

# Farmakologická léčba osteoporózy a prevence zlomenin: doporučení pro klinickou praxi

Vít Zikán

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klinický význam osteoporózy spočívá v nárůstu výskytu nízkotraumatických zlomenin. Zlomeniny zvyšují morbiditu a mortalitu a vedou ke snížené kvalitě života a ztrátě autonomie. Léčba osteoporózy zahrnuje posouzení rizikových faktorů zlomenin, snížení ovlivnitelných rizikových faktorů prostřednictvím úpravy výživy a životního stylu a vedení farmakologické léčby u pacientů s vysokým rizikem zlomenin. Osteoporóza je chronické onemocnění, a proto potřebuje dlouhodobý plán léčby s individuálním přístupem k léčbě. Současné léky mají osteoanabolické účinky nebo a/nebo snižují kostní resorpci a dramaticky snižují výskyt zlomenin. U osob s vysokým rizikem zlomeniny je poměr přínosu oproti rizikům léčby příznivý až po dobu 10 let při léčbě aminobisfosfonáty nebo denosumabem. Léčba denosumabem ale nesmí být přerušena bez zahájení alternativní léčby, aby se zabránilo rychlé ztrátě BMD a zvýšení rizika zlomenin obratlů. U osob s velmi vysokým rizikem zlomeniny je třeba zvážit v 1. volbě osteoanabolickou léčbu teriparatidem nebo romosozumabem. Vzhledem k tomu, že délka léčby těmito léky je omezena na 12–24 měsíců, musí vždy navázat antiresorpční léky. Včasná diagnostika a léčba osteoporózy dramaticky snižuje výskyt zlomenin a umožní zachovat mobilitu, autonomii a kvalitu života.

**Klíčová slova:** osteoporóza, riziko zlomenin, antiresorpční a osteoanabolické léky.

## Pharmacological treatment of osteoporosis and prevention of fractures: recommendations for clinical practice

The clinical significance of osteoporosis lies in the low-trauma fractures that arise. Fractures lead to increased morbidity, excess mortality, decreased quality of life and loss of autonomy. Management of osteoporosis involves assessing risk factors for fracture, reducing modifiable risk factors through dietary and lifestyle changes, and the use of pharmacologic therapy for patients at significant risk of fractures. Osteoporosis is a chronic condition and therefore needs a long-term management plan with a personalized approach to treatment. Current medications build bone and/or decrease bone breakdown and reduce incident fractures. In individuals at high risk of fracture, the benefit versus risk profile is likely to be favourable for up to 10 years of treatment with bisphosphonates or denosumab. However, denosumab should not be stopped without considering alternative treatment in order to prevent rapid BMD loss and a potential rebound in vertebral fracture risk. In people at a very high risk of fracture, therapy with teriparatide or romosozumab should be considered in the first choice; however, since treatment duration with these drugs is restricted to 12–24 months, treatment should be continued with an antiresorptive drug. Early diagnosis and appropriate management of skeletal fragility can dramatically reduce fractures, and preserve mobility, autonomy, and quality of life.

**Key words:** osteoporosis, fracture risk, antiresorptive and osteoanabolic drugs.

## Úvod

Osteoporotické zlomeniny jsou spojeny se zhoršenou kvalitou života, zvýšenou morbiditou a v případě zlomenin obratlů, pánve

a kyčle i se zvýšenou mortalitou (1). Předpokládá se, že stárnutí populace povede k nárůstu počtu osteoporotických zlomenin do roku 2030 až o 23 % (2). Osteoporóza přesto zůstává onemocněním, které je často

pozdě diagnostikované a nedostatečně léčené (2). Osteoporotickým zlomeninám přitom můžeme předcházet. Včasný záchyt rizikových pacientů a následná léčba osteoporózy významně snižuje riziko závažných osteoporotických zlomenin. Dostupnou farmakologickou léčbu osteoporózy lze dělit podle převažujícího mechanismu působení na antiresorpční (inhibice aktivity a/nebo tvorby osteoklastů a útlum kostní resorpce), osteoanabolickou (stimulace osteoblastů a kostní novotvorby) nebo duálně působící (tlumící osteoresorpci a současně stimulující osteoblasty) (3). Farmakologická léčba osteoporózy významně snižuje relativní riziko zlomenin obratlů o 40–73 % a riziko zlomenin kyčle 40–53 % (3). Léky s osteoanabolickým účinkem u pacientek s těžkou osteoporózou s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin stimulují tvorbu nové kostní hmoty, zvyšují BMD a snižují riziko zlomenin rychleji a účinněji než antiresorpční léčba. Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu a monitorování její účinnosti a bezpečnosti. Léčba musí být personalizovaná a každý pacient by měl mít individuální plán se zvážением přínosů a rizik dlouhodobé léčby.

## Nefarmakologická opatření

Mezi důležitá opatření pro udržení zdraví skeletu a snížení rizika zlomenin i při zavedené farmakologické léčbě patří zdravé stravovací návyky a další opatření životního stylu, které napomáhají k udržení optimální tělesné hmotnosti (hubnutí i obezita mají negativní vliv na kvalitu kostí). Důležitá je pravidelná pohybová aktivita, opatření ke snížení rizika pádů a omezení škodlivých návyků (nadměrný příjem alkoholu a nikotinismus).

## Nutriční doporučení a opatření životního stylu

Meta-analýza observačních studií zkoumajících různé stravovací návyky zjistila snížení rizika osteoporózy a zlomenin kyčle u osob, které dodržují „zdravé“ stravovací návyky (dostatečný příjem ovoce, zeleniny, ryb, drůbeže, celozrnných výrobků a mléčných výrobků). Naopak vyšší příjem zpracovaných potravin s vysokým obsahem zpracovaného a červeného masa, živočišného tuku, rafinovaného cukru a nealkoholických slazených nápojů zvyšuje riziko osteoporózy a zlomenin kyčle (4). Malnutrice a zejména nízký příjem kvalitních bílkovin patří mezi hlavní rizikové faktory pro rozvoj sarkopenie a syndromu frailty. Podle jedné studie se protein–kalorická malnutrice vyskytuje u 4–10 % seniorů žijících doma, u 15–38 % institucionalizovaných a u 30–70 % hospitalizovaných seniorů (5). Denní příjem bílkovin je u starších osob s ohledem na zhoršené využití bílkovin doporučeno navýšit na 1,0 až 1,2 g/kg tělesné hmotnosti. Vyšší příjem bílkovin, než je doporučená denní dávka 0,75 g/kg tělesné hmotnosti/den, je spojen s vyšší BMD v oblasti kyčle a je spojován se sníženým rizikem zlomenin kyčle (6). Pooperační

suplementace proteinů u pacientů s recentní zlomeninou kyčle prokázala snížení rizika infekce a zkrátila se doba pobytu v nemocnici (7).

## Vápník a vitamin D

Dostatečný příjem vápníku je nezbytný pro získání maximální kostní hmoty a udržení zdraví kostí po celý život. U žen po menopauze je doporučeno celkový příjem vápníku 1000–1200 mg denně a pro muže nad 50 let věku 1000 mg denně. Průměrný denní příjem vápníku potravou pro dospělé ve věku  $\geq 50$  let je ale podle řady studií nižší a pohybuje se okolo 600 až 700 mg/den. Účinnost střevní absorpce vápníku klesá s věkem a v důsledku nedostatku estrogenů a vitaminu D nebo při užívání glukokortikoidů. Je doporučeno navýšit příjem vápníku převážně vyváženou stravou bohatou na nízkotučné a fermentované mléčné výrobky, které mají příznivý vliv i na střevní mikrobiotu nebo navýšit příjem potravin obohacené vápníkem (jako nemléčné doplňky). Vápník se ale dostatečně nevstřebává, pokud je přijímán současně s potravinami s vyšším obsahem fosfátů, tuků, vlákniny a kyseliny fytové nebo šťavelové. Pokud nelze dosáhnout adekvátního příjmu stravou, měly by být použity doplňky vápníku, z nichž nejrozšířenější je uhličitán vápenatý. Uhličitán vápenatý vyžaduje ke vstřebávání žaludeční kyselinu, a proto se má užívat společně s jídlem (nikoli ale s hlavním jídlem s vysokým obsahem tuků, které snižují jeho dostupnost). Vápník všech typů se nejlépe vstřebává v dávkách  $\sim 500$  mg nebo méně, kdy se saturují aktivní transportní mechanismy. K zajištění optimální absorpce může být zapotřebí rozdělení dávek. Citrát vápenatý je užitečný v případě achlorhydrie nebo při léčbě inhibitory protonové pumpy. Neexistují žádné důkazy o tom, že by příjem vápníku nad doporučené množství přinášel další přínos pro skelet. Vyšší příjem doplňkového vápníku nad 1200–1500 mg/den může u rizikových jedinců zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů. U pacientů s kalcium–oxalátovou urolitiázou ale není vhodné snižovat příjem vápníku potravou (kalcium váže oxaláty ve střevě a snížení příjmu vápníku paradoxně zvyšuje riziko urolitiázy). Některé studie uvádějí zvýšené kardiovaskulární riziko v souvislosti s doplňky vápníku s vitaminem D nebo bez něj, ale uvádí se rozporuplné údaje (8). Meta-analýza zahrnující randomizované a kohortové studie nenalezla žádný důkaz, že vápník s vitaminem D nebo bez něj zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění (9).

Vitamin D je nezbytný pro účinnou střevní absorpci vápníku, který je nezbytný pro mineralizaci kostí a má rovněž přímé účinky na kostní a svalové buňky. Doporučený denní příjem je 800 až 1000 IU vitaminu D pro dospělé ve věku  $\geq 50$  let. V ČR nejsou potraviny fortifikovány vitaminem D a z běžné stravy získáme maximálně 1/10 doporučené denní dávky, proto je nezbytná suplementace, zejména v zimních a jarních měsících. Nedostatek vitaminu D je definovaný při sérové koncentraci

**Tab 1.** Prahové hladiny 25-hydroxyvitaminu D v séru a jejich vliv na muskuloskeletální systém

Sérový-25OHD	Definice	Vliv na skelet/sval
< 30 nmol/l	těžký nedostatek	porucha mineralizace
< 50 nmol/l	nedostatečnost	zvýšený kostní obrat a/nebo hyperparatyreóza
50–74 nmol/l	mírný nedostatek	kostní obrat a PTH většinou v normě
75–125 nmol/l	optimální koncentrace	žádoucí přínos z hlediska snížení rizika zlomenin, pádů a úmrtnosti, zejména u křehkých (frailty) jedinců
> 150 nmol/l	vysoká koncentrace	riziko nežádoucích účinků hyperkalciurie
> 250 nmol/l	velmi vysoká koncentrace	riziko hyperkalcemie

25-hydroxyvitaminu D (25OHD)  $< 50$  nmol/l, resp.  $< 75$  nmol/l (Tab. 1). Mírně vyšší hladina 25OHD v séru ( $> 75$  nmol/l) je spojena s optimální absorpcí vápníku a se snížením rizika pádů, a proto je preferována (10). Nedostatkem vitaminu D trpí zejména v zimních a jarních měsících více než 60 % osob starších 65 let. Nejnižší koncentrace 25OHD jsou dokumentovány u institucionalizovaných seniorů. V metaanalýze 11 studií (31 000 pacientů) bylo nejvyšší riziko zlomenin u pacientů s plazmatickou koncentrací 25OHD  $\geq 60$  nmol/l ve srovnání s těmi, kteří měli hladiny 25OHD  $< 30$  nmol/l (11). Přibývá důkazů, že suplementace cholekalciferolem má i další příznivé extraskeletální účinky, zejména pro funkci svalů a posturální stabilitu. Nízké koncentrace 25OHD v séru ( $< 25$  nmol/l) u osob  $\geq 65$  let vedou ke snížení svalové síly a zvyšují riziko pádů a zlomenin kyčle. Bischoff-Ferrari a spol. v meta-analýze klinických studií ukázali, že zvýšení sérových hladin 25OHD snížilo výskyt pádů u starších osob o 19 % (12).

