

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutálek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
e-mail: redakce@trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

U Elektry 650, 190 00 Praha 9-Hloubětín

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta
s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96
ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy
článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-
vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce
obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
práv kopírována a rozmnožována za účelem další-
ho rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způ-
sobem (ať mechanickým, nebo elektronickým –
včetně požívání fotokopíí, nahrávek či informač-
ních databází).



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

Vývoj kostní denzity u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci 123
L. Bortlík, M. Bužga, V. Šmajstrla, S. Čuboková

Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou 128
I. Raška jr., M. Týblová, M. Rašková, D. Michalská, E. Havrdová, V. Zikán

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Solitární kostní plazmocytom 136
T. Píka, J. Minařík, V. Prášil, H. Crháková, J. Bačovský, V. Ščudla

Příspěvek biologické léčby osteoporózy při reumatoidnej artritíde 143
J. Rovenský, P. Masaryk

Kalcimimetika v léčbě kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): současný stav poznatků, nové informace a výhledy do budoucna 150
S. Dusilová Sulková

INFORMACE

Ze světové literatury 160

Obrázek na titulní straně: Petrochanterická zlomenina u pacientky se senilní a postmenopauzální osteoporózou se ztrátou trabekulární kosti v oblasti Wardova trojúhelníku na obou femurech [z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlík, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

U Elektry 650, 190 00 Praha 9-Hloubětín

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- Development of bone mineral density in patients using progestogen-only contraceptives** 123

L. Bortlík, M. Bužga, V. Šmajstrla, S. Čuboková

- Limited walking ability significantly contributes to a loss of bone mineral density in the proximal femur in premenopausal and postmenopausal women with multiple sclerosis** 128

I. Raška jr., M. Týblová, M. Rašková, D. Michalská, E. Havrdová, V. Zikán

REVIEW

- Solitary bone plasmacytoma** 136

T. Pika, J. Minařík, V. Prášil, H. Crháková, J. Bačovský, V. Ščudla

- Role of biological therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis** 143

J. Rovenský, P. Masaryk

- Calcimimetics in the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current knowledge, new information and future prospects** 150

S. Dusilová Sulková

INFORMATION

- News from around the world** 160

Cover page: Pertrochanteric fracture in patient with senile and postmenopausal osteoporosis with trabecular bone loss in Ward triangle on both sites of femur [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Vývoj kostní denzity u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci

L. BORTLÍK¹, M. BUŽGA², V. ŠMAJSTRLA¹, S. ČUBOKOVÁ²

¹Osteologické pracoviště, NZZ Bormed, Ostrava,

²Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

SOUHRN

Bortlík L., Bužga M., Šmajstrla V., Čuboková S.: **Vývoj kostní denzity u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci**

Cíl studie: Stanovení vývoje kostní hmoty pomocí DXA u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci (depotní medroxyprogesteronacetát – DMPA, preparát Depo-Provera inj., Pfizer Inc.).

Materiál a metody: U uživatelek DMPA jsme provedli kontrolní měření denzity kostního minerálu (BMD) po nejméně třech letech užívání. Ve všech případech šlo o premenopauzální ženy. Kostní denzita byla stanovena obvyklým způsobem (celotělový denzitometr Hologic W). Hodnoceno bylo BMD a Z-skóre na bederní páteři, celkovém femuru a krčku femuru.

Výsledky: Ze 116 uživatelek DMPA se nám podařilo pozvat ke kontrolnímu měření 44 pacientek. Průměrná doba užívání Depo-Provera byla 8,1 roku (3,5 až 12,1 let). Neprokázali jsme žádný signifikantní vývoj denzity na žádném z měřených míst skeletu. Pouze u skupiny pacientek mladších 45 let jsme prokázali mírný, ale signifikantní nárůst kostní denzity. Tento výsledek je překvapivý a v rozporu s literárními údaji.

Závěr: Naše studie nepotvrdila literární údaje o nepříznivém vlivu užívání DMPA na skelet.

Klíčová slova: depotní medroxyprogesteronacetát, gestagenní kontracepce, kostní hmota, denzitometrie

SUMMARY

Bortlík L., Bužga M., Šmajstrla V., Čuboková S.: **Development of bone mineral density in patients using progestogen-only contraceptives**

Aim of study: Measurement of bone mineral density (BMD) by DXA in women using progestogen-only contraceptives (depot medroxyprogesterone acetate – DMPA, Depo-Provera injections, Pfizer Inc.).

Material and methods: In DMPA users, BMD was reassessed after at least three years of use. All the women were premenopausal. BMD was measured by the Hologic W DXA densitometer in the lumbar spine, total femur and femur neck. BMD and Z-score were evaluated.

Results: Out of 116 DMPA users, 44 could be invited for the reassessment. The mean length of use of DMPA was 8.1 years (range, 3.5 to 12.1 years). No significant changes in BMD in any of the measured skeletal sites were found. Only patients younger than 45 years had a mild but significant increase of BMD in the lumbar spine. The results are surprising and inconsistent with the literature.

Conclusion: The study did not confirm literature data on the adverse impact of the use of DMPA on the skeleton.

Keywords: depot medroxyprogesterone acetate, progestogen-only contraceptive, bone mineral density, densitometry

Osteologický bulletin 2012;17(4):123–127

Adresa: MUDr. Ladislav Bortlík, osteologické pracoviště, NZZ Bormed, Třebovická 5114, 722 00 Ostrava-Třebovice, e-mail: bor-med@volny.cz

Došlo do redakce: 25. 10. 2012

Přijato k tisku: 17. 12. 2012

Úvod

Osteoporóza představuje v dnešní době závažný zdravotnický a společenský problém. Ohroženy jsou zvláště ženy po menopauze, z premenopauzálních žen a mužů především jedinci s rizikovými faktory. Některé rizikové faktory souvisejí s pohlavními hormony – věk menarche, nepravidelnosti menstruace (včetně těch souvisejících s excesivním cvičením), časný věk menopauzy, kastrace, hyperprolaktinémie,

mentální anorexie, ovariální dysgeneze, počet těhotenství a délka laktace [1–8].

Ovariální steroidy (estrogeny, androgeny a progesteron) hrají v kostním metabolismu podstatnou roli [9]. Mechanismus jejich účinku zahrnuje nepřímý vliv přes systémové hormony regulující vápníkovou rovnováhu, přímý vliv na kost zprostředkovaný receptory a také vlivy působené cytokiny [10–12].

Estrogeny mají na tvorbu a zachování kostí příznivý vliv zprostředkovaný jak stimulací osteoblastů a inhibicí osteoklastů, tak dalšími mechanismy (cytokiny, parathormon, vitamín D). Příznivý efekt hormonální substituce po menopauze na prevenci osteoporózy byl opakovaně jednoznačně prokázán.

Hormonální kontracepce (HK) je běžně užívanou účinnou metodou k zábraně těhotenství. Vliv kombinované estrogení-gestagenní kontracepce na skelet je většinou udáván jako neutrální [13–19]. Gestageny snižují hladiny sérových estrogenů, což může mít na kostní tkáň negativní vliv.

DMPA je schválenou, poměrně rozšířenou a oblíbenou metodou kontracepce v České republice (většinou preparát Depo-Provera, Pfizer Inc. 150 mg i.m. jednou za tři měsíce). Výhodou je jednoduchost aplikace, dobrá snášenlivost a fi-

nanční dostupnost. DMPA ale na rozdíl od kombinované kontracepce nejen postrádá ochranný vliv estrogenů na kostní hmotu, ale řada studií prokázala po DMPA naopak snížení kostní hmoty a zvýšení kostního obrátu, což může být rizikem pro pozdější rozvoj osteoporózy [20–32]. Po ukončení DMPA zřejmě dochází k opětovnému nárůstu kostní hmoty [33].

Česká „Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce“ na možný negativní vliv DMPA na skelet upozorňují s komentářem, že úbytek kostní hmoty je pouze mírný a po ukončení antikoncepce patrně reverzibilní [34].

Příbalový leták přípravku Depo-Provera inj. se vlivu na skelet poměrně široce věnuje (strana a půl z osmi je věnována skeletu) a upozorňuje na možný negativní vliv, včetně očekávaného poklesu kostní denzity během jednoho až pěti let užívání. Zmiňuje skupinu adolescentek a diskutuje reverzibilitu úbytku kostní hmoty.

Tabulka 1

Přehled základních údajů popisovaného souboru

N = 44	Průměr	SD	Minimum	Maximum
věk [roky]	43	5	32	53,5
výška	166	6,5	150	176
váha	69,8	10,7	52	104
BMI	25,3	3,6	18,6	37,3
délka užívání	8,1	1,7	3,5	12,1
začátek užívání	34,8	4,9	23,7	46,3

Soubor pacientů, materiál a metody

Všechny vyšetřené ženy byly premenopauzální, kavkazské etnické skupiny (průměrný věk 43 let), žijící v okrese Ostrava. Všechny probandky užívaly DMPA (Depo-Provera, Pfizer) nejméně tři roky a během užívání byly odesílány svým ošetřujícím gynekologem na osteologické pracoviště ke kontrolnímu denzitometrickému vyšetření. Byl použit celotělový denzitometr (DEX) Hologic Discovery W (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). Byla změřena denzita kostního minerálu (BMD) na L páteři a femuru (krček a celkový femur).

