BF III. generace se silným antiresorpčním účinkem, jehož účinnost byla též prokázána při léčbě Pagetovy nemoci kostí (27, 28) a mnohočetného myelomu (29, 30) i v prevenci úbytku kostní hmoty v časném období po menopauze (31) i glukokortikoidy indukované osteoporóze (32). Harrisova studie byla uspořádána s cílem zhodnotit účinek každodenního podávání RIS na snížení výskytu zlomenin obratle i jiných kostí u žen po menopauze s anamnézou zlomeniny obratle (33, 34).

Studie s RIS prováděné v Severní Americe v letech 1993 až 1998 se mohly zúčastnit chodící pacientky mladší 85 let, pokud od přirozené, či chirurgicky navozené menopauzy uplynulo více než 5 let – čili obvyklý design studie. Rozdílná byla podmínka přítomnosti dvou radiologicky identifikovaných zlomenin obratle nebo více (Th4 – L4 včetně), nebo jedna zlomenina obratle a současně přítomná nízká BMD v oblasti bederní páteře (L1 – L4) (definovaná jako $<0,83 \text{ g/cm}^2$ [přístroj Hologic] nebo $<0,94 \text{ g/cm}^2$ [přístroj Lunar]).

Tyto hodnoty BMD odpovídají T-skóre -2. Účastnice byly stratifikovány podle počtu zlomenin obratle při vstupu do studie. Velikost vzorku pro hodnocení nově vzniklé zlomeniny obratle (přibližně 2400 pacientek) vycházela z předpokládané roční incidence nových zlomenin obratle 10% v placebové skupině. Další předpoklad byl, že v průběhu tří let léčby předčasně ukončí účast ve studii 50% pacientek, a proto byla uspořádána studie tak, aby měla 90% sílu k zachycení 40% poklesu rizika zlomenin obratle s oboustrannou hladinou významnosti $p = 0,05$.

Screeningovým vyšetřením prošlo asi 9400 pacientek, přičemž rentgenové snímky byly pořízeny u 5800 žen, z nichž ovšem u 35% nebyla splněna RTG kritéria pro účast ve studii.

Kritéria pro vstup do studie splnilo 2458 žen, které byly zařazeny do studie ze zmíněných 110 pracovišť v Severní Americe. Dobrovolně odstoupilo před zahájením 10 pacientek, 9 porušilo protokol. Zbýlé pacientky byly rozděleny takto: 813 pacientek užívalo 5 mg RIS, dalších 811 žen dostávalo 2,5 mg a 815 užívalo kombinaci kalcia a vitaminu D v souladu s protokolem studie. Ze všech léčených pacientek dokončilo první rok studie 75,5% ve skupině 2,5 mg RIS denně. Plně 3 roky studie dokončilo 55% z placebové

skupiny a 60% ze skupiny léčené 5 mg RIS. U většiny účastnic studie (86%) došlo ke zlomeninám obratle, resp. postihla je nejméně 1 nová zlomenina obratle. Přitom ve skupině léčené 5 mg RIS $p = 0,003$ se statisticky významně snížilo riziko zlomenin obratlů o 41% ve srovnání s placebem. Kumulativní incidence nevertebrálních zlomenin byla ve skupině léčebné o 39% nižší ($p = 0,02$). Konkrétně pro kyčel a pánev byly počty pacientek se zlomeninami ve skupině léčené a placebové 12 a 15. Přes velmi dobrou snášenlivost byl počet pacientů, kteří ukončili předčasně studii, vysoký.

Ve 3leté studii 5445 jedinců používajících RIS (35), kde účinnost na frakturu kyčle byla primárním cílem, incidence zlomenin kyčle u žen s OP byla 1,9%, čili o 40% méně než u kontrol (3,3%). U těch 1683 žen, které měly již přítomnou prokázanou zlomeninu obratle, se riziko zlomeniny kyčle snížilo o 60% (6,6% vs. 2,3%) a u 2648 subjektů bez předchozího výskytu zlomenin obratlů, došlo ke snížení zlomenin kyčle o 40% (1,9% oproti 1,1%). Poslední náález však nebyl statisticky signifikantní. Nebyl prokázán žádný účinek léčby u žen vybraných dle přítomnosti rizikových faktorů pro zlomeninu kyčle, pravděpodobně proto, že mnoho těchto nemocných nemělo OP (BMD nebyla zmíněna v této podskupině studie). Přes tyto skutečnosti je považován RIS za lék snižující riziko zlomeniny v oblasti kyčle. Dalším preparátem, který bylo možno podávat intermitentně je sůl kyseliny ibandronové v tabletové formě v delším intervalu 150 mg 1× za měsíc, nebo 3 mg v intravenózní formě 1× za 3 měsíce.