Suplementace vápníkem a vitaminem D by měla být zaměřena na osoby s prokázaným nedostatkem vápníku a/nebo vitaminu D nebo s jeho rizikem (např. věk  $\geq 75$  let, dlouhodobá imobilizace, institucionalizované a obézní osoby). Doporučuje se dávkovat vitamin D v denních nebo týdenních dávkách (5600–7000 IU týdně). Dospělí s nedostatkem vitaminu D mohou být léčeni 50 000–60 000 IU vitaminu D3 jednou týdně (nebo ekvivalentní denní dávkou 7000–8000 IU vitaminu D3) po omezenou dobu 5–8 týdnů. Po tomto režimu by měla následovat udržovací terapie 1000 až 2000 IU denně nebo dávka potřebná k udržení cílové sérové hladiny (13). Gastrointestinální absorpce vitaminu D se mezi jednotlivci liší a může být významně snížena u pacientů s celiakií, zánětlivým onemocněním střev nebo po bariatrických operacích. Variabilita v syntéze vitaminu D vyplývá z rozdílů v pigmentaci, ročním období, době pobytu na slunci a používání opalovacích krémů. S věkem také významně klesá schopnost tvorby vitaminu D v kůži. U pacientů s gastrointestinálními chorobami a s malabsorpcí nebo u obézních musí být optimální dávkování vitaminem D stanoveno individuálně a léčba musí být pečlivě monitorována (riziko hyperkalciurie a hyperkalcemie). Nežádoucí účinky hyperkalcemie/hyperkalciurie a nefrolitiáza jsou častěji spojeny s vysokou hladinou 25OHD v séru ( $> 150$  nmol/l). Tato hodnota je udávána jako horní mez, nad kterou se zvyšuje riziko komplikací. Nedoporučují se intermitentní aplikace velmi vysokých dávek vitaminu D (např. jednorázová perorální dávka 500 000 IU za rok nebo 60 000 IU měsíčně), u kterých bylo dokumentováno zvýšené riziko pádů, zejména v prvních 3 měsících, kdy se hladina 25OHD v séru zvýšila nad 112 nmol/l (14). Omezení příjmu vápníku a vitaminu D je nezbytné u pacientů s rizikem hyperkalcemie a hyperkalciurie, např. při primární hyperparatyreóze, idiopatické hyperkalciurii nebo při sarkoidóze (extrarenální tvorba kalcitriolu aktivovanými makrofágy).

### Pravidelná pohybová aktivita se zátěží a posilováním svalů

Pravidelná fyzická aktivita je doporučována v každém věku, a to jak pro prevenci zlomenin, tak pro celkovou kondici. V dětství a dospívání přispívá k získání optimálního vrcholu kostní hmoty. Kombinované cvičební programy, které zahrnují posilování a cvičení proti odporu, jsou účinné při prevenci úbytku BMD v krčku stehenní kosti a bederní páteři u mužů nad 50 let a u žen po menopauze (15). Cvičení se zátěží zahrnuje

pravidelnou chůzi, jogging, tai-chi nebo tanec. Cvičení na posílení svalů zahrnují silový trénink a odporová cvičení, jako je jóga nebo pilates. Účinek cvičení se liší podle intenzity a délky trvání. Pro pacienty s osteoporózou se doporučuje vícesložkový program, který zahrnuje odporový trénink, trénink rovnováhy, posilování extenzorů zad a kardiovaskulární kondici. Je vhodný odborný dohled a pomoc při sestavování programu, aby se předešlo zraněním nebo zlomeninám. Zlepšení svalové síly bylo dokumentováno i u křehkých seniorů s prokázanou sarkopenií, kteří se účastnili krátkodobého vysoce intenzivního cvičení.

### Snížení rizika pádů

U dospělých ve věku 65 let a starších jsou pády hlavní příčinou smrtelných i nefatálních poranění, včetně většiny zlomenin a více než 90 % zlomenin kyčle. Mezi (vnitřní) rizikové faktory pádů patří poruchy chůze, závratě a ortostatická hypotenze, zrakové postižení, deprese, funkční a kognitivní poruchy, nízká tělesná hmotnost, inkontinence moči, chronická muskuloskeletální bolest a věk  $\geq 80$  let. K dalšímu zvýšení rizika pádů dochází po velkých zlomeninách kvůli kombinaci poruchy rovnováhy a ztráty svalové hmoty a síly během období rekonvalescence. Bez nápravných opatření může riziko pádů po zlomenině přetrvávat až 10 let. I když řada rizikových faktorů pro pády není modifikovatelná, jako věk a komorbidita, které špatně reagují na léčbu (např. neurologický deficit, neuromuskulární a muskuloskeletální choroby), jiné jsou do určité míry modifikovatelné. Mezi modifikovatelné faktory patří úprava snížené zrakové ostrosti, snížení dávkování nebo přerušení léků, které mohou snižovat kvalitu vědomí a/nebo zhoršovat rovnováhu a úprava domácího prostředí (korekce kluzkosti podlahy a rohože, zlepšení osvětlení, montáž zábradlí do koupelny ad.). Nutriční management v kombinaci s pravidelnou fyzickou aktivitou/cvičením (zaměřený na silový trénink a rovnováhu) snižují riziko pádů. Recentní metaanalýza RCT zkoumajících středně intenzivní vícesložkovou fyzickou aktivitu (aerobní, balanční a silový trénink) 3krát týdně po dobu 1 roku nebo déle zaznamenala významné snížení pádů: o 22 % nižší riziko pádů a o 26 % nižší riziko zranění po pádu. Riziko zlomenin bylo sníženo o 16 %, ačkoli význam tohoto nálezu je oslaben malým počtem zlomenin ve studii ( $p = 0,05$ ) (16). Zatímco pozitivní účinek cvičení na svalovou sílu, rovnováhu nebo chůzi se v klinických studiích vždy neprojevil sníženým výskytem zlomenin, je vždy zřetelný pozitivní dopad cvičení na kvalitu života. Ke snížení fyzické zdatnosti a křehkosti u starších dospělých přispívá i obezita. Sarkopenie v kombinaci s obezitou (tzv. sarkopenická obezita) zvyšuje riziko ztráty tělesné zdatnosti prostřednictvím více synergických efektů (17). Intervenční strategie v boji proti sarkopenické obezitě zahrnuje redukci hmotnosti, omezení kalorií a cvičení.

### Koho léčit?

Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko osteoporotických zlomenin a iniciační volba farmakologické léčby by měla vycházet z určení individuálního rizika zlomeniny (18, 13). Farmakologickou léčbu osteoporózy zvažujeme u žen po menopauze a u mužů ve věku  $\geq 50$  let s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin (Tab. 2). Kategorie rizika zlomenin jsou klasifikovány pomocí předchozí anamnézy nízkotraumatických (osteoporotických) zlomenin, BMD a validova-

**Tab. 2.** Stratifikace rizika zlomenin u postmenopauzálních žen a mužů ve věku  $\geq 50$  let

<b>A. NÍZKÉ RIZIKO ZLOMENIN</b>
Pacienti ve skupině s nízkým rizikem by měli splňovat všechna následující kritéria: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bez prevalentních zlomenin a BMD T-skóre <math>\geq -1,0</math> SD</li> <li>■ FRAX® skóre pod léčebným prahem (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&lt; 3\%</math> a hlavních zlomenin <math>&lt; 20\%</math>)*</li> </ul> Přehodnocení rizika zlomeniny je doporučováno za 5–10 let.
<b>B. STŘEDNÍ RIZIKO ZLOMENIN</b>
Pacienti ve skupině se středním rizikem by měli splňovat všechna následující kritéria: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bez prevalentních zlomenin, zejména kyčle nebo obratle a BMD <math>-2,5 &lt; \text{BMD T-skóre} &lt; -1,0</math></li> <li>■ FRAX® skóre pod léčebným prahem (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&lt; 3\%</math> a hlavních zlomenin <math>&lt; 20\%</math>)*</li> </ul> Přehodnocení rizika zlomeniny je doporučováno za 3–5 let.
<b>C. VYSOKÉ RIZIKO ZLOMENIN</b>
Pacienti jsou zařazeni do vysoce rizikové skupiny, pokud je splněno alespoň 1 z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ prevalentní osteoporotická zlomenina, zejména obratle (klinická nebo asymptomatická, radiologicky zjištěná) nebo kyčle a dále humeru, distálního úseku předloktí a páneve §</li> <li>■ BMD T-skóre <math>\leq -2,5</math> v oblasti krčku stehenní kosti, celkové kyčli, bederní páteři, nebo v oblasti distálního úseku 1/3 radia**</li> <li>■ FRAX® skóre nad léčebný práh (např. riziko zlomeniny kyčle <math>\geq 3\%</math> nebo hlavních zlomenin <math>\geq 20\%</math>)*</li> <li>■ v 1. volbě jsou většinou doporučovány antiresorpční léky (algoritmus 2)</li> </ul>
<b>D. VELMI VYSOKÉ RIZIKO ZLOMENIN</b>
Pacienti jsou zařazeni do skupiny s velmi vysokým rizikem, pokud je splněno alespoň 1 z kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ recentní nízkotraumatická zlomenina, zejména kyčle nebo obratle (do 24 měsíců po zlomenině)</li> <li>■ prevalentní těžká zlomenina obratle (ztráta výšky obratle <math>&gt; 40\%</math>) nebo vícečetné zlomeniny obratlů (<math>\geq 2</math> středně těžké)</li> <li>■ selhání farmakologické léčby osteoporózy***</li> <li>■ zlomenina nebo BMD v pásmu osteoporózy při užívání léků, které poškozují kosti (např. glukokortikoidy)</li> <li>■ velmi nízká BMD v kyčli (např. T-skóre <math>\leq -3,5</math>) #</li> <li>■ vysoké riziko pádů</li> <li>■ FRAX® skóre nad léčebný práh (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&gt; 4\%</math> nebo hlavních zlomenin <math>\geq 30\%</math>)*</li> <li>■ v 1. volbě jsou většinou doporučovány osteoanabolické léky (algoritmus 2)</li> </ul>
Vysvětlivky: *FRAX je preferovaný nástroj pro odhad individuálního rizika zlomenin; intervenční práh ale v ČR zatím nebyl stanoven, orientačně lze užít uvedené fixní prahy; § u pacientů s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou obratle nebo kyčle je riziko dalších zlomenin vysoké nebo velmi vysoké (v případě recentní zlomeniny) a léčba je indikována bez ohledu na výsledek T-skóre. Provedení DXA je ale doporučeno vzhledem k dlouhodobému vedení léčby a jejímu monitorování. U osob s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny páneve, proximálního humeru nebo distálního úseku předloktí a s osteopenií nebo při normální BMD by rozhodnutí o léčbě mělo být individuální v kontextu dalších faktorů rizika zlomenin. Při rozhodování může být přínosem využití nástroje FRAX; **prediktivní hodnota izolovaného měření 1/3 radia se liší podle klinického kontextu (zhodnocení dalších rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin a neznamená automatické doporučení pro zahájení léčby; nízká BMD = rizikový faktor zlomenin); ***selhání léčby (ztráta BMD a/nebo nové zlomeniny (viz text); # velmi nízké BMD hodnotíme v klinickém kontextu (riziko zlomeniny mj. závisí na věku, aktivitě kostního procesu ad.)

ných klinických rizikových faktorů zlomenin pomocí nástroje FRAX® (19). Prodělaná osteoporotická zlomenina je významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Na rozdíl od předchozích doporučených postupů byla nově definována skupina s velmi vysokým rizikem zlomenin pomocí specifických kritérií, včetně stáří zlomenin a počtu zlomenin, velmi nízké BMD a několika dalších klinických faktorů rizika zlomenin (Tab 2). Recentní zlomenina (zlomenina, ke které došlo během posledních 2 let, je lepším prediktorem hrozícího rizika zlomeniny (tj. rizika zlomeniny během příštích 2 let) než prevalentní zlomenina (před  $> 5$  lety) (20). To platí pro recentní zlomeniny obratlů (21) i pro neobratlové zlomeniny, jako jsou zlomeniny distálního úseku předloktí a pažní kosti (22). Farmakologická léčba u pacientů po recentní zlomenině by proto měla být zahájena bez prodlení, aby se předešlo následným zlomeninám.

Pokud pacientka ještě neutrpěla osteoporotickou zlomeninou, zůstává i její individuální riziko prodělat zlomeninu významně nižší. I když BMD vysvětluje 75–90 % variability mechanické odolnosti kosti a snížení BMD o 1 T-skóre znamená přibližně zdvojnásobení rizika zlomenin, práh BMD, po jehož překročení je zlomenina nevyhnutelná, nebyl zjištěn. Většina zlomenin se navíc zjišťuje u osob, které mají podle denzitometrické klasifikace WHO jen osteopenii (BMD T-skóre  $> -2,5$ ). U pacientů bez prodělané osteoporotické zlomeniny, ale s dalšími validovanými rizikovými faktory zlomenin

je doporučeno zhodnotit individuální pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (obratle, proximálního femuru, humeru nebo distálního radia) nebo pouze zlomeninu proximálního femuru pomocí nástroje FRAX. FRAX integruje váhu jednotlivých klinických rizikových faktorů zlomenin bez anebo společně s BMD v krčku femuru (případně v celkovém proximálním femuru) (19). Pro výpočet je volně přístupný kalkulátor FRAX na webové adrese: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Výpočet FRAX závisí na věku a také na geografické oblasti (populační riziko zlomenin). Nástroj byl kalibrován i pro populaci v ČR (23). Pokud se do výpočtu FRAX nezadá hodnota BMD, lze zohlednit i vliv dalších rizikových faktorů, které částečně ovlivňují BMD, jako jsou další sekundární příčiny osteoporózy. Nástroj FRAX® není dokonalým prediktorem zlomenin a jeho použití vyžaduje klinické posouzení. Některé rizikové faktory, jako jsou rizika pádů, rychlost úbytku BMD, BMD bederní páteře, specifické sekundární příčiny osteoporózy (DM 2. typu), mnohočetné zlomeniny, ke kterým došlo v krátké době nejsou v algoritmu zahrnuty. Hodnocení ano/ne používané FRAX® vypočítává průměrné riziko spojené s jednotlivými klinickými faktory a nehodnotí efekt dávky. Byly proto navrženy úpravy (18). V ČR zatím nástroj FRAX není využíván pro rozhodování o léčbě v běžné klinické praxi a nebyla stanovena úhrada léčby na základě stratifikace rizika zlomenin.