Tabulka 2

Výsledky DEXA, všechny ženy, N = 44

N = 44	Parametr	1. vyšetření		2. vyšetření		Párový t-test
		Průměr	SD	Průměr	SD	p
páteř	area (cm ²)	59,33	5,22	59,41	5,18	0,672
	BMC (g)	57,47	7,32	57,79	7,05	0,422
	BMD (g/cm ²)	0,97	0,07	0,97	0,07	0,385
	T-skóre	-0,71	0,65	-0,68	0,66	0,551
	Z-skóre	-0,46	0,64	-0,3	0,64	0,002
Femur – neck	area (cm ²)	4,96	0,6	4,9	0,71	0,239
	BMC (g)	3,89	0,68	3,75	0,86	0,05
	BMD (g/cm ²)	0,79	0,1	0,78	0,1	0,184
	T-skóre	-0,56	0,88	-0,63	0,87	0,095
	Z-skóre	-0,27	0,85	-0,22	0,84	0,296
Femur – total	area (cm ²)	34,42	2,73	34,34	2,88	0,554
	BMC (g)	31,53	3,91	31,3	3,97	0,201
	BMD (g/cm ²)	0,92	0,1	0,91	0,1	0,178
	T-skóre	-0,2	0,83	-0,25	0,83	0,091
	Z-skóre	-0,02	0,8	0,02	0,81	0,139

Bylo vyšetřeno 44 žen. Průměrný věk pacientek byl 43 let (32 až 53,5 let). Doba užívání gestagenů HK 8,1 let (3,5 až 12,1 let) (graf 1). Začátek užívání Depo-Provera byl v průměru 34,8 let (23,7 až 46,3 let) (tabulka 1). Jejich průměrné Z-skóre na páteři bylo $-0,46$, na krčku femuru $-0,27$ a na celkovém femuru $-0,02$.

Výsledky

Průměrné hodnoty BMD a Z-skóre na celkovém femuru, na krčku femuru a na páteři při prvním a při kontrolním měření jsou uvedeny v tabulce 2. Na žádném z měřených míst jsme neprokázali signifikantní změnu denzity během užívání DMPA.

Pouze pokud jsme skupinu rozdělili na ženy mladší a starší, zjistili jsme u skupiny žen mladších 45 let (25 probandek), že kostní denzita na páteři narostla z $0,965 \text{ g/cm}^2$ na $0,981 \text{ g/cm}^2$ (T-sk. stouplu z $-0,736$ na $-0,6$), obojí na hladině významnosti pod $0,05$ (tabulka 3).

Diskuze

Prevence osteoporózy u žen začíná již s nástupem menarche. Kombinace správné výživy a dostatku fyzické aktivity optimalizuje dosaženou vrcholovou kostní hmotu (peak bone mass, tj. nejvyšší kostní hmotu, které žena za svůj život dosáhne obvykle kolem 25 let věku). Normální funkce ovarií je pro dosažení dobré vrcholové kostní hmoty a pro její udržení v průběhu života nezbytná. Pokles kostní hmoty je po dosažení vrcholové kostní hmoty celoživotní – do menopauzy pozvolný, po menopauze se urychluje. Pro prevenci osteoporózy po menopauze má význam hormonální substituční terapie [4,7].

Jakékoliv negativní zásahy do organismu ženy před dosažením vrcholové kostní hmoty mohou mít důsledky pro pozdější rozvoj osteoporózy.

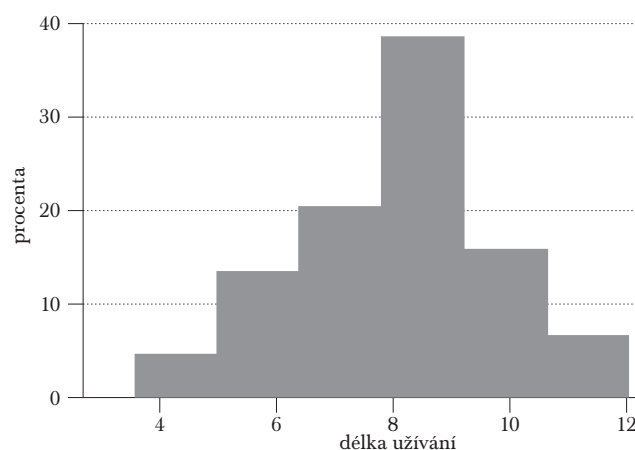
HK je v současné době široce používanou antikoncepční metodou. Z hlediska kostní hmoty se zdá, že kombinovaná HK je ke kosti neutrální [17], pokud nejsou použity preparáty se zvláště nízkou dávkou estradiolu [15]. U gestagenů antikoncepce je otázka složitější a zdá se, že může mít na kostní denzitu negativní vliv. Mnohé studie prokázaly u pacientek užívajících DMPA snížení BMD [20–32].

Příbalový leták přípravku Depo-Provera udává v souvislosti se skeletem tyto údaje:

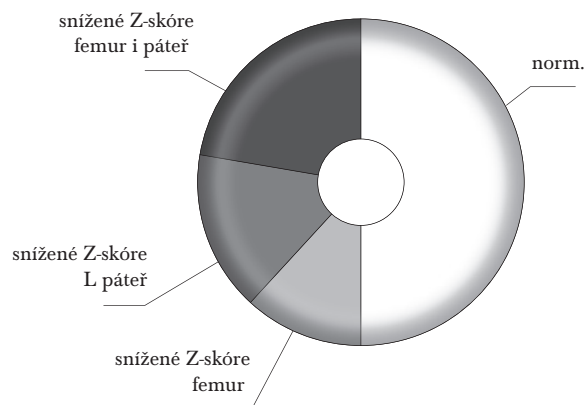
- Dlouhodobé podávání může být považováno za jeden z rizikových faktorů vzniku osteoporózy.
- Preparát může být použit pouze jako druhá volba – „pouze pokud jsou jiné metody neadekvátní“.
- Pokud pacientka vyžaduje dlouhodobější užívání Depo-Provera (více než 2 roky), měl by být „pečlivě přehodnocen poměr přínosu a rizika léčby“.
- U adolescentních dívek by mělo hodnocení kostní denzity vzít do úvahy věk pacientky a zralost skeletu.
- Depo-Provera inj. mohou být použity jako první volba antikoncepce, ale jen poté, co byly s pacientkou „prodiskutovány ostatní antikoncepční metody a ty shledány nedostačující či nevhodné“.
- Při rozvaze riziko/přínos je vhodné u žen, které mají další rizikové faktory osteoporózy, zvážit jiné metody kontroly početí (a léčby endometriózy).

- Injekce mohou představovat přidatné riziko pro pacientky s rizikovými faktory pro osteoporózu (např. metabolické kostní onemocnění, chronické užívání alkoholu nebo tabáku, anorexie, pozitivní rodinná anamnéza osteoporózy nebo chronické užívání léků, které mohou snížit kostní hmotu, jako jsou antiepileptika či kortikosteroidy).
- Doporučuje se, aby všechny pacientky měly odpovídající přísun vitamínu D a vápníku.
- Změny BMD u dospělých mladších žen užívajících Depo-Provera alespoň pět let v kontrolované klinické studii jsou udávány v oblasti páteře a kyčle přibližně o 5–6 % v porovnání s kontrolní skupinou, ve které nedošlo k žádné významné změně.
- Pokles BMD byl výraznější během prvních dvou let užívání, v dalších letech docházelo pouze k menším poklesům.
- Průměrné změny v oblasti lumbální páteře byly $-2,86 \%$, $-4,11 \%$, $-4,89 \%$, $-4,93 \%$ a $-5,38 \%$ po 1, 2, 3, 4 a 5 letech.

Graf 1
Histogram rozložení délky užívání Depo-provera v souboru 44 pacientek



Graf 2
Kostní denzita na jednotlivých místech skeletu u pacientek užívajících DMPA



Tabulka 3
Výsledky DEXA, ženy pod 45 let, N = 25

N = 25	1. vyšetření		2. vyšetření		párový t-test
	ar. průměr	SD	ar. průměr	SD	
BMC páteř	56,9	5,6	57,8	5,1	0,1163
BMD páteř	0,965	0,069	0,981	0,066	0,0167
T sk. páteř	-0,736	0,625	-0,6	0,598	0,0304
Z sk. páteř	-0,612	0,593	-0,376	0,6	0,0002
BMC neck	3,84	0,66	3,72	0,74	0,0383
BMD neck	0,79	0,086	0,785	0,085	0,4024
T sk. neck	-0,52	0,77	-0,59	0,77	0,1913
Z sk. neck	-0,32	0,75	-0,3	0,74	0,7104
BMC total	31,21	4,01	31,01	3,81	0,3866
BMD total	0,93	0,1	0,93	0,1	0,7588
T-sk. total	-0,12	0,81	-0,15	0,79	0,4238
Z-sk. total	-0,01	0,77	0,04	0,76	0,147

- Průměrný pokles v oblasti celé kyčle a krčku femuru byl podobný.
- Po ukončení užívání došlo během dvou let k částečné úpravě BMD směrem k původním hodnotám. Delší trvání léčby bylo spojeno s pomalejší obnovou kostní hustoty.
- Změny BMD u dospívajících dívek (12–18 let) z předběžných výsledků probíhající otevřené klinické studie trvající 5 let také ukázaly významný pokles BMD.
- Průměrný pokles v oblasti bederní páteře byl 4,2 % po 5 letech, průměrný pokles pro celou kyčel byl 6,9 % a pro krček femuru 6,1 %. V kontrastu k tomu dochází u většiny adolescentních dívek v období růstu po menarche k výraznému nárůstu BMD.
- Předběžná data z menšího počtu dívek ukázala částečnou úpravu v období 2 let po ukončení léčby. V jiných studiích činila ztráta kostní hmoty 1–3 % ročně v závislosti na věku ženy [20,23–25,27,28,30–32]. Berenson [13] uvádí průměrnou ztrátu BMD 5,7 % za dva roky na L páteři. Zdá se, že po vysazení DMPA dochází alespoň k částečnému opětovnému nárůstu kostní hmoty.