Ibandronát (IBA) je chemicky monosodná sůl kyseliny 3- (N-methyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonové a patří mezi BF III. generace. Podobně jako u jiných amino BF je absorpce IBA ze střeva po perorálním podání nízká (0,6%) a klesá až o 90%, pokud se tableta nebere nalačno. Strava přijatá po více než hodině od podání tablety už absorpci IBA neovlivňuje. Maximum koncentrace IBA v plazmě až do perorální dávky 50 mg závisí na dávce a je jí dosaženo průměrně po 60 minutách od podání léku. Poločas eliminace IBA z kostí je zhruba 1 rok (36). IBA byl testován v mnoha studiích, jejichž primárním cílem bylo zjistit účinnost IBA v prevenci zlomenin a optimální denní dávkování.

Studie BONE (37, 38) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2946 postmenopauzálních pacientek (prům. věk 69 let) s BMD $T \leq -2,0$ v oblasti lumbární páteře a anamnézou 1–4 prodělaných vertebrálních fraktur.

Pacientky dostávaly placebo nebo perorální IBA podávaný buď denně v dávce 2,5 mg, nebo intermitentně (20 mg obden, 12 dávek, pauza, opakování po 3 měsících) s cílem prokázat účinek střídavé dávky 20 mg orálního IBA na snížení rizika nové zlomeniny obratle. Při srovnání obou dávkovacích schémat IBA se nárůst BMD signifikantně nelišil. BMD bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg IBA o 6,5%, resp. 3,4%, ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7%, resp. 2,9%. Zvýšení BMD u obou skupin bylo v porovnání se skupinou kontrolní (1,3%, resp. -0,7%) signifikantně vyšší (vždy $p < 0,0001$).

Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo o 62% (denní dávkování) a 50% (intermitentní dávkování), což je největší relativní snížení ze všech BF používaných k léčbě osteoporózy. Např. po 3 letech léčby denním ALN (22) či RIS (33), bylo snížení relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury do 50%, resp. 49%. Snížení relativního rizika vzniku nonvertebrálních fraktur nedosahovalo ve studii statistické významnosti. Tento výsledek lze vysvětlit charakteristikou populace pacientek, která měla ve studii BONE relativně vysoké hodnoty BMD v oblasti proximálního femuru v porovnání se skupinami ve studiích jiných BF. Například průměrná BMD krčku femuru v této studii ($0,63\text{--}0,64 \text{ g/cm}^2$) byla téměř o 10% vyšší než ve studii FIT 1 ($0,56 \text{ g/cm}^2$) (39). Tomu odpovídá i nižší riziko zlomenin, které může být odvozeno z incidence nových vertebrálních fraktur v placebové skupině. Srovnáme-li incidenci fraktur v placebových skupinách ve studii BONE a studii FIT 1 (9,6% a 15% po 3 letech), je zřejmé, že v případě studie BONE se jedná o populaci se zřetelně nižším rizikem.

Analýza výsledků rizikovější skupiny pacientek (T-skóre < -3 v oblasti krčku femuru) prokázala snížení rizika nonvertebrálních fraktur o 69% ($p = 0,0122$). Ve studii BONE stejná kumulativní dávka (225–240 mg každé 3 měsíce) navodila srovnatelné zlepšení BMD, snížení rizika zlomenin, stejně jako obdobné změny markerů kostní remodelace. IBA byl tedy prvním perorálním BF, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden (40).

Po 3 letech snížilo podávání intermitentní dávky orálního IBA relativní riziko zlomeniny o 50% pro nové zlomeniny obratle ($p = 0,0006$), o 48% pro nové klinické zlomeniny obratle ($p = 0,0143$) a o 50% pro nové nebo zhoršující se zlomeniny obratle ($p = 0,0005$). U pacientů s T-skóre $< -3,0$ v krčku stehenní kosti došlo k 49% reduk-

ci osteoporotických klinických zlomenin. Tyto výsledky představují nejvýznamnější snížení relativního rizika zlomenin obratle ze všech BF užívaných k léčbě osteoporózy. Tolerance u použitých dávek byla ve všech případech srovnatelná s placebem.