## Jak léčit?

### Farmakologická léčba osteoporózy

Současné dostupné léky, které snižují riziko zlomenin, lze dělit podle převažujícího mechanismu působení na kostní remodelaci. Remodelace kostí je koordinovaný proces, při kterém osteoklasty resorbují starou kost a poté osteoblasty stimulují produkci kolagenu a tvorbu nové kosti. Během remodelace je aktivita osteoklastů a osteoblastů spojena s ohledem na místo a čas. Kostní modelace na rozdíl od remodelace kosti probíhá primárně během vývoje a růstu kostry a jen v malé míře pokračuje až do dospělosti a je zodpovědná za periostální expanzi kosti během stárnutí. Během modelování se kostní buňky na klidových površích, kortikální i trámčité kosti, přeměňují na osteoblasty, avšak aktivita osteoklastů a osteoblastů nemusí být nutně spojena (24).

Mezi léky, které fyziologickým způsobem upravují porušenou rovnováhu v kostní remodelaci, patří menopauzální hormonální léčba, léčba testosteronem u mužů s hypogonadismem a selektivní modulátory estrogenových receptorů (např. raloxifen). Mezi antiresorpční (antiremodelační) léky patří aminobisfosfonáty (způsobují apoptózu osteoklastů) a denosumab (monoklonální protilátka proti RANKL), který inhibuje, jak aktivitu, tak tvorbu osteoklastů. Antiresorpční léky tlumí kostní resorpci, zpomalují kostní obrát a zvyšují densitu kostního minerálu (BMD). Léčba ale současně tlumí kostní novotvorbu osteoblasty, protože útlum osteoklastů a kostní resorpce zhorší mj. uvolňování látek z kostní matrix, které jsou důležité pro spřažení s osteoblasty. Zvýšení BMD pozorované u antiresorpční léčby je proto způsobeno vyplněním remodelačního prostoru a následnou zvýšenou mineralizací kostní tkáně, protože ta není remodelována tak často jako před zahájením léčby. Kostní mikroarchitektura se nezlepší, ale zabrání se jejímu zhoršení (25). Pokud bude mít pacient již významně poškozenou kvalitu kosti a zlomeniny, antiresorpční léčba sníží riziko následných zlomenin ve srovnání s pacienty bez léčby, ale absolutní riziko zlomenin zůstane vysoké. Naproti tomu osteoanabolické léky, jako je teriparatid (PTH

[1-34], rekombinantní lidský analog parathormonu), stimulují tvorbu nové kostní hmoty více než její odbourávání a mohou tak významně obnovit kvalitu kostní hmoty (26). Romosozumab, monoklonální protilátka proti sklerostinu, má duální účinek na kostní remodelaci, protože na počátku léčby stimuluje osteoblasty a současně inhibuje osteoklasty (27). Duální efekt ale není trvalý, i když inhibice kostní resorpce zůstává po celou dobu léčby, stimulace tvorby kosti trvá přibližně 6 měsíců a postupně mizí navzdory pokračující léčbě (28).

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu po celý život středního a staršího věku. Účinnost jednotlivých léků u postmenopauzálních žen a u mužů ve věku nad 50 let je uvedena v tabulce 3. Velké klinické studie prokázaly přínos pro redukci zlomenin obratlů již během prvního roku léčby (např. teriparatid, kyselina zoledronová, denosumab a romosozumab) (29). Mechanismy působení a charakteristiky každého léku se ale liší a volba konkrétního léku závisí jak na individuální pravděpodobnosti prodělat zlomeninu v dalších letech (nízké, vysoké nebo velmi vysoké riziko), tak na posouzení poměru přínosů a rizik zvolené léčby u konkrétního pacienta a jeho preferencích (mj. ochotě setrvat na dlouhodobé léčbě). Každý pacient by měl mít dlouhodobý personalizovaný plán léčby a měl by být dobře informován o výhodách a rizicích léčby, včetně rizik, která souvisí se špatnou compliance nebo předčasným ukončením léčby. V některých situacích, jako je recentní zlomenina, může být výhodnější přípravek s rychlým nástupem účinku než lék, jehož účinnost se projeví až po delší době léčby. Léky s osteoanabolickými účinky teriparatid a romosozumab jsou účinnější než risedronát a alendronát při snížení rizika zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin. Osteoanabolická léčba je omezena na 1–2 roky a vyžaduje navazující dlouhodobou antiresorpční léčbu (tzv. sekvenční léčba osteoporózy).

Před zahájením farmakoterapie je nezbytné vyloučit sekundární příčiny osteoporózy a potenciální rizika a limitace dlouhodobé léčby osteoporózy. Součástí léčby je zajištění dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D. Nedostatek vápníku a vitamínu D je nezbytné upravit ještě před zahájením zvláště parenterální léčby osteoporózy.

**Tab. 3.** Účinnost léků v prevenci zlomenin u postmenopauzálních žen a u mužů u mužů nad 50 let (\*\*) s osteoporózou při současné suplementaci vápníkem a vitamínem D

Léčba a	Obratlové zlomeniny	Neobratlové zlomeniny	Zlomeniny kyčle	Evidence superiority nebo inferiority v prevenci zlomenin obratlů*	Léčba mužů**
Teriparatid	Ia	Ia	Ia	superiorita vůči risedronátu (Ib)	ANO
Romosozumab	Ib	IIb	IIb	superiorita vůči alendronátu (Ib)	NE
Denosumab	Ia	Ia	Ia	NA	ANO
Alendronát	Ia	Ia	Ia	inferiorita vůči romosozumabu (Ib)	ANO
Ibandronát	Ib	Ib	NA	NA	NE
Risedronát	Ia	Ia	Ia	inferiorita vůči teriparatidu (Ib)	ANO
Zoledronová kyselina	Ia	Ia	Ia	NA	ANO
HRT	Ia	Ia	Ia	NA	NE
Raloxifen	Ia	NA	NA	NA	NE

Vysvětlivky: \*postmenopauzální ženy s velmi vysokým rizikem zlomenin; \*\*schválení léčby u mužů většinou na základě studií hodnotících BMD; HRT hormonální substituční léčba; NA (není dostupná evidence); Úrovně důkazů studií: Ia) metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií (RCT); Ib) individuální RCT; IIa) systematický přehled alespoň jedné nerandomizované kontrolované studie nebo dobře navržené kohortové studie; IIb) individuální kohortová studie nebo méně kvalitní RCT. Upraveno podle Gregson et al. (17)



## Přehled farmakologické léčby

### Léčba upravující kostní remodelaci

#### Menopauzální hormonální terapie (MHT)

MHT zahrnuje velký počet estrogenových přípravků nebo kombinace estrogen plus progestagen. MHT u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin včetně zlomenin kyčle (30, 31) a vede k nárůstu BMD, který je srovnatelný s léčbou BP. Léčba je indikována u mladších postmenopauzálních žen (do 60 let věku nebo méně než 10 let po menopauze), pokud je přítomna klimakterická vazomotorická symptomatika a je nízké výchozí riziko pro nežádoucí účinky (32). Ženy užívající MHT terapii ve srovnání s placebem měly vyšší riziko CMP a žilní tromboembolické nemoci. Při kombinované MHT (estrogen plus progestin) bylo významně vyšší riziko invazivního karcinomu prsu (33). MHT včetně léčby tibolonom může být zvážena ve 2. volbě i u mladších postmenopauzálních žen s osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin, které vykazují nekompatibilitu nebo špatnou toleranci k primárně doporučené nehormonální léčbě (34).

#### Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Raloxifen (60mg tbl. denně) je selektivní modulátor estrogenového receptoru, který inhibuje kostní resorpci a současně snižuje riziko karcinomu prsu. Je schválen pro léčbu a prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Léčba raloxifenem je vhodná při nepřítomnosti vazomotorické symptomatiky po menopauze a u pacientek s vysokým rizikem karcinomu prsu. V ČR je lék dostupný pouze na mimořádný dovoz a úhrada léčby osteoporózy (nikoli prevence) je pouze po schválení RL při intoleranci nebo kontraindikaci jiné léčby. Léčba významně snižuje riziko zlomenin obratlů, ale snížení nevertebrálních zlomenin a zlomenin kyčle nebylo prokázáno (35). Ve studiích fáze III, u žen léčených raloxifenem došlo k výraznému snížení rizika karcinomu prsu (36). Raloxifen je kontraindikován u žen ve fertilním věku, při nevysvětleném děložním krvácení, závažném poškození jater nebo ledvin a u žen s anamnézou žilního tromboembolismu. Nežádoucí účinky zahrnují křeče nohou, edém a vazomotorické příznaky. Dochází k malému zvýšení rizika tromboembolické nemoci, většinou během prvních několika měsíců léčby a k malému zvýšení rizika fatální CMP (37). Léčba je proto kontraindikována u žen s anamnézou CMP nebo s rizikovými faktory CMP.

### Antiresorpční léčba

#### Aminobisfosfonáty

Alendronát sodný (70mg týdenní tableta s 2 800 IU nebo s 5 600 IU D3) má indikaci pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů a pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu. Léčba alendronátem u postmenopauzálních žen s osteoporózou (s prevalentní zlomeninou obratlů a/nebo T-skóre kyčle  $\leq -2,5$ ) snižuje výskyt zlomenin obratlů a kyčle během 3 let asi o 50 % (38, 39). Současná úhradová omezení aminobisfosfonátů jsou uvedena v tabulce 4. Schválení pro použití alendronátu u mužů s osteoporózou a u mužů a žen užívajících

glukokortikoidy byla udělena na základě překlenovacích studií, které dokumentovaly srovnatelnou odpověď BMD (40, 41).

Risedronát sodný (35mg týdenní tableta) je indikován pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů a pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu. Léčba risedronátem u postmenopauzálních žen s osteoporózou signifikantně snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin (42, 43). Recentní meta-analýza dokumentovala, že léčba risedronátem ve srovnání s placebem signifikantně snižuje výskyt obratlových zlomenin (o 39 %), neobratlových zlomenin (o 22 %) i zlomenin kyčle (o 27 %) (44). U pacientek s prodělanou zlomeninou obratlů došlo významnému snížení rizika zlomenin již během 1. roku léčby. Také v populaci starších žen s osteoporózou léčba risedronátem významně snížila riziko zlomenin kyčle (45). Schválení pro užití risedronátu u mužů s osteoporózou a u žen a mužů léčených glukokortikoidy bylo uděleno na základě překlenovacích studií, které srovnávaly změny BMD (46–48).

Ibandronát sodný (150mg měsíční tableta p.o. nebo 3mg jako intravenózní injekce každé 3 měsíce) je indikován pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen (dávka 150 mg p. o. měsíčně a 3 mg i. v. jednou za 3 měsíce jsou považovány za ekvivalentní dávce 2,5 mg denně p. o., která byla užitá v registračních studiích k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen). Ibandronát snižuje incidenci zlomenin obratlů o 33–50 % během 3 let, ale nesnižuje riziko neobratlových zlomenin (49) (Tab. 3). V post hoc analýze postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin (T-skóre v krčku stehenní kosti  $\leq -3,0$  SD) bylo dokumentováno významné snížení rizika neobratlových zlomenin (50). Nejsou k dispozici žádné údaje, které by prokazovaly účinnost ibandronátu ve snížení rizika zlomeniny kyčle. Schválení pro perorální podání 150 mg jednou měsíčně a 3 mg intravenózně každé 3 měsíce bylo umožněno na základě překlenovacích studií, které porovnávaly změny BMD (51, 52).

Kyselina zoledronová (5 mg jednou ročně v intravenózní infuzi jako 5mg/100ml infuze podaná minimálně 15 minut intravenózní kanylou) má indikaci pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a pro léčbu osteoporózy u mužů včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu a pro léčbu Pagetovy kostní choroby u dospělých. Kyselina zoledronová u postmenopauzálních žen s osteoporózou (definovanou prevalentní zlomeninou obratlů a/nebo BMD kyčle v pásmu osteoporózy) snižuje během 3 let léčby incidenci zlomenin obratlů o 62–70 % (s významným snížením rizika již v 1. roce), zlomenin kyčle o 41 % a neobratlových zlomenin o 21–25 % (53, 54). Podávání kyseliny zoledronové ve srovnání s placebem u starších postmenopauzálních žen s osteopenií každých 18 měsíců snižuje po 6 letech léčby riziko zlomenin obratlů o 55 %, neobratlových zlomenin o 34 % a zlomenin předloktí o 44 % (55). Schválení pro užití kys. zoledronové u mužů s osteoporózou a u žen a mužů léčených dlouhodobě glukokortikoidy byla udělena na základě studií hodnotících změny BMD (56, 57). Při podání kys. zoledronové (5 mg jednou ročně) krátce po zlomenině kyčle bylo zjištěno méně klinických zlomenin a nižší mortalita o 3 roky později (58).