Situace u adolescentních pacientek je složitější než u žen dospělých – z pohledu formování kostní hmoty jde o kritické období, zvláště vulnérabilní k eventuálním nepříznivým vlivům. U mladých žen převažuje novotvorba kosti. Vliv DMPA během adolescence a časně dospělosti na kostní hmotu není zcela jasný [19,21,24,29]. Dle zprávy americké FDA z roku 2004 dochází při užívání Depo-Provera k signifikantnímu poklesu kostní hmoty a obnově BMD po vysazení nemusí být plně reverzibilní [32]. U pacientek s rizikovými faktory osteoporózy by proto aplikace této antikoncepční metody neměla být delší než jeden rok [34].

Naše předcházející studie [6] prokázala mezi 116 uživatkami gestagení HK výrazný podíl (50 %) žen s kostní denzitou sníženou pod věkovou normu (graf 2). U několika

pacientek byl pokles denzity výrazný (pod $-2,5$ směrodatné odchylky). Pokles byl výraznější u pacientek s nízkým BMI.

Přestože se tedy z literárních údajů i z našich minulých výsledků zdá, že DMPA má na skelet negativní vliv, naše nynější výsledky během tří až osmi let užívání nepotvrdily žádný další pokles kostní denzity. U mladší skupiny žen naopak kostní denzita na páteři stoupla.

Jaká je příčina tohoto nečekaného příznivého výsledku, se můžeme jen dohadovat. Lze zvažovat, že gynekologové, kteří nám pacientky odesílají k vyšetření, jsou si vědomi rizik užívání DMPA a pacientkám doporučují preventivní opatření k zabránění kostního úbytku.

Ze 116 uživatelek DMPA změřených DXA v naší první práci se nám během užívání podařilo pro kontrolní měření získat 44 (tj. 38 %) – lze rovněž usuzovat, že jde o uvědomělejší

ženy motivované k péči o své zdraví.

Domníváme se, že výsledek naší práce nemění dosavadní doporučení – z literatury dále vyplývá nutná obezřetnost při předepisování DMPA, a to zvláště pacientkám mladým a pacientkám s rizikovými faktory osteoporózy. Změření kostní denzity na přístroji DXA může být dle našeho názoru užitečné jednak před zvažováním nasazením DMPA (u pacientek s kostní denzitou sníženou pod věkovou normu může gynekolog zvolit jinou formu kontracepce), jednak asi tři roky po nasazení (u žen s prokázaným signifikantním poklesem kostní denzity může gynekolog kontracepci změnit nebo přijmout preventivní opatření k zabránění dalšího poklesu).

Závěr

V minulé práci jsme prokázali snížení kostní denzity pod věkovou normu u poloviny ze 116 pacientek užívajících gestagení kontracepci. Naš nynější soubor zahrnuje 44 pacientek, odeslaných jejich gynekology ke kontrolnímu denzitometrickému vyšetření. Průměrná vstupní kostní denzita pacientek byla normální. DMPA užívaly v průměru 8,1 roku (3,5 až 12,1 let). Neprokázali jsme žádný signifikantní vývoj denzity na žádném z měřených míst skeletu.

Literatura

1. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2008;62(2):105–108.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporosis International* 2005;4(6):368–381.
3. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359(1):1929–1936.
4. Kanis JA, Burlet N, Coper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(1):399–428.

5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285(6):785–795.
6. Promislow JHE et al. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191(4):1077–1083.
7. Štěpán J. Osteoporóza: Koho, kdy a jak léčit? *Časopis lékařů českých* 2009;148(1):25–33.
8. Honda A et al. Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998;63(3):253–258.
9. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update* 2003;9(3):207–222.
10. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. Osteoclast receptors and signaling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):147–157.
11. Feng X. Regulatory roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts. *GENE* 2005;350(1):1–13.
12. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):201–209.
13. Berenson AB et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):899–906.
14. Cromer BA et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008;90(6):2060–2067.
15. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61(2):77–82.
16. Lattáková M, Borovský M, Payer J, Killinger Z. Vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu a markery kostného metabolismu u adolescentiek. *Osteologický bulletin* 2008;13(3):97–101.
17. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006;73(5):445–469.
18. Pikkarainen E et al. Estrogen–progesterin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 2008;78(3):226–231.
19. Shoen HA, Snow CM. Oral contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls. *Osteoporosis Int* 2005;16(12):1538–1544.
20. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *Bjog* 2001;108(12):1214–1221.
21. Bachran LK, Cundy T, Ott SM. Depot medroxyprogesterone acetate in teens: A risk for bone health? *Pediatrics* 2000;106(5):1137–1138.
22. Bužga M, Šmajstrla V, Bortlík L et al. Denzitometrické nálezy u žen užívajících gestagenní hormonální antikoncepci. *Čes Gynek* 2009;74(6):411–416.
23. Clark MK et al. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82(6):1580–1586.
24. Cromer BA et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents—the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;39(2):296–301.
24. Cundy T et al. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998;92(4):569–573.
26. Fait T. Osteoporóza a hormonální kontracepce. *Čes Gynek* 2001;66(5):309–313.
27. Kaunitz AM et al. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006;74(2):90–99.
28. Perrotti M et al. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;76(3):469–473.
29. Rager KM. No bones about it—depot medroxyprogesterone acetate remains an excellent contraceptive option for adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18(3):187–188.
30. Ryan PJ, Singh SP, Guillebaud J. Depot medroxyprogesterone and bone mineral density. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28(1):12–15.
31. Shaarawy M et al. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception* 2006;74(4):297–302.
32. U.S. Food and Drug Administration. Black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera Contraceptive injection. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html>.
33. Clark MK et al. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertility and Sterility* 2006;86(5):1466–1474.
34. Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce: Aktualizace 2006. *Čes Gynek* 2006;71(5):421–423.

Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou

I. RAŠKA JR.¹, M. TÝBLOVÁ², M. RAŠKOVÁ¹, D. MICHALSKÁ¹, E. HAVRDOVÁ², V. ZIKÁN¹

¹3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze,
²Neurologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Raška I. Jr, Týblová M., Rašková M., Michalská D., Havrdová E., Zikán V.: **Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou**

Cílem práce bylo posoudit změny kostní denzity (BMD) a markerů kostní remodelace (KM) ve vztahu k polymorfismům VDR genu (Bsm-I a Fok-I), motorickému deficitu a léčbě glukokortikoidy (GK) u pacientek s roztroušenou sklerózou (RS) bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a s osteoporózou léčených risedronátem. Do longitudinálního sledování bylo zařazeno celkem 165 pacientek s RS bez zjištěné osteoporózy a 34 pacientek s nově diagnostikovanou osteoporózou, u kterých byla zahájena léčba risedronátem. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skóre bylo u všech pacientek $\leq 6,5$. U žen suplementovaných vitamínem D jsme nezaznamenali statisticky významné změny markerů KM (po 12 měsících) ani změny BMD (po 2 letech). U pacientek s osteoporózou léčených risedronátem jsme prokázali statisticky významné zvýšení BMD v oblasti bederní páteře ($p < 0,001$) a rovněž signifikantní pokles sledovaných KM ($p < 0,001$). V celém sledovaném souboru ani v jednotlivých skupinách jsme nezjistili asociaci mezi polymorfismy VDR genu a hodnocenými parametry kostního metabolismu. Vstupní BMD v oblasti celkového proximálního femuru i její změny po 2 letech ale významně negativně asociovaly s EDSS skóre, jak u žen bez osteoporózy, tak u léčených pacientek s osteoporózou.

Závěr: Omezená schopnost chůze u pacientek s RS významně přispívá k úbytku BMD v celkovém proximálním femuru, jak u pacientek suplementovaných vitamínem D, tak u pacientek s osteoporózou léčených navíc risedronátem. Polymorfismy VDR genu, hladina 25-OH vitamínu D ani léčba nízkou dávkou GK neměly významný vliv na změnu BMD po 2 letech sledování.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, osteoporóza, polymorfismus genu receptoru pro vitamín D, glukokortikoidy, chůze

SUMMARY

Raška I. Jr, Týblová M., Rašková M., Michalská D., Havrdová E., Zikán V.: **Limited walking ability significantly contributes to a loss of bone mineral density in the proximal femur in premenopausal and postmenopausal women with multiple sclerosis**

The aim of the study was to assess changes in bone mineral density (BMD) in relation to VDR gene polymorphisms (Bsm-I and Fok-I), motor deficit and glucocorticoid treatment in multiple sclerosis (MS) patients without osteoporosis supplemented with vitamin D and calcium and MS patients with osteoporosis treated with risedronate. A total of 165 women treated with low-dose glucocorticoids without osteoporosis and 34 patients with newly diagnosed osteoporosis and newly treated with risedronate were included in this longitudinal study. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was less than 6.5 in all patients. After 2-year observation, women supplemented with vitamin D and calcium did not show any significant changes in BMD or markers of bone remodeling. Patients treated with risedronate showed statistically significant increases in BMD in the lumbar spine ($p < 0.001$) and reduction in bone remodeling markers ($p < 0.001$). In either the entire studied sample or within each group, there was no association between VDR gene polymorphisms and parameters of bone metabolism (initial BM and BMD and their changes after 12- and 24-month follow-up, respectively). Initial BMD and its changes after 24 months in the total proximal femur were significantly negatively associated with EDSS score in each studied group.