Studie MOBILE (41, 42) zkoumala měsíční dávky 100 mg (50 mg 2 po sobě následující dny v měsíci, jednou měsíčně 100 mg podaných v jednom dni) a 150 mg (podaných v jednom dni), kde primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané měsíční dávky a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg denně vykazovala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře 4,9 % vs. 3,9 % na hladině významnosti $p < 0,001$ (43).

Ekvivalentní byla situace v oblasti kyčle, kde byl zaznamenán nárůst 3,1 % vs. 2,0 % a v krčku stehenní kosti 2,2 % vs. 1,7 %. V trochanterické krajině, kde se dosahuje zpravidla nejlepších výsledků při léčbě BF, byl nárůst 4,6 % vs. 3,2 %. Z hlediska odpovědi na léčbu, která byla sledována pomocí předem definovaného snížení sérového CTx -50 % a -70 %, odpovídal na léčbu měsíční formou IBA signifikantně vyšší podíl pacientů $p < 0,05$ a $p < 0,001$ ve srovnání s denním podáním. Při sledování efektu na kostní isoformu ALP došlo k poklesu -35 % u denní vs. -50 % u měsíční formy, které bylo signifikantní $p < 0,005$. Všechny lékové formy měly bezpečností profil srovnatelný s placebem a vykazovaly vyšší adherenci v závislosti na délce intervalu podávání. Je to celkem pochopitelné, protože pacientka užívá u měsíční formy pouze 12 tablet ročně ve srovnání s 52 u týdenní či 365 u denního forem BF (44).

Zoledronát (ZOL) patří mezi bisfosfonáty III. generace s nejsilnějším účinkem, jak na enzymatickou složku, tzn. farnesyldifosfátsyntetázu, tak nejvyšší afinitu ke kostnímu minerálu. Jeho účinnost byla prokázána nejdříve v léčbě hyperkalcemie, prevence i léčbě metastatického onemocnění skeletu a Pagetovy choroby. Nově byla prokázána jeho účinnost v tříletých studiích u postmenopauzální osteoporózy a probíhají studie u osteoporózy u mužské populace.

Studie HORIZONT PFT (45) sledovala celkem 7 765 pacientek průměrného věku 73 let. V průběhu tříletého podávání snížil zoledronát v jednoročním intervalu podávání riziko obratlových zlomenin o 70 % ve srovnání s placebem a o 41 % snížil riziko zlomenin kyčle ve srovnání s placebovou skupinou. Z hlediska nežádoucích účinků bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení sérového kreatininu mezi 9.–11. dnem po podání: u 1,3 % pacientů léčených ZOL byl sérový

kreatinin vyšší než 0,5 mg/dl ve srovnání s 0,4 % u placebové skupiny. Tyto změny byly transienční a do 30 dnů se hladiny normalizovaly u 85 % pacientů, u 15 % zvýšení přetrvávalo. Ve třetím roce ale nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami. Nepodstatné byly rovněž vedlejší příznaky jako nauzea, bolesti zad, kostí a kloubů. Akutní fáze reakce na bisfosfonáty je způsobena zvýšením TNF- α a IL-6 a INF- γ .

Signifikantně vyšší výskyt arytmií byl v zoledronátové skupině 2,6 vs. 5,3 % ($p = 0,003$) a vážné síňové arytmie se vyskytly u 1,3 % léčených zoledronátem ve srovnání s 0,5 % léčených placebem ($p = 0,001$). Nebyl pozorován vyšší výskyt mozkových příhod ani úmrtí na CMP. Shodně byly nalezeny dva případy osteonekrózy čelisti, jeden v léčené a druhý v placebové skupině. Nebyly zaznamenány nepříznivé účinky na hojení zlomenin.

Denosumab (AMG 162) je protilátka RANKL, která se váže na RANKL obdobným způsobem jako OPG (osteoprotegeny). Oproti OPG má však AMG 162 delší biologický poločas. V první mezinárodní randomizované klinické studii byl denosumab podáván 412 postmenopauzálním ženám v tříměsíčních intervalech v dávkách 6, 14 nebo 30 mg nebo v šestiměsíčních intervalech v dávkách 14, 60 nebo 100 mg subkutánně po dobu 12 měsíců. Byl prokázán jeho signifikantní vliv na snížení kostní resorpce a zvýšení denzity kostního minerálu a výsledky publikovány v NEJM v roce 2006.