#### Nežádoucí účinky a kontraindikace aminobisfosfonátů

Perorální aminobisfosfonáty (BP) by se neměly užívat jako počáteční léčba u pacientů s poruchami jícnu (achalázie, sklerodermie jícnu,

**Tab. 4.** Úhradová omezení dostupné farmakologické léčby v ČR

AMINOBISFOSFONÁTY
Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD.
<b>Alendronát</b> (p. o. 70 mg týdně), <b>risedronát</b> p. o. (35 mg týdně) a <b>ibandronát</b> p. o. (150 mg měsíčně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Jsou hrazeny pacientům s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD) nebo osteoporotickou zlomeninou.</li> </ul>
<b>Kyselina zoledronová</b> (i. v. 5 mg / 100 ml infuze, 1x ročně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Je hrazena v terapii (základní úhrada) osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotické zlomeniny.</li> <li>Je hrazena v terapii (zvýšená úhrada): 1) osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotické zlomeniny při nemožnosti léčby p. o. aminobisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorpce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze); 2) osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy prokázané celotělovým denzitometrem nebo osteopenií (T skóre <math>\leq -1,5</math> SD) u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin. Terapie delší než rok je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD; 3) u Pagetovy kostní choroby.</li> </ul>
<b>Ibandronát</b> (i. v. 3 mg/3 ml v 1 předplněné stříkačce, 1x3 měsíce) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena 1) u postmenopauzálních žen s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T skóre méně než <math>-2,5</math> SD), nebo osteoporotickou zlomeninou (základní úhrada); 2) zvýšená úhrada u postmenopauzálních žen s osteoporózou (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotickou zlomeninou při nemožnosti léčby p. o. bisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorpce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze).</li> </ul>
<b>DENOSUMAB</b> (60 mg s. c. v předplněné stříkačce po 6 měsících) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T – skóre v intervalu <math>-2,5</math>; <math>-4,0</math> SD) na standardních měřených místech –bederní páteř, proximální femur, event. předloktí), a to při: a) osteoporotické fraktuře, nebo b) ve zdravotní dokumentaci prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv (např. bisfosfonáty nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby, nebo c) dosažení věku 70 let.</li> <li>Terapie &gt; 2 roky je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD. Léčba nesmí být přerušena bez zahájení alternativní léčby (nejčastěji aminobisfosfonáty), aby se zabránilo rychlé ztrátě BMD a zlomeninám obratlů.</li> </ul>
<b>TERIPARATID</b> (20 ug/ s. c. denně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Úhrada v léčbě osteoporózy: 1) postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající a spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD v bederní páteři nebo proximálního femuru či krčku femuru (při nemožnosti měření v oblasti bederní páteře) a zároveň s více než 1 zlomeninou obratlového těla v anamnéze; 2) žen a mužů léčených glukokortikoidy v denní dávce <math>\geq 5</math> mg prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud mají T-skóre v oblasti bederní páteře nebo proximálního femuru či krčku femuru (při nemožnosti měření v oblasti bederní páteře) <math>\leq -2,5</math> SD.</li> <li>Délka léčby teriparatidem je v současné době omezena na 2 roky, ale zvažuje se možnost prodloužení nebo opakování léčby u vysoce rizikových pacientů. Po ukončení léčby by měla následovat antiosteoresorpční léčba.</li> </ul>
<b>ROMOSUZUMAB</b> (210 mg s.c. měsíčně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou s vysokým rizikem opakovaných zlomenin definovanou: a) nízkou BMD celotělovým denzitometrem (T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD) na standardních měřených místech (bederní páteř, proximální femur, event. předloktí) a proděláním osteoporotické zlomeniny. Léčba je hrazena po dobu maximálně 1 roku, a měla by být následována antiosteoresorpční léčbou.</li> </ul>
*Data zjištěná k 11. 3. 2024 z aktuální databáze léků SUKL ( <a href="https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#leciva">https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#leciva</a> )

striktury jícnu), gastritidou, vředovou chorobou gastroduodenální, neschopností dodržovat požadavky na dávkování (např. zůstat ve vzpřímené poloze alespoň 30 až 60 minut) nebo u pokročilé chronické renální nedostatečnosti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u starších 75 let a/nebo s BMI < 18 nebo > 40 kg/m<sup>2</sup> je doporučeno hodnocení clearance kreatininu místo eGFR). Perorálním BP je nezbytné se vyhnout po určitých typech bariatrických operací, při kterých jsou přítomny chirurgické anastomózy v gastrointestinálním traktu (např. Roux-en-Y bypass žaludku).

Mezi běžné vedlejší účinky p. o. BP patří příznaky iritace horní části gastrointestinálního traktu, bolesti hlavy a muskuloskeletální bolesti. Perorální BP by měly být užívány ráno nalačno a alespoň 30 min (alendronát a risedronát) a 60 min (ibandronát) před prvním jídlem, pitím (jiné než voda) nebo jinými perorálními léčivými přípravky nebo suplementy (včetně vápníku). Tablety by měly být spolknuty celé a zapité sklenicí čisté vody (~ 200–240 ml), zatímco pacient sedí nebo stojí ve vzpřímené poloze. Pacienti by si neměli lehnout po dobu 30–60 minut po užití tablety. Mezi běžné nežádoucí účinky intravenózní aplikace BP patří reakce akutní fáze, kterou lze zmírnit podáním paracetamolu. Příznaky podobné chřipce (artralgie, bolest hlavy, myalgie, horečka) se objevily po aplikaci kys. zoledronové u 32 % pacientů po první dávce, u 7 % po druhé dávce a u 3 % po třetí dávce. Pacienti by měli být dobře hydratovaní, vypít alespoň 2 sklenice vody před infuzí. Před léčbou

doporučujeme korigovat nedostatek vitamínu D. Kyselina zoledronová může způsobit hypokalcemii, a proto musí být hypokalcemie před léčbou upravena. Před každou aplikací by měla být vypočtena rychlost glomerulární filtrace (eGFR). Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s clearance kreatininu < 35 ml/min nebo u pacientů s prokázanou akutní renální insuficiencí. V souvislosti s léčbou kyselinou zoledronovou byla vzácně dokumentován přední uveitida a episkleritida. Symptomatická fibrilace síní byla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda ve studii fáze III, ale bez průkazu kauzality (59).

## Denosumab

Denosumab je lidská IgG2 protilátka, která váže a neutralizuje RANKL (ligand pro receptorový aktivátor nukleárního faktoru  $\kappa$ -B). Poločas protilátky v plazmě je 26 dní a denosumab v dávce 60 mg se podává jako subkutánní injekce každých 6 měsíců (aplikace zdravotnickým pracovníkem do stehna, břicha nebo horní části paže). Neutralizující účinek protilátky pro RANKL zabraňuje tvorbě a aktivaci osteoklastů. Protože aktivita osteoblastů a tvorba kosti jsou závislé na faktorech uvolňovaných z osteoklastů a z kosti během resorpce, je během léčby také významně snížena kostní novotvorba. Léčba je indikována u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou se zvýšeným rizikem zlomenin (u žen snižuje riziko zlomenin obratlů a neobratlových zlomenin včetně zlomenin kyčle); u mužů s osteoporózou trpících karcinomem

prostaty, u kterých je zvýšené riziko zlomenin následkem hormonální ablace (snižuje riziko zlomenin obratlů), a u dospělých s osteoporózou při dlouhodobé systémové léčbě glukokortikoidy se zvýšeným rizikem zlomenin (zvyšuje BMD, léčba delší než 2 roky ale nebyla hodnocena). Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Léčba postmenopauzálních žen s osteoporózou denosumabem po dobu 3 let (studie FREEDOM) vedla k významnému snížení rizika zlomenin obratlů (o 68 %), neobratlových zlomenin (o 40 %) a zlomenin v oblasti kyčle (o 20 %) (60). Incidence zlomenin zůstala na úrovni po 3 letech léčby i dalších 7 let léčby (61). Účinek denosumabu na BMD byl také zkoumán u mužů s osteoporózou oproti placebo a u pacientů s glukokortikoidy navozenou osteoporózou ve srovnání s léčbou risedronátem. Zvýšení BMD ve studii u mužů bylo podobné jako u žen po menopauze (62) a výraznější po denosumabu ve srovnání s risedronátem u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (63). Chybí ale studie, které by prokazovaly snížení rizika zlomenin. Ve studii u mužů s karcinomem prostaty, kteří dostávali androgenní deprivaci terapii, ale léčba denosumabem po dobu 3 let zabránila zlomeninám obratlů ve srovnání s placebem (64).

### Přerušení léčby denosumabem

Optimální celková délka léčby osteoporózy denosumabem nebyla stanovena a po 5–10 letech léčby je nezbytné individuálně zvažovat přínosy a potenciální rizika pokračující léčby. Přerušení léčby denosumabem je spojeno s rychlým úbytkem BMD, který může mít za následek vícečetné zlomeniny obratlů, zejména u pacientů s těžkou osteoporózou s prevalentní zlomeninou obratlů (65). U žen, které utrpěly zlomeniny obratlů v prodloužené fázi studie FREEDOM, utrpělo 60,7 % vícečetné zlomeniny ve srovnání s 38,7 % žen, které přerušily placebo (65, 66). Mechanismy „rebound“ efektu po přerušení léčby denosumabem zatím nebyly zcela objasněny (67). Přerušení léčby denosumabem není doporučeno, pokud není zajištěna alternativní antiresorpční terapie. Doporučení European Calcified Tissue Society (ECTS) navrhuje provést DXA 6 měsíců od poslední injekce DMAB a zahájit léčbu BP (kys. zoledronová nebo alendronát) v případě, že předchozí léčba DMAB nepřesáhla 2,5 roku, a léčbu kys. zoledronovou v případě, že léčba DMAB byla delší než 2,5 roku (68). Kromě toho se doporučuje kontrolovat biochemický marker kostní resorpce CTX v séru za 3 a 6 měsíců od zahájení léčby alendronátem nebo kys. zoledronovou, aby bylo zajištěno, že aktivita kostní resorpce zůstává pod průměrem referenčního rozsahu pro premenopauzální ženy. Pokud se hladiny CTX zvýší nad průměr referenčního rozmezí, tak je doporučeno převést pacientku na léčbu kys. zoledronovou. Podobně, v případě nedostatečné odpovědi na kys. zoledronovou po 3 nebo 6 měsících, je doporučeno podat opakovanou infuzi kys. zoledronové. Pokud měření kostních markerů není možné, doporučuje se podat 2. infuzi kys. zoledronové 6 měsíců od první, u pacientů, kteří byli léčeni denosumabem déle než 2,5 roku. Opakované podání infuze kys. zoledronové v intervalech kratších než 1 rok ale t. č. nemá v ČR úhradu ze zdravotního pojištění. Alternativou by mohlo být opakované podání ibandronátu 3 mg i. v. v intervalech 3 měsíců, ale zatím chybí klinické studie.

Před zahájením léčby denosumabem je třeba pečlivě zvážit, zejména u mladších mužů a žen, zda je léčba dostatečně zdůvodněna. Každý pacient, který zahajuje léčbu denosumabem, by měl mít dlouhodobý personalizovaný plán léčby. Pacient by měl být dobře informován o tom, že léčba denosumabem nesmí být ukončena nebo odložena bez zajištění navazující antiresorpční léčby.

### Nežádoucí účinky a bezpečnost léku

Denosumab je dobře snášen. U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat. Léčba ale může způsobit nebo zhoršit hypokalcemii, a proto musí být hypokalcemie a případný nedostatek vitamínu D korigován před zahájením léčby. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní přísun vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Denosumab byl vzácně spojován s hypersenzitivní reakcí, včetně výskytu angioedému, multiformního erytému a dermatitidy. U postmenopauzálních žen léčených denosumabem byl zaznamenán vyšší výskyt závažných infekcí (např. erysipelu); neobjevil se ale žádný jasný vztah k délce expozice denosumabem (69). U pacientů s narušeným imunitním systémem a při současné léčbě imunosupresivy je doporučena opatrnost vzhledem k nedostatku informací a možnému zvýšenému riziku závažných infekčních onemocnění (70). Denosumab se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů. Hyperkalcemie na konci aplikačního intervalu se může vyskytnout i u dospělých pacientů a je nezbytné vyloučit případnou asymptomatickou primární hyperparatyreózu.