Conclusion: Limited walking ability in patients with MS significantly contributes to the loss of BMD in the total hip in patients supplemented with calcium and vitamin D and also in patients with osteoporosis treated with risedronate. VDR gene polymorphisms, 25-OH vitamin D levels or low-dose glucocorticoid treatment had no significant effect on changes in BMD after 2-year follow-up.

Keywords: multiple sclerosis, osteoporosis, polymorphism vitamin D receptor gene, glucocorticoids, motor deficit

Osteologický bulletin 2012;17(4):128–135

Adresa: MUDr. Ivan Raška, Ph.D., 3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: ivan.raska@vfn.cz

Došlo do redakce: 18. 5. 2012

Přijato k tisku: 20. 12. 2012

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), v jehož patogenezi se uplatňuje jednak autoimunitní zánět, jednak následná neurodegenerace. Vznikají tak rozmanité klinické příznaky, např. porucha zraku, rovnováhy a sfinkterů, kognitivní deficit, poruchy čítí a hybnosti s postupným rozvojem poruchy chůze a imobilizace [1]. Osteoporóza se vyskytuje u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [2–7]. Omezená schopnost pohybu vede ke ztrátě svalové síly a hmoty, snižuje mechanické zatížení skeletu a navozuje nerovnováhu v kostní remodelaci s následným rozvojem osteoporózy a zlomenin [8]. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [9]. Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [6,10–13]. Na rozvoji osteoporózy se u pacientů s RS může podílet také nedostatek vitamínu D [14], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) [15], deficit estrogenů a další faktory [14,16]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [17,18]. Nedostatek

vitamínu D je u pacientů s RS častý [4,14] a vede k němu zejména snížená expozice slunečnímu záření, ke které u pacientů s RS přispívá také snížená mobilita a intolerance tepla. K poruše metabolismu vitamínu D může u pacientů s RS přispívat také léčba GK. Vitamin D má u pacientů s RS význam také proto, že ovlivňuje svalovou tkáň a imunitní systém. Řada studií u jiných populací (bez RS) zjistila vztahy mezi polymorfismy genu pro VDR a střední absorpcí vápníku [19], BMD [20], geometrií kosti [21], kostní remodelací [22], i když publikované výsledky asociačních studií nebyly vždy pozitivní [23]. Některé studie dokumentovaly vztahy mezi polymorfismy genu receptoru pro vitamin D (VDR) a svalovou silou nebo tělesným složením [24]. U pacientů s RS Smolders a spol. demonstrovali roli Fok-I VDR polymorfismu v metabolismu vitamínu D [25]. Byla zjištěna také asociace mezi stupněm motorického postižení u pacientů s RS a polymorfismy VDR [26]. Význam polymorfismů VDR genu ve vztahu ke změnám BMD nebo KM zatím nebyl u pacientů s RS podrobněji studován. Sioka a spol. neprokázali asociaci polymorfismu VDR (Taq-I a Bsm-I) s BMD [27]. Cílem práce bylo prospektivně zhodnotit změny BMD a KM u pacientek s RS: a) u premenopauzálních a postmenopauzálních žen bez osteoporózy su-

Tabulka 1
Základní charakteristika souboru pacientek s roztroušenou sklerózou (RS)

	Ženy před menopauzou bez osteoporózy	Ženy po menopauze bez osteoporózy	Ženy s osteoporózou léčené risedronátem	Statistická významnost
N	92	73	34	
Věk (roky)	37,8 ± 7,6	51,9 ± 10,3	51,9 ± 8,6 ^a	< 0,05
Výška (m)	1,65 ± 0,05	1,65 ± 0,06	1,64 ± 0,08	ns
Váha (kg)	62,4 ± 11,2	67,4 ± 10,3	66,1 ± 13,8	ns
BMI (kg/m ²)	22,6 ± 4,0	24,9 ± 3,9	24,5 ± 4,5	ns
BMD LS (g/cm ²)	0,878 ± 0,113	0,874 ± 0,110	0,763 ± 0,08 ^{*,a}	< 0,05
BMD LS (T-skóre)	-1,5 ± 1,1	-1,6 ± 1,0	-2,6 ± 0,6 ^{*,a}	< 0,05
BMD TF (g/cm ²)	0,805 ± 0,130	0,785 ± 0,125	0,702 ± 0,09 ^{*,a}	< 0,05
BMD TF (T-skóre)	-1,2 ± 1,1	-1,2 ± 0,9	-2,0 ± 0,7 ^{*,a}	< 0,05
BMD FN (g/cm ²)	0,678 ± 0,115	0,646 ± 0,1	0,562 ± 0,09 ^{*,a}	< 0,05
BMD FN (T-skóre)	-1,6 ± 1,1	-1,8 ± 0,9	-2,6 ± 0,7 ^{*,a}	< 0,05
S-25 (OH) D (ng/ml)	26,3 ± 12,8	25,1 ± 13,7	23,9 ± 8,9	ns
S-CTX (ng/l)	242,8 ± 116	345,9 ± 202	387,1 ± 180,5 ^a	< 0,05
S-PINP (ug/l)	44,7 ± 28,6	56,8 ± 41,6	46,7 ± 18,6	ns
Trvání RS (roky)	13,3 ± 6,4	16,3 ± 7,4	17,3 ± 7,6 ^a	< 0,05
EDSS skóre	3,4 ± 1,6	4,8 ± 1,5	4,9 ± 1,8 ^a	< 0,05
Trvání léčby GK (roky)	8,0 ± 4,6	9,8 ± 6,1	9,5 ± 5,9	ns
Kumulativní dávka GK (g)	18,4 ± 12,7	23,2 ± 20,5	23,5 ± 17,6	ns

Statistická významnost (ANOVA s korekcí pro vícenásobné porovnávání); *) léčené risedronátem vs. postmenopauzální ženy ^a) léčené risedronátem vs. ženy před menopauzou

plementovaných vitamínem D a b) u postmenopauzálních žen s osteoporózou, léčených vitamínem D a risedronátem, a posoudit vliv polymorfismu VDR genu (Bsm I a Fok I), omezené schopnosti chůze (EDSS skóre) a léčby GK.

Metody

V rámci preventivního programu bylo vyšetřeno celkem 356 ambulantních pacientek s RS, které jsou dlouhodobě sledovány v Centru pro léčbu roztroušené sklerózy Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Do longitudinálního sledování jsme zařadili celkem 165 pacientek s RS bez osteoporózy (92 premenopauzálních a 73 postmenopauzálních) a 34 postmenopauzálních pacientek s osteoporózou, jejichž EDSS skóre bylo $\leq 6,5$. Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny nízkou perorální (p.o.) dávkou GK a současně zajištěny preventivní dávkou vitamínu D (800–2 000). U všech pacientek byla navíc podávána pulzní léčba GK v suprafyziologických dávkách v případě akutní exacerbace onemocnění (intravenózně 1 g methylprednisolonu denně po dobu 3–5 dnů, případně s navazující p.o. léčbou vyššími dávkami GK v sestupné dávce po dobu 3–4 týdnů v závislosti na závažnosti exacerbace). U pacientek, u kterých byla zjištěna osteoporóza a které splňovaly klinické indikace pro léčbu p.o. aminobisfosfonáty, jsme zahájili antiresorpční léčbu risedronátem v dávce 35 mg týdně společně s vitamínem D 1 000–2 000 IU denně a přípravkem kalcia (500 mg denně). Pacientky s RS, u kterých nebyla zjištěna osteoporóza, byly suplementovány vitamínem D v dávce 1 000–2 000 IU denně, eventuálně kalcie (500 mg denně) v případě nižšího příjmu vápníku v běžné stravě, např. při nesnášenlivosti mléčných výrobků. Od všech osob zařazených do studie byla získána anamnéza zaměřená na rizikové faktory osteoporózy a zlomenin včetně zhodnocení

příjmu vápníku. Všechny pacientky byly indoevropského původu. Do studie nebyly zařazeny pacientky s RS, u nichž bylo zjištěno jiné chronické onemocnění nebo léčba ovlivňující kostní metabolismus, jako jsou aminobisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát, deriváty parathormonu, fluorid nebo thiazidová diuretika. Zařazení do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze a je v souladu s právními předpisy a etickými zásadami pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů podle světové lékařské asociace (Helsinské deklarace).

Klinické vyšetření

Neurologické vyšetření

Objektivní neurologický nálezný byl hodnocen pomocí Kurtzkeho rozšířené stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [4]. U EDSS < 3,5 není omezení v chůzi a hodnocen je hlavně neurologický deficit. EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a maximální délka chůze u EDSS 5,5 je 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 a 6,5 potřebují jednostrannou nebo bilaterální oporu. Nemocné s EDSS ≥ 7 , které nejsou schopny samostatné chůze, nebyly zařazeny do studie.

Antropometrické měření

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy u všech účastnic bez bot a v lehkém spodním oblečení.