Druhá studie nazvaná DEFEND (Denosumab Evaluation For prEserving boNe Density) (46) byla dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie 3. fáze, do které bylo zařazeno 332 postmenopauzálních žen s osteopenií s T-skóre v rozmezí -1,5 až -2,5 SD. Denosumab byl aplikován v 6ti měsíčních intervalech v dávce 60 mg s.c. oproti placebo. Obě skupiny pacientek měly suplementován vápník 1 000 mg denně a vitamin D. Primárním sledovaným cílem byla kostní denzita (BMD) v oblasti lumbární páteře po 24 měsících podávání. Výsledky studie ukázaly, že ve srovnání s placebem denosumab signifikantně zvýšil hodnotu BMD v oblasti lumbární páteře (o 6,5 %). Denosumab zvýšil i denzitu v proximální části femuru (o 3,4 %) a v distální části radia (o 1,4 %). Ve skupině placebo se BMD v těchto oblastech snížila.

V další studii, s názvem DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. Alendronate) (47) byla srovnávána účinnost denosumabu při stejném dávkování jako ve studii DEFEND s alendronátem v dávce 70 mg 1 x týdně na snížení rizika osteoporotických zlomenin. Do

studie trvající 1 rok bylo zařazeno 1 189 postmenopauzálních žen, poněkud starších a s těžší osteopenií než ve studii DEFEND, protože T-skóre v oblasti bederní páteře a proximálního femuru odpovídalo -2 nebo nižší hodnotě, přičemž polovina žen měla v anamnéze zlomeninu. Zajištění suplementace vápníkem a vitaminem D bylo standartem. Primárně hodnoceným ukazatelem byla opět změna denzity v oblasti proximálního femuru ke konci sledování, dále byla sledována denzita v oblasti lumbální páteře, krčku femuru, trochanteru a distálního radia. Výsledky ukázaly, že denosumab signifikantně výrazněji než alendronát zlepšoval již od konce prvního měsíce sledování kostní denzitu ve všech sledovaných oblastech. Zároveň signifikantně poklesly markery resorpce ve skupině s denosumabem ve srovnání s alendronátovou skupinou.

Třetí ze studií 3. fáze byla studie STAND (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab) (48), do které bylo zařazeno 504 postmenopauzálních žen s vyšším výskytem osteoporotických zlomenin v anamnéze, které před zařazením do studie užívaly v průměru 3 roky (minimálně 6 měsíců) alendronát v dávce 70 mg 1 x týdně a tato léčba se nejevila jako dostatečně účinná. Studie trvala 12 měsíců a byl v ní porovnáván vliv denosumabu a alendronátu na kostní denzitu. Po zařazení do studie část zařazených žen přešla na terapii denosumabem v dávce 60 mg s.c. každých 6 měsíců a druhá část pokračovala v léčbě alendronátem, přičemž v obou skupinách byla zajištěna suplementace vápníkem a vitaminem D.

U denosumabu bylo prokázáno zvýšení kostního minerálu v páteři od 3,0 do 6,7 % ve srovnání se 4,6 % u ALN a ztrátou 0,8 % u placebo, v kyčli došlo k nárůstu od 1,9 do 3,6 % ve srovnání s 2,1 % u ALN a 0,6 % u placebo.

Primárně byla sledována kostní denzita v proximální části femuru na konci studie. Mezi další sledované parametry patřilo hodnocení kostní denzity v oblasti krčku femuru, distální části radia a lumbální páteře. Sledovala se též změna hladiny markeru kostní resorpce. Výsledky ukázaly, že u žen, které přešly na denosumab už po 6 měsících, se v porovnání s ženami, které pokračovaly v léčbě alendronátem, významně zlepšila kostní denzita v oblasti bederní páteře, krčku femuru i proximálního femuru. Při léčbě alendronátem došlo k poklesu denzity v oblasti distální části radia, zatímco při léčbě denosumabem se kostní denzita v této oblasti zvýšila. Pohyb markerů kostní resorpce byl obdobný jako ve studii DECIDE, ve prospěch denosumabu.

Snížení rizika osteoporotických zlomenin bylo ověřeno ve velké randomizované klinické stu-