### Vzácné nežádoucí účinky dlouhodobé léčby BP a denosumabem

Osteonekróza čelisti (ONJ) a atypické zlomeniny femuru (AFF), převážně v subtrochanterické a diafyzární oblasti diafýzy femuru, se vyskytují jen velmi vzácně u pacientů léčených aminobisfosfonáty nebo denosumabem v dávkování užívaném pro léčbu osteoporózy. Charakteristiky ONJ a AFF jsou uvedeny v tabulce 5. Při diskuzi o riziku ONJ a AFF s vysoce rizikovými pacienty je důležité objasnit, že riziko zlomenin spojené s neléčením daleko převyšuje riziko těchto neobvyklých nežádoucích účinků léčby (71). Rizikové faktory pro ONJ zahrnují špatnou ústní hygienu, zubní onemocnění, zubní zákroky, kouření, onkologické onemocnění a chemoterapii a/nebo terapii glukokortikoidy. Incidence ONJ je podstatně vyšší s vyššími dávkami BP nebo denosumabu které se používají k léčbě pacientů s metastázami do skeletu. Osteonekróza zevního zvukovodu po léčbě bisfosfonáty byla popsána velmi vzácně v kazuistikách u pacientů s ušními příznaky včetně chronických ušních infekcí. Mezi možné rizikové faktory patří užívání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako



je infekce nebo trauma. Výskyt AFF je velmi nízký v obecné neléčené populaci. Vyšší riziko je spojeno s asijským etnikem nebo s léčbou glukokortikoidy (72).

Doporučení pro prevenci ONJ a včasný záchyt varovných příznaků AFF při léčbě BP nebo denosumabem:

- Udržovat dobrou ústní hygienu, absolvovat pravidelné zubní prohlídky a hlásit jakékoli orální příznaky, jako je zvýšená pohyblivost zubů, bolest nebo otok.
- Při zubním onemocněním včasná stomatologická revize a ošetření zubů vhodným způsobem ještě před zahájením parenterální léčby nebo v prvních měsících léčby při užití p. o. BP.

**Tab. 5.** Vzácné nežádoucí příhody spojené s léčbou aminobisfosfonáty nebo denosumabem

OSTEONEKRÓZA ČELISTI (ONJ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ častěji je spojena s onkologickou léčbou s vysokými dávkami i. v. BP (96 % hlášených případů)</li> <li>■ &gt;2 % onkologických pacientů léčených vysokými dávkami denosumabu (XGEVA®).</li> <li>■ nízká incidence při léčbě osteoporózy p. o. BP (1/10 000 až 1/100 000 je mírně vyšší než výskyt ONJ v běžné populaci (73, 74). Riziko ONJ se může zvyšovat s délkou léčby BP (&gt; 5 let). Správné postupy ústní hygieny a péče o zuby mohou být optimální metodou pro snížení rizika. Stupeň snížení rizika ONJ po přerušení antiresorpční léčby, dokonce i u pacientů s ONJ, není znám, ale přerušení léčby musí být zváženo proti riziku ztráty BMD a zlomenin (75)</li> </ul>
ATYPICKÁ ZLOMENINA STEHENNÍ KOSTI (AFF)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ převážně subtrochanterické a v diafyzární oblasti diafýzy femuru</li> <li>■ vznikají atraumaticky nebo po minimální zátěži, častý je oboustranný výskyt</li> <li>■ často předchází bolest v oblasti stehna a/nebo třísla. Lékaři by měli pečlivě sledovat příznaky proaktivním dotazováním pacientů na výskyt jakékoli bolesti stehna a/nebo třísla.</li> <li>■ absolutní riziko při léčbě BP je nízké (3,2 až 50 případů/100 000 osoboroků, zdvojnásobuje se s prodlouženou dobou užívání BP &gt; 3 roky (střední doba trvání 7 let) a rychle klesá po přerušení léčby BP (76)</li> <li>■ výskyt u pacientů léčených denosumabem v prodloužení studie FREEDOM sledovaných po dobu 10 let byl 1/2343 (77)</li> <li>■ bilaterální rentgenové vyšetření femuru a následně MRI nebo radionuklidové vyšetření (78) nebo provedení rentgenová denzitometrie s jednou energií k detekci časných známek AFF (79)</li> <li>■ v některých případech AFF je nutná chirurgická fixace jednoho nebo obou femurů</li> <li>■ vysazení léčby BP nebo denosumabem (80) a ev. zahájení off-label léčby teriparatidem (existují ale jen omezené studie na podporu tohoto režimu) (81); antiresorpční terapie BP by měla začít až několik let po vysazení denosumabu (82); další možností je romosozumab, který byl zatím jen vzácně spojován s ONJ nebo AFF</li> </ul>

**Tab. 6.** Trvání léčby aninobisfosfonáty a přerušení léčby („drug holiday“)

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Léčba perorálními BP (alendronát, risedronát a ibandronát) by měla trvat po dobu nejméně 5 let a intravenózními BP (k. zoledronová, ibandronát) 3 roky</li> <li>■ Delší trvání léčby (&gt; 5 let u p. o. BP a 3 roky u i. v. BP) se doporučuje u žen a mužů, u kterých trvá vysoké nebo velmi vysoké riziko zlomenin (Tab. 2) a není možné zahájit osteoanabolickou léčbu</li> <li>■ hodnocení rizika zlomenin u farmakologicky léčených pacientů by mělo být provedeno pomocí nástroje FRAX s BMD v krčku femuru a se zohledněním (korekcí) významných klinických faktorů rizika zlomenin*</li> <li>■ Zhodnocení rizika zlomenin včetně BMD (a BTM) a zvážení znovuzahájení léčby je doporučeno 18 měsíců po vysazení risedronátu nebo ibandronátu, 24 měsíců po alendronátu a 36 měsíců od poslední aplikace kyseliny zoledronové</li> <li>■ pokud biochemické markery kostního obratu ukazují relaps z potlačeného kostního obratu a/nebo signifikantní pokles BMD po vysazení BP je doporučeno znovuzahájení léčby</li> <li>■ při výskytu nové zlomeniny při léčbě nebo po přerušení léčby BP je nezbytné vyloučit sekundární příčiny a zvážit 1. volbě osteoanabolickou léčbu (zejména při zlomenině obratle) nebo antiresorpční léčbu i. v. BP nebo denosumabem pro rychlejší nástup účinku (ve 2. volbě, pokud nelze užít osteoanabolický lék)</li> <li>■ po 10 letech léčby aminobisfosfonáty je další management osteoporózy u konkrétního pacienta individuální a je doporučeno zvažovat kontext dalších rizikových faktorů, případně konzultovat další postup s odborným lékařem, který se zabývá léčbou osteoporózy (např. s klinickým osteologem)</li> </ul>
--

\*v ČR zatím prahové hodnoty FRAX pro léčbu nebyly stanoveny, ale zhodnocení FRAX může napomoci při klinickém rozhodování o pokračování léčby

- Během léčby bisfosfonáty nebo denosumabem by se v ideálním případě měla minimalizovat invazivita stomatologických výkonů. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by ukázaly, zda ukončení léčby BP nebo denosumabem snižuje riziko ONJ. V případech plánovaných výkonů a parenterální léčby doporučujeme stomatologický výkon odložit na konec aplikačního intervalu léku.
- Poučte pacienty, aby během léčby BP nebo denosumabem hlásili jakékoli nevysvětlitelné bolesti nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, třísla nebo kyčle.
- Pokud se takové příznaky objeví, femur by měl být vyšetřen pomocí RTG, MRI nebo scintigrafií.
- Pokud je identifikována AFF, je vhodné vyšetřit i kontralaterální femur.
- U pacientů, u kterých se rozvine AFF, je doporučeno přerušit léčbu BP nebo denosumabem a další léčba by měla být zvážena po konzultaci se specialistou na léčbu osteoporózy, který může řídit další léčbu vč. osteoanabolické léčby.

## Osteoanabolická léčba

Osteoanabolické léky jsou definovány svou schopností stimulovat novotvorbu kostní hmoty. Léčba tak může obnovit, alespoň částečně, degradovanou kostní mikroarchitekturu, která je charakteristická pro osteoporózu a je nezávislým prediktorem rizika zlomenin (83). Tohoto efektu tvorby nové kosti nelze dosáhnout antiremodelačními léky, které snižují kostní novotvorbu paralelně se snížením kostní resorpce. Osteoanabolické léky jsou indikovány pro léčbu osteoporózy, zejména u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin, protože jsou účinnější než antiremodelační léky ve snížení rizika zlomenin (84–85).

## Teriparatid

Teriparatid je rekombinantní humánní parathormon sestávající z prvních 34 aminokyselin intaktního lidského PTH (rhPTH 1–34), který je syntetizován technologií rekombinantní DNA v bakteriích *E. coli*. Teriparatid se podává formou subkutánní injekce v dávce 20 µg denně (do stehna nebo břicha). Od roku 2002 je dostupný pro léčbu postmenopauzálních žen s osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin a následně i pro léčbu osteoporózy u mužů s vysokým rizikem zlomenin a pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy. Současná úhradová omezení léčby teriparatidem jsou uvedena v tabulce (Tab. 4).

Aktivací povrchově vázaných receptorů pro PTH (PTH1R) na osteoblastech a osteocytech indukuje teriparatid diferenciaci kmenových buněk a kostních povrchových buněk směrem k osteoblastům, zvyšuje jejich aktivitu a prodlužuje životnost existujících osteoblastů. Teriparatid také snižuje expresi sklerostinu, inhibitoru kostní novotvorby. Stimulací RANKL zvyšuje současně aktivitu osteoklastů a kostní resorpci. Přibližně 70 % osteoanabolického účinku teriparatidu závisí na kostní remodelaci (léčba navozuje pozitivní nerovnováhu s převahou kostní novotvorby) a přibližně 30 % účinku je založeno na kostní modelaci (probíhá de novo na kostních površích bez předchozí kostní resorpcce) (86).

Biochemické markery kostní remodelace se rychle zvyšují během prvních několika měsíců léčby. V oblasti trámčité kosti zvyšuje léčba teriparatidem tloušťku, počet a konektivitu kostních trámců. V oblasti kortikální kosti se stimuluje periostální apozice kosti a zvětšuje se obvod kortikální kosti. Měření BMD pomocí DXA zachycuje pouze malou část kvalitativních účinků teriparatidu. BMD v bederní páteři se při léčbě zvyšuje, zatímco oblasti s převahou kortikální kosti, jako je distální úsek 1/3 radia, vykazuje pokles plošné BMD. Ztráta BMD ale nezhoršuje kvalitu kosti a nezvyšuje riziko zlomenin. Léčba teriparatidem u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní zlomeninou obratlů) v dávce 20 µg denně ve srovnání s placebem (Fracture Prevention Trial, medián léčby 21 měsíců) vedla k významnému zvýšení BMD (zejména v oblasti bederní páteře) a k signifikantnímu snížení rizika zlomenin obratlů (o 65 %) i neobratlových zlomenin (o 53 %) (26). Snížení rizika zlomenin se projevilo již po 6 měsících léčby. Příznivé účinky léčby teriparatidem byly nezávislé na věku, výchozí BMD a prevalentních zlomeninách obratlů. Na rozdíl od studií s alendronátem a risedronátem došlo v průběhu 21 měsíců k příliš malému počtu zlomenin kyčle, aby bylo možné hodnotit riziko tohoto typu zlomenin. Recentní meta-analýza ale prokázala, významné snížení rizika zlomeniny kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s kontrolami [OR 0,44; 95 % CI, 0,22–0,87] (87). Tyto výsledky byly podpořeny i další meta-analýzou ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) randomizovaných studií, která uváděla HR 0,35 (95 % CI: 0,15, 0,73) pro zlomeninu kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s placebem (88). Teriparatid by proto neměl být vyloučen jako terapeutická možnost u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny kyčle. Rekombinantní teriparatid je účinný i u mužů s osteoporózou (89) a u pacientů léčených glukokortikoidy. U pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou byl účinek teriparatidu zkoumán ve srovnání s alendronátem. BMD se výrazně zvýšila u účastníků léčených teriparatidem. Studie nebyla primárně zaměřena na hodnocení rizika zlomenin, ale riziko zlomenin obratlů bylo významně nižší u pacientů léčených teriparatidem (90).

Novější randomizovaná kontrolovaná studie VERO (the VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women) porovnávala TPTD s risedronátem u 1 360 žen po menopauze s nízkou BMD a zlomeninami v anamnéze. Léčba TPTD byla významně účinnější než léčba risedronátem. Po 24 měsících se nové vertebrální zlomeniny objevily u 5,4 % pacientů léčených TPTD a u 12 % pacientů léčených risedronátem ( $p < 0,0001$ ). Klinické zlomeniny se vyskytly u 4,8 % žen léčených TPTD a u 9,8 % pacientek užívajících risedronát ( $p = 0,0009$ ) (84).

Délka léčby teriparatidem je v současné době omezena na 2 roky, byť nedávné doporučení FDA (U.S. Food and Drug Administration) otevřelo možnost prodloužení nebo opakování léčby u vysoce rizikových pacientů. Účinky osteoanabolické léčby teriparatidem jsou reverzibilní. BMD významně klesá po vysazení teriparatidu (91). Pokud ale po přerušení léčby teriparatidem pokračovala navazující léčba aminobisfosfonáty, došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin (92). Teriparatid následovaný denosumabem byl zkoumán ve studii DATA-switch (93). Ženy léčené teriparatidem po dobu 24 měsíců byly převedeny na denosumab v prodloužení (teriparatid → denosumab) a BMD jak v páteři, tak v oblasti proximálního konce femuru se dále zvýšila. Léčba raloxifenem po 12měsíční léčbě teriparatidem vedla ke zmírnění nebo zabránění ztráty BMD v bederní páteři a zvýšení BMD v oblasti proximálního femuru (105).