Genotypizace Fok-I a Bsm-I polymorfismu VDR

Všechny molekulárně genetické analýzy byly provedeny v laboratořích III. Interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Genotypizace Fok-I (rs2228570) a Bsm-I (rs1544410) byla provedena v souladu s pokyny výrobce (Applied Biosystems) pomocí TaqMan SNP genotyping Assay, což je předem navržená směs neoznačených primerů polymerázové řetězové reakce (PCR) a TaqMan značené VIC či FAM sondy (minor groove binding, MGB). Všechny TaqMan SNP genotypizační eseje využívají za stejných teplotních podmínek TaqMan Universal PCR MasterMix, který obsahuje DNA polymerázu, dNTP a další předem definované komponenty. Všechny analýzy byly provedeny na přístroji Real Time PCR Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System. Fok-I T/C genotypizace byla provedena pomocí real time PCR, kdy jedna sonda značená VIC sondou detekuje alelu A a další sonda značená FAM detekuje alelu G. Podobně je tomu u Bsm-I polymorfismu, kde genotypizaci se detekuje VIC značenou sondou alela G

Tabulka 2
Srovnání polymorfismů Bsm-I (G > A) a Fok-I (T > C) VDR genu mezi skupinami pacientek s RS

	Premenopauzální ženy bez osteoporózy (92)	Postmenopauzální ženy bez osteoporózy (73)	Ženy s osteoporózou léčené risedronátem (34)
Fok-I (T > C)			
Genotyp			
TT	25,0 % (23)	10 % (7)	14,7 % (5)
TC	45,7 % (42)	51,4 % (36)	55,9 % (19)
CC	29,3 % (27)	38,6 % (27)	29,4 % (10)
Bsm-I (G > A)			
Genotyp			
GG	38,7 % (36)	34,3 % (24)	35,3 % (12)
GA	61,3 % (57)	65,7 % (46)	64,7 % (22)
AA	0	0	0

a pomocí FAM značené sondy se detekuje alela A. Real Time PCR byla provedena s reakčním objemem 25 ul. Teplotní podmínky Real Time PCR byly následující: počáteční denaturace 95 °C po dobu 10 min, 40 cyklů 96 °C po dobu 15 sec (denaturace) a 60 °C po dobu 1 min (navázání a extenze). Každý vzorek DNA byl analyzován dvakrát včetně negativních kontrol.

Biochemické analýzy

Rutinní biochemické analýzy byly provedeny s čerstvými vzorky krve, další poměrné části byly uloženy až do analýzy při teplotě -70 °C. Sérové koncentrace biochemických KM – markeru kostní resorpce: C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (β CTX) a markeru kostní novotvorby: N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), byly měřeny pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy na automatickém analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo). Odběr krve pro stanovení kostních markerů byl proveden vždy ráno nalačno (mezi 7–10 hod.), a to vstupně a po 12 měsících od zahájení sledování. Sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25-OH vitaminu D) byly stanoveny pomocí automatického analyzátoru LIAISON® pro celkový 25-OH vitamin D (25-OH vitamin D Total, DiaSorin Inc, MN, USA). Sérové koncentrace 25-OH vitaminu D byly považovány za nedostatečné v pásmu těžkého nedostatku při koncentracích < 10 ng/ml, za středně nedostatečné v pásmu mezi 10 až 30 ng/ml a za normální při koncentracích > 30 ng/ml.

Kostní denzitometrie

BMD byla měřena celotělově v oblasti bederní páteře (L1-L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia dvouenergiíovou rentgenovou absorpciometrií (DXA; denzitometr QDR 4500, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3,0). Pacientky byly měřeny na stejném denzitometru. Krátkodobá přesnost měření in vivo bederní páteře (L1-L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru, celotělové BMD a distální 1/3 radia byla 0,7 %, 0,9 %, 1,9 %, 1,2 % a 2,1 %. Dlouhodobá přesnost měření in vitro byla 0,32 %.

Statistické zpracování dat

Pro srovnání skupin podle genotypů byla užitá analýza ANOVA (one-way analysis of variance). Multivariační model (Multivariate GLM, General Linear Model) byl využit pro ověření vztahů mezi polymorfismy VDR (společně s dalšími parametry – věk, BMI, EDSS skóre, doba trvání onemocnění, doba trvání léčby GK a celková kumulativní dávka GK) a změnami BMD a KM. Analýzy byly provedeny pomocí programu PASW pro Windows, v. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

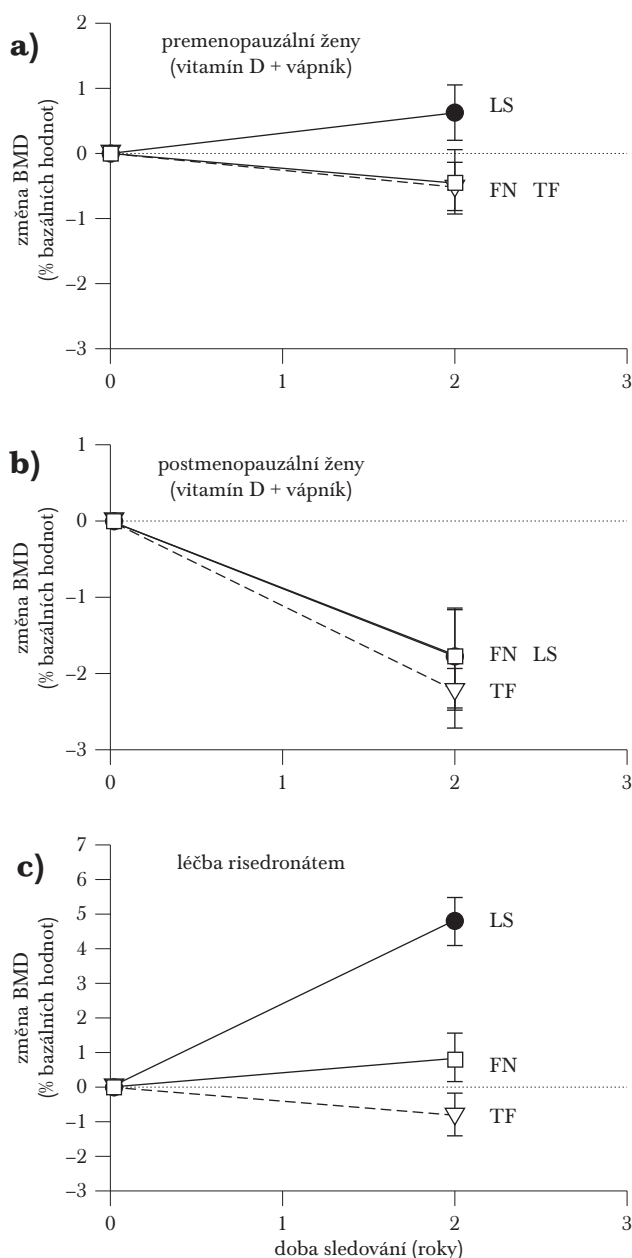
Výsledky

Vstupní popisné charakteristiky pacientek s RS jsou uvedeny v *tabulce 1*. Frekvence jednotlivých genotypů sledovaných polymorfismů Bsm-I a Fok-I VDR genu jsou uvedeny v *tabulce 2*. Do longitudinálního sledování bylo zařazeno celkem 165 žen (92 premenopauzálních a 73 postmenopauzálních) a 34 pacientek s nově diagnostikovanou osteoporó-

zou, které splňovaly podmínky studie a souhlasily se zařazením do projektu. Compliance k preventivním opatřením a k léčbě byla sledována v 6 měsíčních intervalech. Dvouleté sledování nedokončilo 12 žen bez osteoporózy (11 premenopauzálních a 1 postmenopauzální), u kterých nebylo provedeno kontrolní denzitometrické vyšetření po 2 letech (z důvodu noncompliance) a 1 žena léčená risedronátem (z důvodu gastrointestinální intolerance risedronátu).

Graf 1

Průměrná změna kostní denzity (BMD) \pm SE v oblasti bederní páteře (LS), celkového proximálního femuru (TF) a krčku femuru (FN) u premenopauzálních (a) a postmenopauzálních pacientek s RS (b) a po 2 letech suplementace vitaminem D a vápníkem a u RS pacientek s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (c)



Statistické zpracování longitudinálních výsledků bylo provedeno u 153 pacientek bez osteoporózy a u 33 pacientek s osteoporózou léčených risedronátem.