dii placebem kontrolované, nazvané FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) (49), která sledovala 7 868 žen ve věku 60–90 let s průměrnou BMD v bederní páteři nebo v proximálním femuru nižší než -2,5 T-skóre, ale ne nižší než -4,0 T-skóre. Po třech letech byla incidence nových radiograficky zjištěných zlomenin obratlů u žen léčených denosumabem 2,3 % a v kontrolní skupině 7,2 %. Léčba tedy snižovala relativní riziko zlomeniny obratlů o 68 % (RR 0,32; 95 % CI 0,26–0,41; $p < 0,001$). Kumulativní incidence zlomenin v oblasti kyčle byla 0,7 % v léčené skupině a 1,2 % u kontrol (40 % snížení relativního rizika zlomeniny; $p < 0,04$). Kumulativní incidence neobratlových zlomenin byla 6,5 % v léčené skupině a 8,0 % u kontrol (20 % snížení relativního rizika zlomeniny; $p < 0,01$). Mezi léčenou a kontrolní skupinou nebyly zaznamenány významné rozdíly v incidenci nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, v přerušení léčby pro nežádoucí účinky, riziku nádorového onemocnění, výskytu infekcí, kardiovaskulárních komplikací, v době hojení zlomenin ani ve výskytu hypokalcemie. Studie byla následně prodloužena na 5 let, kde obě skupiny byly léčeny 60 mg denosumabu a pro velmi slibné výsledky i s ohledem na dlouhodobou bezpečnost byla tato studie prodloužena na 10 let a stále probíhá.

Důležité bylo zjištění, že denosumab dokáže signifikantně zvýšit kostní hustotu i v místech s převahou kortikální kosti. Vliv dlouhodobého podávání denosumabu na BMD a na riziko zlomenin je v současné době prověřován klinickými studiemi u postmenopauzálních pacientek i pacientek s onkologickým onemocněním nebo revmatoidní artritidou (51).

Závěr

Cílem léčby je předcházet první a všem dalším zlomeninám bezpečně a bez velkých nákladů, čili snižovat celkovou morbiditu a mortalitu. Ženy kolem 50 let a více s OP již mají zvýšené riziko fraktur, a to dokonce i tehdy, je-li jejich absolutní riziko fraktury následujících 5 letech nízké. Zatím bylo prokázáno, že postmenopauzální ženy s osteoporózou by měly být léčeny a byly podány důkazy o efektivitě této léčby.

Existuje málo důkazů týkajících se účinku antiresorpčních léků u žen s osteoporózou bez zlomenin a u žen s osteopenií. Právě z těchto důvodů je obtížné dávat doporučení ohledně terapie žen s osteopenií, přestože absolutní počet zlomenin je v této skupině vyšší než ve skupině žen s osteoporózou. V současné době se snaží řešit tuto problematiku FRAX – fracture risk as-

essment tool. FRAX vypočítá na základě vložených informací výši 10ti letého rizika zlomeniny osteoporotické, zlomeniny obecně a zlomeniny kyčle pro muže a ženy ve věku 40 let a starších. Výpočet absolutního rizika zlomeniny by mělo poskytnout lékařům jasnější informaci, která ovlivní jejich rozhodnutí indikovat denzitometrické vyšetření, ev. u specialisty rozhodování ohledně zahájení antiresorpční léčby. Informace o míře rizika zlomeniny v budoucnosti může mít příznivý vliv na compliance pacienta v případě zahájení léčby. Přestože FRAX je významným pokrokem v klinické praxi, musíme si být vědomi, že přes snahu optimálního využití této pomůcky se nevyhneme podhodnocení nebo nadhodnocení rizika zlomeniny u některých skupin pacientů. Zatím neobsahuje všechny známé rizikové faktory a ani neumožňuje je kvantifikovat. Mezi známé nebo suspektní rizikové faktory, které přispívají k riziku zlomenin, ale nejsou zahrnuty v algoritmu FRAX patří pády, imobilizace a chronická onemocnění epilepsie, CHOPN (chronická obstrukční choroba bronchopulmonální), diabetes mellitus a deprese. FRAX je možné použít jen pro neléčené pacienty a nelze jej užít pro pacienty s již nasazenou osteoresorpční či osteoanabolickou léčbou.

Dalším problémem u osteoporózy je délka podávání léčby. Léčba má být podávána zásadně dlouhodobě a bez přestávek, protože snižuje remodelaci, kostní ztrátu, progresi strukturálního poškození a zvýšeného rizika fraktur. I když víme, že BMD není ideálním zástupným markerem pro hodnocení efektu léčby, rozhodně přispívá k zlepšení perzistence na léčbě. Nejvíce se objevuje zvýšení BMD během prvních 2 let terapie, i když k přírůstku BMD dochází i při protrahované léčbě (50). Jestliže se BMD zvýší až k hranici normálních hodnot, je rozumné zvážit ukončení léčby na 12–24 měsíců nebo snížit dávku. Tzv. drug holiday jsou dnes již běžnou součástí osteoporotické léčby. Další možností, kterou podporují i provedené studie je převedení pacientů na denosumab, pokud není patrný efekt na BMD a markery resorpce. Nové softwarové vybavení denzitometrických přístrojů dokáže odlišit kortikální a trabekulární kost, změřit délku i kolodiazfyzární úhel krčku a řadu biomechanických parametrů, jejichž cílem je přiblížit výsledky trojdimenzionálnímu zobrazení.