### Nežádoucí účinky a kontraindikace

Léčba teriparatidem je velmi dobře tolerována. Na počátku léčby se může objevit příležitostná hypotenze nebo tachykardie. Mírná hyperkalcemie a hyperkalciurie jsou dva nejčastější vedlejší účinky. Jedna injekce teriparatidu zvýší hladiny PTH (1–34) ~ 10krát nad výchozí hodnotu, ale ty se vrátí na výchozí hodnoty během čtyř hodin. Klinicky významná hyperkalcemie je velmi vzácná. Léčba obecně nevyžaduje sledování kalcemie, ale obvykle měříme sérový vápník alespoň jednou, většinou za tři měsíce po zahájení terapie. Přetrvávající hyperkalcemie je důvodem k vysazení teriparatidu a k vyloučení sekundárních příčin (např. nepoznaná asymptomatická primární hyperparatyreóza). Ačkoli se hyperkalciurii při léčbě u některých pacientů může objevit, tak nebyly hlášeny žádné případy nefrokalcinózy nebo zvýšeného výskytu nefrolitiázy v souvislosti s léčbou teriparatidem. Při léčbě se mohou zvýšit sérové koncentrace kyseliny močové a velmi vzácně vyvolat záchvat dny. Podávání přípravku je v období těhotenství a kojení kontraindikováno. Nebyly hlášeny žádné případy atypické zlomeniny femuru nebo osteonekrózy čelisti. Nebyl zaznamenán žádný nárůst výskytu nádorového onemocnění. Dlouhodobé registry pacientů a postmarketingové observační studie u pacientů léčených teriparatidem nenaznačily žádné zvýšené riziko osteosarkomu, což vedlo ke změnám v doporučení pro teriparatid: bylo odstraněno varování před osteosarkomem a doporučení americké FDA pro dlouhodobou léčbu teriparatidem na dobu delší než 2 roky se změnilo z „nedoporučuje se“ na „léčba by měla být zvážena pouze tehdy, pokud u pacienta trvá nebo se znovu objevilo vysoké riziko zlomenin“ (<https://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>).

### Léky s duálním mechanismem účinku na kostní remodelaci

#### Romosozumab

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2) proti sklerostinu, která se podává jako měsíční subkutánní injekce v dávce 210 mg (aplikují se dvě injekce po 105 mg zdravotnickým pracovníkem do stehna, břicha nebo horní části paže). Léčba je indikována u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (manifestovanou zlomeninou) s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomenin. V sou-

časné době není dostatek dat pro zhodnocení léčby u mužů nebo u glukokortikoidy indukované osteoporózy. Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Glykoprotein sklerostin, který je převážně exprimovaný osteocyty, je inhibitorem osteoanabolické dráhy Wnt (kanonická Wnt) a v souladu s tím inhibuje diferenciaci, proliferaci a přežití osteoblastů. Sklerostin navíc zvyšuje kostní resorpci zvýšením produkce RANKL, což zase stimuluje nábor a aktivaci osteoklastů (94). Romosozumab váže a inhibuje sklerostin, čímž se zvyšuje tvorba kosti v důsledku aktivace kostní novotvorby, která je primárně založena na kostní modelaci nezávislá na předchozí kostní resorpci (95). To je odlišný mechanismus účinku od agonistů receptoru pro PTH, které primárně stimulují tvorbu kosti založenou na remodelaci kosti. Současně romosozumab vede ke změnám v expresi mediátorů osteoklastů (RANKL), čímž se snižuje resorpce kosti.

Podávání romosozumabu vede k rychlému a výraznému zvýšení markerů kostní novotvorby a snížení markerů kostní resorpce (83). Navzdory pokračující léčbě je zvýšení kostní novotvorby pouze dočasné a během dalších 6 měsíců léčby se ztrácí. Markery kostní resorpce ale zůstávají pod výchozí hodnotou po celou dobu léčby (96). Účinnost romosozumabu z hlediska snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s FRAME ( FRACTure study in postmenopausal woMen with osteoporosis) osteoporózou byla prokázána v placebem kontrolované studii FRAME, do které bylo zařazeno 7 180 žen s osteoporózou po menopauze (T-skóre  $\leq -2,5$  SD v kyčli). Pacientky byly náhodně přiřazeny k romosozumabu (210 mg s. c. jednou měsíčně) nebo placebo po dobu 12 měsíců a poté všechny ženy dostávaly denosumab (60 mg s. c. po 6 měsících) po dobu dalších 12 měsíců (97). Roční léčba romosozumabem vedla ke statisticky významnému snížení incidence zlomenin obratlů o 73 % ( $p = 0,001$ ). Snížení incidence neobratlových zlomenin nebylo ve studii FRAME prokázáno (sekundární cílový ukazatel). Ve druhé studii ARCH bylo 4 093 postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní osteoporotickou zlomeninou, průměrné T-skóre krčku stehenní kosti  $-2,9$  SD) náhodně přiřazeno k léčbě romosozumabem (210 mg s. c. měsíčně) nebo alendronátem (70 mg p. o. týdně) po dobu 12 měsíců. Všechny pacientky následně dostávaly 12 měsíců alendronát (98). Po 24 měsících se vyskytlo statisticky významně méně radiologických zlomenin obratlů ve skupině léčené romosozumabem a následně alendronátem než ve skupině léčené pouze alendronátem (6,2 vs 11,9 %, RR 0,52, 95% CI 0,40–0,66). V době primární analýzy bylo riziko klinických zlomenin (9,7 vs. 13 %,  $p < 0,001$ ), neobratlových zlomenin (8,7 vs 10,6 %,  $p = 0,04$ ) a zlomenin kyčle (2,0 vs. 3,2 %,  $p = 0,02$ ) také signifikantně nižší ve skupině s romosozumabem. Studie BRIDGE, která porovnávala účinnost romosozumabu ve srovnání s placebem u mužů s osteoporózou, dokumentovala významný nárůst BMD v oblasti bederní páteře a kyčle (99). Nejsou k dispozici žádné informace o účinku romosozumabu na riziko zlomenin u mužů a romosozumab také nebyl hodnocen u pacientů s osteoporózou vyvolanou glukokortikoidy. Délka léčby je omezena na 12. měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %.

Délka léčby je omezena na 12 měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %. Po vysazení romosozumabu je nezbytná navazující antiresorpční léčba, aby se zachoval nárůst kostní hmoty po roční léčbě (37, 98). Romosozumab podávaný jako úvodní terapie u dříve neléčených postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo po předchozí léčbě alendronátem významně zvyšuje BMD v páteři i v kyčli (96, 98). BMD se po přerušení léčby vrací zpět k úrovním před léčbou. Následná terapie denosumabem nebo alendronátem zachovává nebo nadále zvyšuje BMD (97, 100, 101). Obě studie prokázaly dobrou účinnost sekvenční antiresorpční léčby, kdy došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin. Studie STRUCTURE porovnávala účinky romosozumabu a teriparatidu u žen po menopauze, které byly dříve déle než 6 let léčeny BP (102). V obou léčebných skupinách byl pozorován menší nárůst BMD ve srovnání se zvýšením BMD dokumentovaným u žen dříve neléčených BP.

### Nežádoucí účinky/kontraindikace

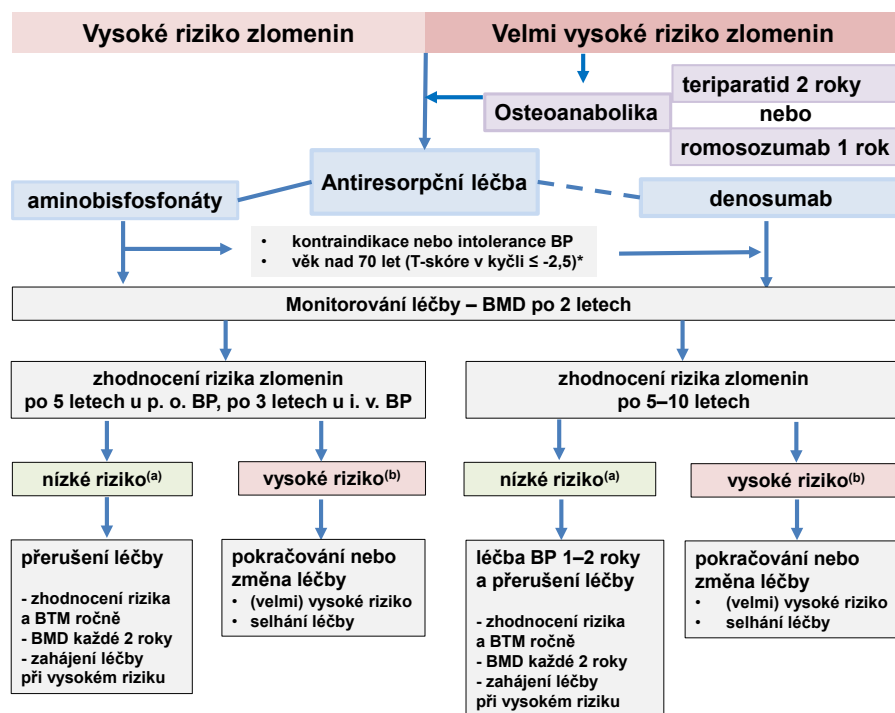
U postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou ve studii ARCH bylo více závažných kardiovaskulárních příhod ve skupině léčené romosozumabem (infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody [0,8 oproti 0,3 %] (98). K určení etiologie kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod je zapotřebí další hodnocení. Léčba romosozumabem je proto kontraindikována u žen s předchozí anamnézou nebo se zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Všechny léčené pacientky by měly být o tomto riziku informovány. Ve studiích s romosozumabem měly skupiny léčené romosozumabem zvýšenou frekvenci reakcí v místě vpichu (97, 98, 102). Ve dvou studiích se vyskytly žádné případy atypických zlomenin femuru nebo osteonekrózy čelisti (98, 102), zatímco v jedné studii se ve skupině s romosozumabem vyskytly dva případy osteonekrózy čelisti a jedna atypická zlomenina femuru (97). Kanonická signalizace Wnt moduluje buněčný růst, včetně novotvarů. V celoživotní studii u potkanů léčených romosozumabem ani v klinických studiích nebyl ale pozorován vyšší výskyt nádorového onemocnění.

### Jaké léky užít v první volbě?

#### Léčba osob s vysokým rizikem zlomeniny

U většiny postmenopauzálních žen a mužů  $\geq 50$  let osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin jsou antiresorpční léky první volbou (Obr. 1).

- První volbou jsou většinou perorální BP (v ČR je k dispozici risedronát, alendronát a ibandronát) nebo intravenózní BP kyselina zoledronová (po zlomenině kyčle a při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP). Ibandronát i. v. volíme ve 2. volbě u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin obratlů při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP nebo kys. zoledronové (nebylo prokázáno snížení rizika zlomenin kyčle a nebyl studován u mužů).

**Obr. 1.** Algoritmus 1 – schematické znázornění dlouhodobé léčby osteoporózy. Přehodnoťte riziko zlomenin u pacientů léčených bisfosfonáty p. o. po 5 letech a i. v. BP po 3 letech

a) nízké riziko lze předpokládat u pacientů s T skóre v oblasti kyčle > -2,5, bez prevalentních zlomenin obratlů nebo kyčle a absencí nových během léčby a dalších rizikových faktorů (FRAX); b) vysoké riziko zlomenin lze předpokládat, pokud dojde k významné ztrátě BMD, není snížen kostní obrat nebo v případě nové osteoporotické zlomeniny; d) vysoké riziko lze předpokládat u pacientů s T- skóre kyčle < -2,5, s prevalentními zlomeninami obratlů, novými zlomeninami během léčby nebo dalšími rizikovými faktory zlomenin (FRAX); BTM: biochemické markery kostního obratu; BMD: denzita kostního minerálu

- Pro mladší ženy po menopauze ve věku < 60 let nebo do 10 let od menopauzy je volbou menopauzální hormonální léčba, která upřednostňuje zmírnění klimakterických symptomů. Léčba musí být založena na individuální analýze poměru rizika a přínosu a je indikována u žen, které mají nízké výchozí riziko nežádoucích maligních a tromboembolických příhod.
- U postmenopauzálních žen (≤ 65 let věku, bez klimakterického syndromu) s osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin obratlů je vhodnou volbou i selektivní modulátor estrogenových receptorů raloxifen. V ČR je ale t. č. dostupný pouze na mimořádný dovoz a úhrada je vázaná na posouzení revizním lékařem.
- Denosumab volíme nejčastěji u osob ≥ 70 let věku nebo v případě intolerance nebo kontraindikace BP. Výhodou je rychlý nástup účinku a dobrý průnik do kortikální kosti. Před zahájením léčby denosumabem je nezbytné zajistit dlouhodobý personalizovaný plán léčby a dobře informovat pacienta o tom, že léčba denosumabem nesmí být přerušena bez zajištění navazující antiresorpční léčby. Neplánované vysazení denosumabu vede k rychlé ztrátě BMD a zvýšenému riziku vícečetných zlomenin obratlů (viz léčba denosumabem a její přerušeni).