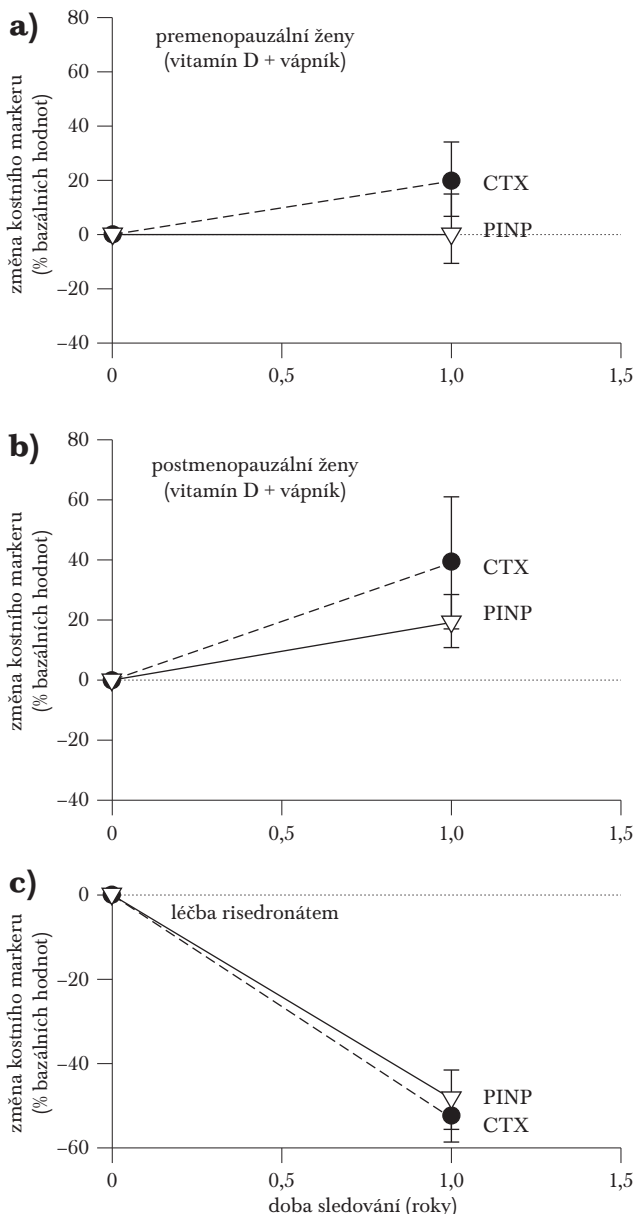
U pacientek bez osteoporózy suplementovaných samotným vitamínem D a vápníkem jsme nezaznamenali statisticky významné změny denzity kostního minerálu (BMD) po 2 letech sledování (graf 1a, b), ani statisticky významné změny sledovaných KM (CTX, PINP) po roce sledování (graf 2a, b), i když u postmenopauzálních žen byl naznačen

nesignifikantní trend v poklesu BMD ve všech sledovaných oblastech a rovněž nesignifikantní vzestup KM. U pacientek s osteoporózou léčených risedronátem jsme zaznamenali statisticky významný pokles KM po 12 měsících léčby (pro CTX $-52,8 \pm 2,8$ %; pro PINP $-48,6 \pm 28,9$; $p < 0,001$ pro oba KM) (graf 2c) a signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 2 letech léčby ($+4,8 \pm 3,6$ %; $p < 0,001$) (graf 1c). V oblasti krčku a celkovém proximálním femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($-0,7 \pm 3,5$ % pro celkový proximální femur a $+0,8 \pm 3,8$ % pro krček femuru) (graf 1c).

Výsledky ale ukázaly výraznou interindividuální variabilitu změn BMD i KM u pacientek léčených risedronátem i u pacientek suplementovaných samotným vitamínem D a vápníkem. Průměrné změny (± 1 směrodatná odchylka) BMD ve všech měřených úsecích skeletu jsou znázorněny v tabulce 3 a pro oblast celkového proximálního femuru i graficky (graf 3a, 4a, 5a). V následné analýze byly zkoumány možné vlivy, které přispívají k této interindividuální variabilitě. Ve sledovaném souboru jsme zjistili závažný nedostatek vitamínu D (25-OH vitamínu D < 10 ng/ml) u 8,7 % premenopauzálních žen, u 9,6 % postmenopauzálních žen a u 11,7 % pacientek s osteoporózou. Středně těžký nedostatek vitamínu D (10–30 ng/ml) byl zjištěn u 62 % premenopauzálních žen, 58,6 % postmenopauzálních žen a u 61,8 % pacientek s osteoporózou. Neprokázali jsme žádnou asociaci mezi vstupní koncentrací 25-OH vitamínu D nebo polymorfismy VDR genu se vstupními hodnotami BMD a KM nebo s jejich změnami. Z ostatních sledovaných parametrů (věk, BMI, EDSS, doba RS, doba léčby GK a kumulativní dávka GK) pouze EDSS skóre významně negativně asociovalo se změnami BMD v celkovém proximálním femuru nebo v krčku femuru po 2 letech sledování, jak u pacientek bez osteoporózy suplementovaných pouze vitamínem D (graf 3b, 4b), tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem (graf 5b).

Graf 2

Průměrná změna biochemických markerů kostní remodelace \pm SE, C-terminálního telopeptidu kolagenu I (CTX) a N-terminálního propeptidu prokolagenu I (PINP), u premenopauzálních (a) a postmenopauzálních pacientek s RS (b) a po 2 letech suplementace vitamínem D a vápníkem a u RS pacientek s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (c)



Diskuze

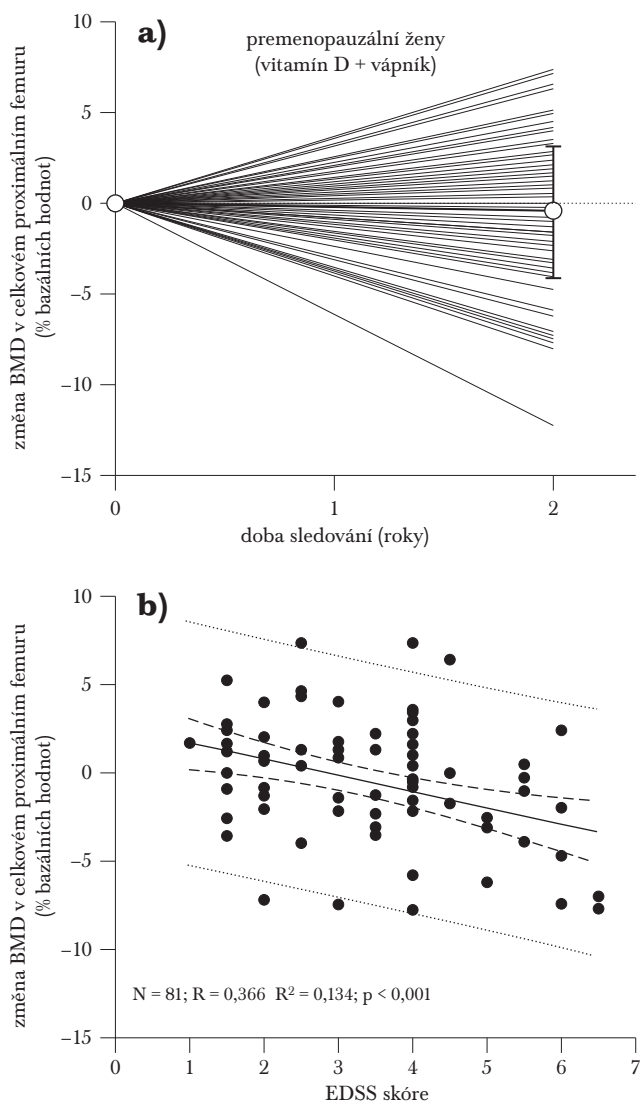
U pacientek bez osteoporózy suplementovaných samotným vitamínem D nebo v kombinaci s vápníkem jsme nezaznamenali statisticky významné změny BMD po 2 letech sledování, ani statisticky významné změny sledovaných KM (β CTX, PINP) po roce sledování. Naproti tomu léčba risedronátem u pacientek s osteoporózou vedla k významnému poklesu KM a k vzestupu BMD v oblasti bederní páteře ($+4,8 \pm 3,6$ %), bez signifikantních změn v oblasti proximálního femuru. Tyto výsledky svědčí pro příznivý účinek antiresorpční léčby risedronátem na metabolicky aktivnější trabekulární kost bederní páteře u pacientek s RS dlouhodobě léčených nízkou dávkou GK. Signifikantní pokles KM (β CTX i PINP) svědčí pro zpomalení remodelačního cyklu, kdy se může plněji uplatnit sekundární mineralizace kosti. I když při léčbě risedronátem útlum kostní resorpce provází i útlum kostní novotvorby, pokles markeru syntézy kostního kolagenu PINP byl u všech našich pacientů v pásmu premenopauzálních hodnot. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi hodnotícími vliv risedronátu u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou [28] a podporují příznivé působení risedronátu i u pacientek s RS.

Výsledky prokázaly výraznou interindividuální variabilitu změn BMD i KM u pacientek bez osteoporózy i u léčených pacientek s osteoporózou. Ze sledovaných klinických a laboratorních parametrů (věk, BMI, polymorfismy VDR genu, 25-OH vitamin D, EDSS, doba RS, doba léčby GK nebo kumulativní dávka GK) pouze EDSS skóre významně negativně asociovalo s úbytkem BMD v oblasti celkového proximálního femuru i krčku femuru, jak u pacientek bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem, tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem. Mezi změnou BMD v oblasti bederní páteře a EDSS jsme žádnou asociaci nezjistili. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které dokumentovaly významnou negativní korelaci mezi stupněm EDSS skóre a celotělovým

množstvím kostního minerálu (BMC) [13] nebo BMD v oblasti proximálního femuru [6,10–13]. K lokalizovanému úbytku BMD v oblasti proximálního femuru dochází také u pacientů s centrální míšní lézí [29,30] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [31]. Větší ztráta BMD v proximálním femuru než v oblasti osového skeletu ve vztahu k EDSS velmi pravděpodobně odpovídá nižšímu zatížení dolních končetin na rozdíl od páteře, na kterou působí relativně větší síly při pohybech trupem a horními končetinami i u méně pohyblivých pacientů. Omezení chůze u pacientek s RS je tedy velmi významným faktorem, který přispívá k úbytku BMD v oblasti proximálního femuru, a to již u mladých premenopauzálních žen. Meta-analýza hodnotící vliv chůze na BMD u postmenopauzálních žen s osteoporózou v populaci