Cílem snažení je zlepšení kvality života pacientů nejen výběrem nejvhodnější terapie, typu fyzioterapie, kterou podpoří správná monitorace. Současné spektrum léků je pro potřeby osteologie dostatečné, nevýhodou je pouze limitace u parenterálních forem bisfosfonátů.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–795.
2. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, Moppett IK. Nottingham Hip Fracture Score as a predictor of one year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. J Anaesth. 2011; 106(4): 501–504.
3. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. American Journal of Medicine 1995; 98(Suppl 1A): 75S–787S.
4. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. Arch Intern Med 1991; 151: 2026–2032.
5. Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, et al. Epidemiology of hip fractures. Bone 1996; 18: 575–615.
6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997.
7. Gonnelli S, Rottoli P, Caporale C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. Calcif Tiss Int 1997; 61: 382–385.
8. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109(4): 267–276.
9. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, et al. Risk benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. J Bone Miner Res 2004; 19: 1270–1275.
10. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four year results from the MORE randomized trial. JAMA 2002; 287: 847–857.
11. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, 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(9): 1514–1524.
12. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997; 100: 1475–1480.
13. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Recker RR, Kimmel D, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. Int J Clin Pract 1999; 101(Suppl): 14–17.
14. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, et al. Alendronate Increases Degree and Uniformity of Mineralization in Cancellous Bone and Decreases the Porosity in Cortical Bone of Osteoporotic Women. Bone 2001; 29: 185–191.
15. Bloebaum RD, Skedros JG, Vajda EG, et al. Determining mineral content variations in bone using backscattered electron imaging. Bone 1997; 20: 485–490.
16. Boyde A, Compston JE, Reeve J, et al. Effect of estrogen suppression on the mineralization density of iliac crest biopsies in young women as assessed by backscattered electron imaging. Bone 1998; 22: 241–250.
17. Boyde A, Jones SJ, Aerssens J, et al. Mineral density quantitation of the human cortical iliac crest by backscattered electron image analysis: Variations with age, sex, and degree of osteoarthritis. Bone 1995; 16: 619–627.
18. Rinnerthaler S, Roschger P, Jakob HF, et al. Scanning small angle X-ray scattering analysis of human bone sections. Calcif Tissue Int 1999; 64: 422–429.
19. Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, et al. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. Bone 1998; 23: 319–326.
20. Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, et al. Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: A quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. Bone 1997; 20: 393–397.
21. Fratzl P, Schreiber S, Roschger P, et al. Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs:

A small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 248–253.

22. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.

23. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935–942.

24. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492–1497.

25. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 711–721.

26. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11): 2267–2294.

27. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. A comparative trial of risedronate versus etidronate in the treatment of patients with Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513–520.

28. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone* 1998; 22: 51–55.

29. Roux C, Ravaud P, Cohen-Solal M, et al. Biologic, histologic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma. *Bone* 1994; 15: 41–49.

30. Cohen-Solal ME, Roux C, Valentin-Opran A, et al. Histomorphometric effect of six month treatment with oral risedronate in patients with multiple myeloma. *Bone* 1993; 14: 505–509.

31. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, et al. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396–402.

32. Wallach S, Cohen S, Reid, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67(4): 277–285.

33. 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: 1344–1352.

34. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Eastell R Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.

35. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Intervention Program Study Group: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *NEJM* 2001; 344: 333–340.

36. SPC Bonviva EU/1/03/265/003.

37. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 391–401.

38. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241–1249.

39. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082.

40. Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004; 15: 423–433.

41. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis 1-Year Results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–1322.

42. 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(5): 654–661.

43. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527–533.

44. 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(6): 1838–1846.

45. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2007; 356: 1809–1822.

46. Bone HG, Bolognese MA, Yue CH, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–2157.

47. Brown JP Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–161.

48. 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 (STAND). *J Bone Miner Res*. 2010; 25(1): 72–81.

49. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis for the FREEDOM Trial *NEJM N Engl J Med* 2009; 361.

50. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 468–474.

51. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén; 2009: 507.

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

Fakultní nemocnice Plzeň

*Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí,
Trauma centrum Plzeň*

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

vyskocil@fnplzen.cz