### Léčba u osob s těžkou (manifestovanou) osteoporózou s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomeniny

Pacienti s těžkou osteoporózou mají prevalentní zlomeniny a nízkou BMD a/nebo zhoršenou kostní kvalitu. Riziko zlomenin u pacientů s těžkou osteoporózou zůstává i přes léčbu antiresorpčními léky vysoké.

Bylo prokázáno, že sekvenční použití léků s osteoanabolickým nebo duálním účinkem na kostní remodelaci zvyšuje BMD a zlepšuje mikroarchitekturu a pevnost kosti účinněji než monoterapie (97, 98, 100). Dvě recentní studie dokumentovaly, že osteoanabolická léčba těžké osteoporózy je významně účinnější než samotná antiresorpční léčba BP. Pacienti s těžkou osteoporózou, zejména s velmi vysokým rizikem zlomenin, budou mít z osteoanabolické léčby největší prospěch (Tab. 2).

### Dlouhodobý management osteoporózy

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu a monitorování její účinnosti a bezpečnosti. Obrázek 1 ilustruje dlouhodobou strategii farmakologické léčby osteoporózy. U pacientů s nově diagnostikovanou osteoporózou bude počáteční léčba ve většině případů antiresorpční léčba BP. Úspěšná léčba může zvýšit BMD a snížit riziko zlomenin. U osob s anamnézou osteoporózy ale zlepšení T-skóre do pásma osteopenie nebo dokonce normy nezmení diagnózu osteoporózy. BMD může být zlepšena a riziko zlomenin sníženo; nicméně, kvalita kosti, např. poškozená mikroarchitektura, se při antiresorpční léčbě nezlepší, ale s věkem se zhoršuje. Pacient může dosáhnout významného nárůstu BMD, ale stále mít nepříjemně vysoké riziko zlomeniny. Změny BMD a riziko zlomenin je proto nutné interpretovat v kontextu vstupních hodnot BMD, anamnézy zlomenin a dalších faktorů, které stanovily původní diagnózu osteoporózy. Například léčba perorálním BP může snížit riziko zlomenin na přijatelnou úroveň u pacienta s nízkou BMD bez anamnézy recentní zlomeniny, ale nemusí být dostačující u vysoce rizikového pacienta (mnohočetné zlomeniny,



recentní zlomenina obratle). Při trvajícím vysokém riziku zlomenin při antiresorpční léčbě nebo velmi vysokém riziku např. při selhání léčby je indikována osteoanabolická léčba teriparatidem nebo léčba romosozumabem. Pro přehodnocení pravděpodobnosti zlomenin při zvažování změny léčby je doporučeno užít nástroj FRAX společně s BMD krčku stehenní kosti (103). Byť intervenční práh pro léčbu pomocí nástroje FRAX zatím nebyl v ČR stanoven, hodnocení FRAX může napomoci při rozhodování o pokračování v léčbě.

### Trvání léčby aminobisfosfonáty

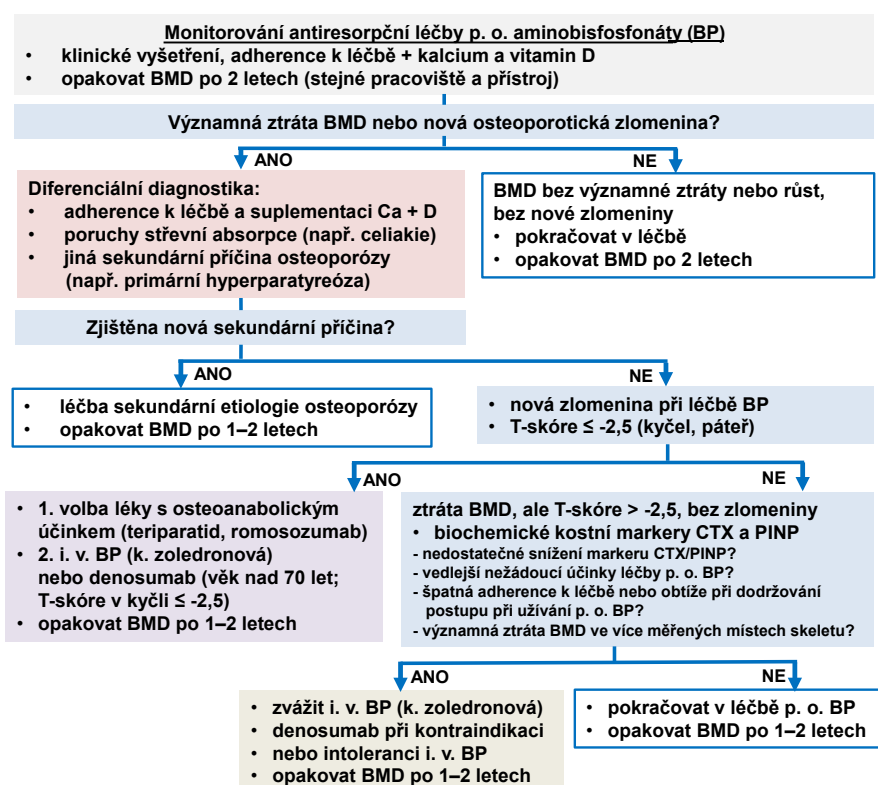
Léčba perorálními BP by měla trvat po dobu nejméně 5 let a intra-venózními BP (k. zoledronová, ibandronát) 3 roky (Tab. 6, Obr. 1) (104). Dostupné důkazy naznačují, že s délkou antiresorpční léčby BP se zvyšuje výskyt vzácných nežádoucích příhod, jako jsou atypické zlomeniny stehenní kosti (AFF) a osteonekróza čelistí (ONJ) (Tab. 5). Dlouhodobá vazba BP ve skeletu umožňuje dočasné přerušení léčby. Rozhodnutí o přerušení léčby ale vyžaduje individuální posouzení přínosů a rizik léčby. Přerušení léčby osteoporózy je spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin, takže rutinní přerušení antiresorpční léčby není doporučeno a je vhodné volit individuální přístup na základě rizika zlomenin (105). U pacientů s trvajícím vysokým rizikem zlomenin (např. T-skóre  $\leq -2,5$  a/nebo prevalentní osteoporotické zlomeniny) by měla léčba BP pokračovat až 10 let při perorální léčbě a až 6 let v případě léčby i. v. BP. U pacientů s trvajícím vysokým a velmi vysokým rizikem je vhodné vždy zvažovat přerušení léčby BP a zahájení osteoanabolické léčby. U pacientů, u kterých není vysoké riziko zlomenin (např. T-skóre  $> -2,5$  SD a bez prevalentních zlomenin), je vhodné zvážit dočasné přeru-

šení léčby („drug holiday“) po dobu 1–5 let. Délka přerušení se bude lišit podle délky předchozí léčby a typu BP a vyžaduje monitorování (Algoritmus 2). Přerušení léčby alendronátem je po 3–5 letech spojeno s úbytkem BMD a zvýšeným kostním obrátem (106). Po přerušení léčby risedronátem nebo ibandronátem dochází k vzestupu resorpce kosti přibližně po 1,5 roce (107, 108). V případě kyseliny zoledronové je přerušení léčby po 3 letech spojeno pouze s malým úbytkem BMD v dalších 3 letech (109). Post-hoc analýzy z extenze studie FLEX (alendronát) a HORIZON (kyselina zoledronová) naznačují, že největší prospěch z dlouhodobého užívání BP budou mít ženy s nízkou BMD v kyčli (T-skóre  $< -2,0$  ve studii FLEX a  $\leq -2,5$  v studii HORIZON), ženy s prevalentními zlomeninami obratlů a ženy, které utrpěly jednu nebo více zlomenin během léčby BP (110). Vyšší riziko zlomenin po vysazení alendronátu bylo také u starších žen ( $\geq 70$  let).

### Monitorování léčby

Důležitou součástí léčby osteoporózy je i její monitorování, tedy ověření, zda pacient odpovídá na léčbu očekávaným způsobem, nebo naopak na léčbu neodpovídá a je nutné přehodnotit způsob léčby (Obr. 1, Obr. 2.). U pacientů hodnotíme jakékoli vedlejší účinky léčby, dodržování (adherenci) léčby a možné problémy s užíváním p. o. BP. Klinické vyšetření je nezbytné pro identifikaci nových zlomenin, zhodnocení rizika pádů a/nebo nových či zhoršujících se komorbidit. Radiologické zobrazení obratlů (boční rentgenové snímky hrudní a bederní páteře nebo VFA při DXA vyšetření) u pacientů se ztrátou tělesné výšky nebo anamnézou bolestí zad (např. bolest po zvednutí těžšího předmětu) je důležité pro posouzení výskytu nových zlomenin obratlů

**Obr. 2.** Algoritmus 2 – monitorování antiresorpční léčby p. o. bisfosfonáty



BMD: densita kostního minerálu; BP: bisfosfonáty

(mohou být i asymptomatické). Nová zlomenina obratle během léčby je spojena s velmi vysokým rizikem zlomenin. Vždy je nutné vyšetřit, zda příčinou zlomeniny není nepoznaná sekundární příčina osteoporózy a následně zvážit změnu léčby. Opakované měření BMD (po 12–24 měsících) v oblasti celkového proximálního femuru, krčku femuru a bederní páteř je „zlatým standardem“ pro monitorování léčby. Biologické změny v BMD jsou ale malé ve srovnání s chybou v samotném testu a přesná interpretace změny BMD vyžaduje znalost nejmenší významné změny BMD (LSC), která překračuje nepřesnost měření DXA. Nepřesnost měření se liší podle použitého densitometrického přístroje, pacientů, místa měření a dovednosti operátora s polohováním pacienta a analýzou měření. Posouzení změny BMD v oblasti 1/3 radia je doporučeno v případě pacientů, u kterých nelze měřit BMD v oblasti páteře nebo kyčle a u pacientů s hyperparatyreózou. Informace o tom, jak posoudit nepřesnost měření a vypočítat LSC pro konkrétní přístroje, lze najít na webu Mezinárodní společnosti pro klinickou densitometrii <http://www.ISCD.org>. Obecně platí, že BMD by při léčbě neměla významně klesat (více než LSC pro danou oblast měření). Doplnujícím vyšetřením, které napomáhá v monitorování léčby, je opakované měření biochemických markerů kostní remodelace. V případě antiresorpční léčby, obvykle měříme sérový C-telopeptid kolagenu I ( $\beta$ CTX, jen nutný odběr nalačno) a/nebo N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (PINP) v séru (který není nutné měřit nalačno). Ve velkých klinických studiích snížení biochemických markerů kostní resorpce po 3–6 měsících antiresorpční léčby a zvýšení biochemických markerů kostní novotvorby po 1–3 měsících osteoanabolické léčby bylo prediktivní pro následnou odpověď BMD. Pokud jsou tyto markery během antiresorpční terapie významně sníženy (např. pod průměrem referenčního rozmezí pro premenopauzální ženy) nebo naopak zvýšené, zejména PINP v případě osteoanabolické léčby, je špatná adherence k léčbě nebo její neúčinnost méně pravděpodobná. Zhoršení BMD (více než LSC na daném přístroji a pracovišti) a/nebo nedostatečná změna biochemického markeru kostní remodelace je důvodem pro zjištění příčin (nízká compliance k léčbě, špatná indikace léku, sekundární příčiny). Ptáme se pacientů na adherenci k farmakoterapii osteoporózy a hodnotíme jejich příjem vápníku a vitamínu D. Hodnotíme také další možné nepoznané příčiny sekundární osteoporózy, jako je gastrointestinální malabsorpce při celiakii nebo asymptomatická primární hyperparatyreóza.

### Selhání léčby a změna léčby

Selhání léčby osteoporózy je třeba zvážit v případě nových zlomenin ( $\geq 2$ ), významné ztráty BMD nebo nedostatečné odpovědi markeru kostní resorpce u pacienta, který byl déle než 12 měsíců léčen antiresorpční léčbou a je potvrzena dobrá compliance pacienta a byly vyloučeny možné sekundární příčiny osteoporózy (111). Selhání léčby by mělo vést k její změně. Důvodem pro změnu léčby může být i výskyt vzácných nežádoucích účinků dlouhodobé léčby, jako jsou atypické zlomeniny (Tab. 5).