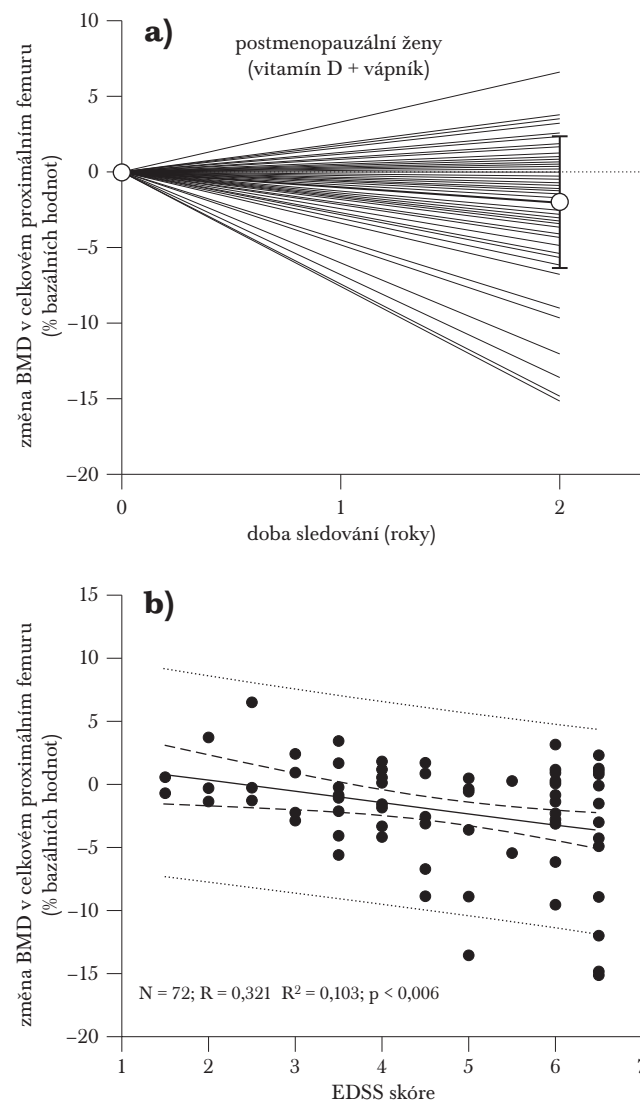
Graf 3

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých premenopauzálních žen s RS bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



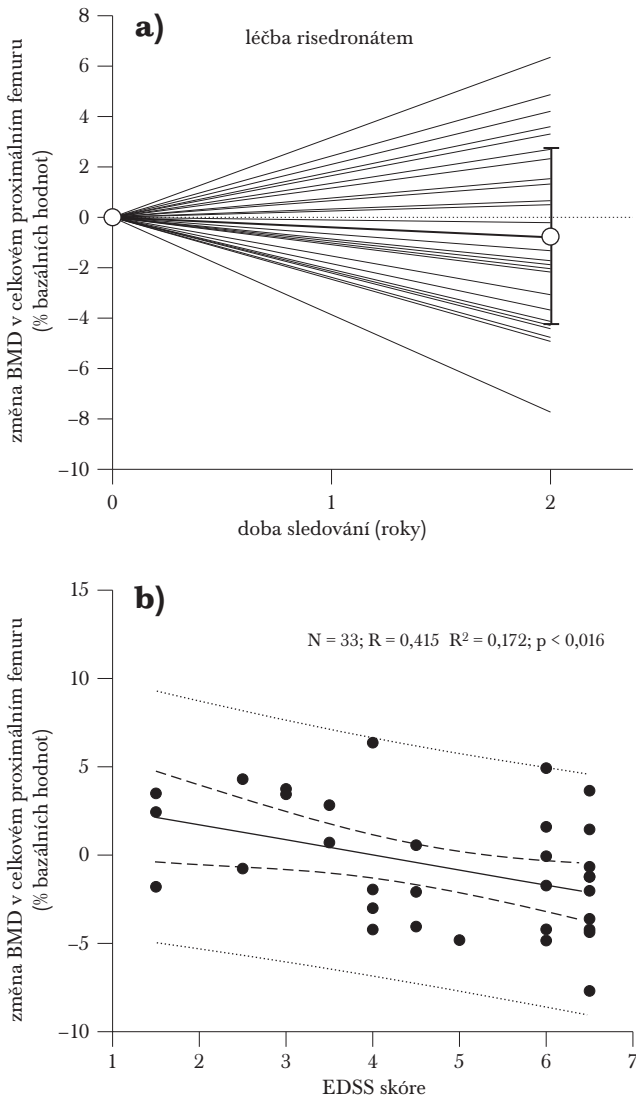
Graf 4

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých postmenopauzálních žen s RS bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



Graf 5

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých RS pacientů s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



Tabulka 3

Průměrná změna ± 1 SD kostní denzity (BMD) v oblasti bederní páteře (LS), celkového proximálního femuru (TF) a krčku femuru (FN) po 2 letech sledování u pacientek s RS bez osteoporózy a u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem

	Premenopauzální ženy	Postmenopauzální ženy	Pacienti léčeni risedronátem
N	81	72	33
Změna LS %			
průměr \pm SD	+0,6 \pm 4,2	-2,0 \pm 4,37	+4,8 \pm 3,6
Změna TF %			
průměr \pm SD	-0,5 \pm 3,7	-2,2 \pm 4,4	-0,8 \pm 3,5
Změna FN %			
průměr \pm SD	-0,4 \pm 4,7	-1,8 \pm 5,5	0,9 \pm 3,8

bez RS prokázala signifikantní vliv na BMD v oblasti krčku femuru [32]. Předchozí studie u populací bez RS také dokumentovaly, že pravidelná fyzická zátěž může zvýšit množství svalové hmoty a zlepšit BMD v oblasti krčku femuru u mladých i u starších lidí [33]. Krátkodobé cvičební programy u pacientů s RS vedly ke zlepšení svalové hmoty a chůze [34,35], ale zatím nebyly současně studovány i účinky cvičení na BMD. V našem souboru jsme neprokázali vliv polymorfismu VDR na změnu BMD nebo KM u pacientek bez osteoporózy nebo s osteoporózou léčených risedronátem. Výsledky naší pilotní studie zatím nelze srovnat s jinými podobnými studiemi u pacientů s RS. V populacích bez RS ale bylo zjištěno, že polymorfismus VDR genu (Bsm-I) může významně modulovat odpověď BMD a markerů kostní remodelace na samotný příjem vápníku [19,36], na suplementaci vápníkem a vitamínem D [37] nebo na antiresorpční léčbu raloxifenem nebo alendronátem [38–39]. Naše studie má ale řadu limitací, kdy se kromě malého počtu pacientů v jednotlivých skupinách mohou uplatňovat i další faktory. Ve sledovaném souboru jsme zjistili vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D a pacientky s deficitem vitamínu D nebyly ze studie vyřazeny. Těžký nedostatek vitamínu D (25-OH vitamínu D < 10 ng/ml) byl zjištěn u 9,1 % pacientek bez osteoporózy a u 11,7 % pacientek s osteoporózou; středně těžký nedostatek (10–30 ng/ml) u 60 % pacientek bez osteoporózy a u 61,8 % pacientek s osteoporózou. Tyto výsledky jsou v souladu s odhadovanou prevalencí nedostatku vitamínu D, jak v obecné populaci, která se podle různých průzkumů pohybuje mezi 50–80 % [40,41], tak u pacientů s RS [42]. Větší populační studie u pacientů s RS ale zatím v ČR nebyly publikovány. V našem souboru jsme ale neprokázali žádný vztah mezi vstupními koncentracemi 25-OH vitamínu a BMD nebo jejími změnami.

Závěr

V této práci jsme prokázali, že omezená schopnost chůze u mobilních pacientek s RS (EDSS $\leq 6,5$) významně přispívá k úbytku BMD v oblasti celkového proximálního femuru a v krčku femuru jak u premenopauzálních a postmenopauzálních žen bez osteoporózy, tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem. Dvouletá léčba risedronátem vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře, ale nikoliv v oblasti proximálního femuru, kde jsme nezaznamenali statisticky významné změny BMD. Je zřejmé, že pro optimální léčbu pacientů s poruchou chůze je vhodná kombinace antiresorpční léčby a cvičení se zaměřením na rehabilitaci chůze a svalů dolních končetin. Polymorfismy VDR genu ani léčba GK v našem souboru pacientek neměly významný vliv na změnu BMD po 2 letech sledování. Vysoká prevalence nedostatku vitamínu D ale svědčí pro to, že deficit vitamínu D se může uplatňovat v patogenezi osteoporózy

u pacientů s RS, i když v našem souboru pacientek jsme nezjistili vztah mezi vstupní hladinou 25-OH vitamínem D a BMD nebo KM. Větší longitudinální studie jsou nezbytné pro ověření účinnosti suplementace vitamínem D a antiresorpční léčby ve vztahu k polymorfismům VDR genu. V populaci pacientů s RS bude ale vždy nezbytné zvažovat poruchu mobility, která významným způsobem zvyšuje heterogenitu odpovědi BMD na léčebná nebo preventivní opatření.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11335-6/2010.