### Antiresorpční léčba nahrazena jinou antiresorpční léčbou

Ve většině případů se bude jednat o nahrazení jednoho antiresorpčního přípravku jinou antiresorpční léčbou (často přechod z p. o.

léčby na parenterální léčbu), ale u těžké osteoporózy, zejména v případě velmi vysokého rizika zlomenin, je třeba zvážit přechod na osteoanabolickou léčbu teriparatidem nebo léčbu romosozumabem. Změna z dlouhodobé léčby alendronátem na léčbu denosumabem nebo kyselinou zoledronovou byla zkoumána v klinické studii zahrnující postmenopauzální ženy s osteoporózou, které byly v průměru déle než 6 let léčeny alendronátem (112). Při navazující léčbě kyselinou zoledronovou došlo k vzestupu biochemických kostních markerů z hluboce nízkých hodnot do pásma průměru premenopauzálních hodnot, na rozdíl od léčby denosumabem, kdy zůstaly kostní markery snižené podobně jako při léčbě alendronátem. Denosumab vedl při větším potlačení kostní remodelace a k většímu nárůstu BMD v oblasti páteře i kyčle ve srovnání s kyselinou zoledronovou. Zatím ale chybí studie, které by dokumentovaly větší účinnost (z hlediska snížení rizika zlomenin) a bezpečnost dlouhodobé léčby denosumabem, kterou nelze přerušit bez navázání antiresorpční léčby (113).

### Antiresorpční léčba je nahrazena léky s osteoanabolickým účinkem

Léky s osteoanabolickými účinky je vhodné zvažovat jak u pacientů, u kterých selhává antiresorpční léčba, tak u pacientů, kteří zůstávají ve vysokém riziku zlomenin po několika letech léčby bisfosfonáty nebo denosumabem. Menší odpovědi BMD na teriparatid i romosozumab byly zaznamenány u žen, které užívaly bisfosfonáty po dobu alespoň 3 let, než bylo pozorováno v jiných studiích bez předchozí expozice bisfosfonátům (113). Zatím ale nebylo prokázáno, že menší nárůst BMD po předchozí antiremodelační léčbě vede i k nižší účinnosti z hlediska snížení rizika zlomenin. V klinické praxi většina pacientů nemá možnost zahájit osteoanabolickou léčbu v 1. volbě. Přechod na osteoanabolickou léčbu teriparatidem je v ČR podmíněn selháním antiresorpční léčby, a proto většina pacientů zahajujících osteoanabolickou léčbu byla dříve léčena BP. Ve studii VERO bylo 1 360 postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (nejméně dvě středně těžké nebo jedna těžká zlomenina obratle) randomizováno pro léčbu teriparatidem (20 ug denně) nebo risedronátem (35 mg týdně) po dobu 24 měsíců (84). Léčba teriparatidem vedla k signifikantnímu snížení rizika zlomenin obratlů a klinických zlomenin ve srovnání s risedronátem. Předem plánovaná post hoc analýza studie VERO, kde přibližně 60 % pacientů bylo dříve léčeno bisfosfonáty (~3,7 roku), ukázala, že účinnost teriparaidu ve snížení rizika zlomenin ve srovnání s risedronátem nebyla oslabena předchozí léčbou BP (84, 114). Studie DATA-switch ukázala, že přechod z dvouleté léčby denosumabem na teriparatid vede k výraznému zvýšení kostního obratu a k přechodnému snížení BMD páteře (6 měsíců) a BMD kyčle (12 měsíců) (115). Studie DATA-switch nebyla zaměřena na zkoumání rizika zlomenin. Nicméně výrazné zvýšení kostního obratu a přechodná ztráta BMD, zejména v oblasti kyčle, může naznačovat dočasné zvýšení rizika zlomenin. Bylo proto navrženo pokračovat v denosumabu souběžně s teriparatidem nebo léčbu teriparatidem odložit až po navazující léčbě BP. Jeden rok léčby romosozumabem po 12 měsících léčby denosumabem zabránil očekávanému rebound efektu kostní remodelace a zachoval nebo mírně zvýšil BMD (116). Zatím ale

není jasné, zda účinnost romosozumabu bude zachována i v případě dlouhodobé předcházející léčby denosumabem.

## Zlepšení adherence pacienta k léčbě

Odhaduje se, že 25–30 % pacientů s osteoporózou nezačne pravidelně užívat předepsané léky a nejméně 50 % nebude pokračovat v léčbě po 1. roce (117). Důsledky jsou významné: o 30 % vyšší výskyt zlomenin u neadherujících pacientů ve srovnání s adherentními pacienty a vyšší morbidita, mortalita a náklady na zdravotní péči (118). U pacientů, kteří záměrně nedodržují doporučenou léčbu, mezi hlavní důvody uváděné ve studiích patří omezená znalost osteoporózy, obavy z vedlejších účinků, nedůvěra k lékaři nebo lékům obecně a nedostatek přesvědčení o účinnosti léčby. Pro léčbu „tichých nemocí“, jako je osteoporóza, je typické, že léčba nevede k pozorovatelnému zlepšení subjektivních příznaků. Populační studie pacientů užívajících perorální BP prokazují silnou souvislost mezi optimální adherencí v prvním roce léčby a vyšší mírou dodržování léčby v následujících letech. Cílená podpora pacienta a sledování na počátku léčby by tak mohlo zlepšit i jeho dlouhodobou adherenci k léčbě.

## Závěr

Nedostatečná diagnostika a léčba osteoporózy vystavuje pacienty riziku osteoporotických zlomenin, které vedou ke zbytečnému utrpení, invaliditě, závislosti a předčasnému úmrtí a každoročně zvyšují náklady na zdravotní péči. Včasná diagnostika a léčba osteoporózy se musí stát rutinní součástí klinické praxe nejen specializovaných lékařských odborností, ale i lékařů primární péče. Je nezbytná podpora i patientských organizací a poskytovatelů zdravotní péče se zvyšováním povědomí o prevenci zlomenin a úpravách životního stylu mezi pacienty, pečovateli a zdravotníky. Diagnostické nástroje jako DXA jsou stále dostupnější. Máme k dispozici účinnou farmakologickou léčbu, která významně snižuje riziko zlomenin. Nefarmakologické intervence pomáhají udržovat zdravou kostní tkáň a také svalovou hmotu a pomáhají předcházet pádům a zlomeninám. Zavádění programů časného zachytu osteoporotických zlomenin ve zdravotnických zařízeních (programy FLS) může významným způsobem snížit riziko následných zlomenin. Mnohostranná péče o pacienty musí být koordinována, aby byla zajištěna implementace celé škály farmakologických a dietních doporučení, prevence pádů, fyzikální terapie a cvičení.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Bluc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513-521.
2. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:59.
3. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178:1891-1906.
4. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2019;10:219-236.
5. Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hebuterne X. Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr*. 2011;30:312-319.
6. Darling AL, Manders RJF, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int*. 2019;30:741-761.
7. Myint MW, Wu J, Wong E, et al. Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2013;42:39-45.
8. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):567-580.
9. Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175-183.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40-49.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009.
13. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175-183.
15. Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Effects of different types of exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107:409-439.
16. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, Maltais M. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online December 28 2018.
17. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-537.
18. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17:58.
19. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX((R)) and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44:734-743.
20. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775-780.
21. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617-1624.
22. Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(1):100-106.
23. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(5):365-372.
24. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: Potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(6):225-235.
25. Genant HK, Libanati C, Engelke K, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone*. 2013;56(2):482-488.
26. 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. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344 (19):1434-1441.
27. Langdahl BL, Harslof T. Medical treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Ther Adv Musculoskelet*. 2011;3(1):17-29.
28. McClellan MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):412-420.
29. Roux C, Briot K. Osteoporosis in 2017: addressing the crisis in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 14(2):67-68.
30. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD004143.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333

32. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M et al (2020) Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int* 31:2271–2286
33. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. (2017) Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 318:2234–2249
34. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. (2019) Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 104(5):1595–1622
35. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) 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* 282:637–645
36. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125–137
37. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. (2009) Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 122:754–761
38. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541
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(24):2077–2082.
40. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604–610
41. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339:292–299
42. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282:1344–1352
43. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) 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* 11:83–91
44. Barrionuevo PM, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623–1630.
45. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333–340
46. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. (2009) Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 24:719–725
47. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al (2000) Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67:277–285
48. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006–1013
49. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792–798
50. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241–1249
51. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654–661
52. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35:488–497
53. Barrionuevo PM, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623–1630.
54. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809–1822
55. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416.
56. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al (2012) Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 367:1714–1723
57. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al (2009) Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1253–1263
58. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799–1809
59. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. (2020) Effects of zoledronate on cancer, cardiac events, and mortality in osteopenic older women. *J Bone Miner Res* 35:20–27
60. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765
61. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al (2017) 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:513–523
62. Langdahl B, L. Teglbaerg, C. S., Ho, P. R., et al. (2015). A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1335–1342.
63. Saag, K. G., Pannacciulli, N., Geusens, P., et al. (2019). Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: Final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis & Rheumatology*, 71(7), 1174–1184.
64. Smith, M. R., Egerdie, B., Hernandez, T. N. et al. (2009). Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361(8), 745–755
65. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al (2018) Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 33:190–198
66. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. (2019) Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 30:1733–1743
67. Jähn-Rickert K, Wölfel EM, Jobke B, et al. Elevated Bone Hardness Under Denosumab Treatment, With Persisting Lower Osteocyte Viability During Discontinuation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:250.
68. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Dec;105:11–17.
69. Watts NB, Roux C, Modlin JF et al (2012) Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 23(1): 327–337
70. Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, et al. (2017) Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. *J Bone Miner Res* 32(3):611–617
71. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, et al. Atypical femur fractures - review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev*. 2019;40(2):333–368.
72. Starr J, Tay YKD, Shane E. Current understanding of epidemiology, pathophysiology, and management of atypical femur fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:519–529.
73. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479–91.
74. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3–23.
75. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1; 37(25):2270–2290.
76. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):743–753.
77. Amgen (2020) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00523341) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00523341>
78. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1–23.
79. McKenna MJ, McKiernan FE, McGowan B et al. Identifying Incomplete Atypical Femoral Fractures With Single-Energy Absorptiometry: Declining Prevalence. *J Endocr Soc*. 2017 Feb 13;3(3):211–220
80. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al (2016) Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 31:16–35
81. Greenspan SL, Vujevich K, Britton C, et al. Teriparatide for treatment of patients with bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur. *Osteoporos Int*. 2018 Feb;29(2):501–506.
82. van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B et al. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5):1682–99.
83. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34–43.



84. Kendler DL, Marin F, Zerbin C, et al. Effects of teriparatide and risendronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:230–240.
85. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417–1427.
86. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. (2006). 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. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(3), 366–373.
87. Diez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120(3):1–8.
88. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J (2020) Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone* 130:115081
89. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9–17
90. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. (2009) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346–3355
91. Kaufman, J. M., Orwoll, E., Goemaere, S. et al. (2005). Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis International*, 16(5), 510–516.
92. Lindsay R, Scheele, W. H., Neer, R., et al. (2004). Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Internal Medicine*, 164(18), 2024–2030.
93. Leder, B. Z., Tsai, J. N., Uihlein, A. V., et al. (2014). Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), 1694–1700.
94. Atkins, G. J., & Findlay, D. M. (2012). Osteocyte regulation of bone mineral: A little give and take. *Osteoporosis International*, 23(8), 2067–2079
95. Ominsky, M. S., Niu, Q. T., Li, C. et al. (2014). Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(6), 1424–1430.
96. McClung, M. R., Grauer, A., Boonen, S. et al. Bone, H. G. (2014). Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014, 370(5), 412–420.
97. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al (2016) Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 375(16):1532–1543
98. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1417.
99. Lewiecki, E. M., Blicharski, T., Goemaere, S. et al. (2018). A phase III randomized placebo controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(9), 3183–3193.
100. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A et al. (2018) Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res* 33(8):1397–1406
101. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S et al (2018) Romosozumab FRAME Study: a post hoc analysis of the role of regional background fracture risk on nonvertebral fracture outcome. *J Bone Miner Res* 33(8):1407–1416
102. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:1585.
103. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. (2012) Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Mineral Research* 27:1243–1251
104. Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al (2019) Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med* 171:37–50
105. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. (2019) Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 30:1733–1743
106. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927–2938
107. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, et al. (1998) Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 22:559–564.
108. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. (2008) Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risendronate. *Osteoporos Int* 19:365–372
109. Black DM, Reid IR, Boonen S et al (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243–254
110. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. (2014) Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab* 99:4546–4554
111. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis IOF CSA Inadequate Responders Working Group. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769–74.
112. Miller, P. D., Pannacilli, N., Brown, J. Pet al. (2016). Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(8), 3163–3170.
113. Cosman, F., Nieves, J. W., & Dempster, D. W. (2017). Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(2), 198–202.
114. Geusens, P., Marin, F., Kendler, D. L., et al. (2018). Effects of teriparatide compared with risendronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(5), 783–794.
115. Leder, B. Z., Tsai, J. N., Uihlein, A. V., et al. (2015). Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomized controlled trial. *Lancet*, 386(9999), 1147–1155.
116. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022 Jun;33(6):1243–1256.
117. Hui RL, Adams AL, Niu F et al (2017) Predicting adherence and persistence with oral bisphosphonate therapy in an integrated health care delivery system. *J Manag Care Spec Pharm* 23(4):503–512
118. Ross S, Samuels E, Gairy K, et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health*. 2011;14:571–581.