Literatura

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–1517.
- Sibley WA, Bamford CR, Clark K, Smith MS, Laguna JF. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(7):584–589.
- Troiano RA, Jotkowitz A, Cook SD, Bansil S, Zito G. Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. *Neurology* 1992;42(7): 1389–1391.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(9): 1687–1692.
- Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994;9(7):1097–1105.
- Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51(4):1161–1165.
- Ozgoemren S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23(4):309–313.
- Havrdová E, Týblová M, Štěpán J, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zelená L, Zikán V, Hlásenská J. Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2004;67(100(4)):234–240.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1452.
- Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(2):170–175.
- Schwid SR, Goodman AD, Edward PJ, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53(8):753–757.
- Ozgoemren S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(4):309–313.
- Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17(10): 1260–1264.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(17):1394–1398.
- Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61(2):129–133.
- Moen SM, Celijs EG, Sandvik L, Nordstetten L, Eriksen EF, Holmøy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77(2):151–157.
- Nilsagard Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009;23(3): 259–269.
- Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(9): 1274–1279.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3657–3661.
- Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman JA. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;10(6):991–996.
- Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1491–1501.
- Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA, Tawa T, Miura Y et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1003–1009.
- Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandt ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, Lips P, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Reeve J, Reid DM, Amedei A, Bassiti A, Bustamante M, Husted LB, Diez-Perez A, Dobnig H, Dunning AM, Enjuanes A, Fahrleitner-Pammer A, Fang Y, Karczmarewicz E, Kruk M, van Leeuwen JP, Mavilia C, van Meurs JB, Mangion J, McGuigan FE, Pols HA, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Scollen S, Sherlock RE, Ioannidis JP; APOSS Investigators; EPOS Investigators; EPOLOS Investigators; FAMOS Investigators; LASA Investigators; Rotterdam Study Investigators; GENOMOS Study. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006;145(4):255–264.
- Grundberg E, Brändström H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(3):323–328.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;15:207(1–2):117–121.
- Mamutse G, Woolmore J, Pye E, Partridge J, Boggild M, Young C, Fryer A, Hoban PR, Rukin N, Alldersea J, Strange RC, Hawkins CP. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with reduced disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(9):1280–1283.
- Sioka C, Papakonstantinou S, Markoula S, Gkartzou F, Georgiou A, Georgiou I, Pelidou SH, Kyritsis AP, Fotopoulos A. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Greece. *J Negat Results Biomed* 2011; 10:3.
- Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Ma KM. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2008;19(3):357–364.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17(2):180–192.
- Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(3):263–272.
- Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11(5):381–387.
- Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008;43(3):521–531.
- Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE, Martel GF, Lemmer JT, Sorkin JD et al. Regional bone mineral density after resistive training in young and older men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14(1):16–23.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(18):1478–1484.
- Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuro Rehabil Neural Repair* 2009;23(2):108–116.
- Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PW, Eisman JA, Holick MF. The Bsm1 vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12(7):1049–1057.
- Michaëlsson K, Wolk A, Jacobsson A, Kindmark A, Grundberg E, Stiger F, Mallmin H, Ljunghall S, Melhus H. The positive effect of dietary vitamin D intake on bone mineral density in men is modulated by the polyadenosine repeat polymorphism of the vitamin D receptor. *Bone* 2006;39(6):1343–1351.
- Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V. Raloxifene administration in post-menopausal women with osteoporosis: effect of different Bsm1 vitamin D receptor genotypes. *Hum Reprod* 2003;18(1):192–198.
- Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with Bsm1 vitamin D receptor genotypes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(3):365–371.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3215–3224.
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009;169(6):626–632.
- Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13192.

Solitární kostní plazmocytom

T. PIKA¹, J. MINAŘÍK¹, V. PRÁŠIL², H. CRHÁKOVÁ³, J. BAČOVSKÝ¹, V. ŠČUDLA¹

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

²Radiologická klinika, FN Olomouc, ³Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc

SOUHRN

Pika T., Minařík J., Prášil V., Crháková H., Bačovský J., Ščudla V.: **Solitární kostní plazmocytom**

Solitární kostní plazmocytom (SBP) představuje méně obvyklou jednotku patřící do skupiny monoklonálních gamapatií. Jedná se o solitární ložisko skeletu tvořené monoklonální plazmocelulární populací, spojené s kostním postižením. Manifestace choroby bývá často spojena s funkčním postižením axiálního skeletu, neurologickým deficitem a s bolestivostí, méně často se jedná o náhodně zachycenou asymptomatickou kostní lézi. Diagnostika nebývá vždy zcela jednoduchá a vyžaduje spolupráci řady lékařských odborníků. V případě potvrzené diagnózy SBP představuje léčebnou modalitu radioterapie, v případě strukturální nestability či neurologického postižení pak chirurgická léčba.

Klíčová slova: solitární kostní plazmocytom, zobrazovací metody, diagnostika

SUMMARY

Pika T., Minařík J., Prášil V., Crháková H., Bačovský J., Ščudla V.: **Solitary bone plasmacytoma**

Solitary bone plasmacytoma (SBP) is a relatively uncommon entity from the group of monoclonal gammopathies. This is a solitary skeletal lesion made of monoclonal plasma cell populations, associated with bone involvement. Manifestation of the condition is frequently associated with impaired function of the axial skeleton, neurological deficit and tenderness. Less frequently, this is a randomly detected asymptomatic bone lesion. The diagnosis is often complicated, requiring collaboration of many medical experts. If the diagnosis of SBP is confirmed, the treatment modality is radiotherapy or, in case of structural instability or neurological involvement, surgical therapy.

Keywords: solitary bone plasmacytoma, imaging methods, diagnosis

Osteologický bulletin 2012;17(4):136–142

Adresa: MUDr. Tomáš Pika, Ph.D., III. interní klinika – NRE, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: tomas.pika@seznam.cz

Došlo do redakce: 29. 9. 2012

Přijato k tisku: 17. 12. 2012

Úvod

S narůstajícím věkem populace a stále se zvyšující incidencí nádorových onemocnění bývá postižení skeletu primárním či sekundárním/metastatickým ložiskem maligního procesu poměrně časté a nemocní s tímto typem postižení tvoří poměrně velkou část klientely nejen onkologů, ale i ortopedických, neurochirurgických či algeziologických ambulancí. U nemocných se známým primárním ložiskem nádoru další došetření kostních lézí a následná léčba není natolik obtížná, než když jsme postaveni před otázkou došetření samotných kostních lézí s obsáhlým plánem diferenciálně diagnostického algoritmu. Nejčastěji postiženou a nejvíce mutilující lokalitou kostních bolestí bývá oblast axiálního skeletu, zejména pak bederní a hrudní páteř. Je známo, že progredující úporné bolesti zad bývají často první klinickou manifestací mnohočetného myelomu (MM), přičemž až 1/3 nemocných má v době diagnózy onemocně-

ní přítomny fraktury obratlových těl. Méně obvyklé onemocnění ze skupiny zhoubných monoklonálních gamapatií představuje solitární kostní plazmocytom. Tento příspěvek má za cíl přiblížit tuto méně častou klinickou jednotku.

Definice, epidemiologie a klinický obraz

Solitární kostní plazmocytom (SBP) je charakterizovaný lokalizovaným infiltrátem skeletu s kostní destrukcí, který je tvořený maligními plazmatickými buňkami, spolu s absencí známek systémového postižení ve smyslu mnohočetného myelomu či jiné formy plazmocelulární proliferace [1–3]. SBP čítá méně než 5 % z celkového počtu nemocných s plazmocelulárními dyskráziemi, medián věku nemocných činí 55 let a je patrná lehká predominance u mužské populace (2 : 1) [2,3,5]. Dominantní lokalitou postižení bývá axiální skelet, zejména pak obratlová těla, a pouze u méně než 20 % pacientů bývá postižení žeber, sterna, klíč-

ních kostí či lopatky. Více než 50 % nemocných se SBP během 10 let transformuje v mnohočetný myelom, přičemž medián doby do progresu představuje přibližně 2–4 roky. Desetileté přežívání je v současnosti uváděno u 50–70 % nemocných [2,3,5]. Nejčastějším klinickým příznakem SBP je progredující bolest v postižené oblasti spojená s probíhající kostní destrukcí, ev. již vzniklou patologickou zlomeninou, nicméně u nemocných s postižením obratlových těl nebývájí vzácností neurologické příznaky v případě míšní či kořenové komprese tumorózními hmotami či kostními fragmenty. Vzácně bývají vyjádřeny celkové příznaky, které jsou běžné u generalizovaných malignit. U části nemocných nemusí být klinická symptomatika vůbec vyjádřena a záchyt podezřelé kostní léze může být zcela náhodný, pokud je nemocný vyšetřován z jiného důvodu [2,3,4]. V tomto případě pak bývá nemocný často odeslán k došetření právě do ambulance osteologa.

Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria SBP prošla během let řadou změn, neboť reflektovala vývoj a začleňování nových, zejména zobrazovacích metod. V současnosti jsou používána upravená IMWG (International Myeloma Working Group) kritéria, která jsou uvedena v *tabulce 1*, přičemž cílem je vyloučení systémového postižení [3,6].

Laboratorní vyšetření

V případě podezření na přítomnost monoklonální gamapatie je nutné provést vyšetření hemogramu, v optimálním případě včetně manuálního diferenciálu. Samotný SBP není spojen s anémií či pancytopenií, neboť se nejedná o systémové postižení kostní dřevě, a tudíž není přítomen útlak krvetvorby, naopak rozvinutá fáze mnohočetného myelomu bývá spojena s různě závažnou anémií/pancytopenií s možnou periferní leukemizací ve velmi pokročilých stadiích. Nezbytné je kompletní biochemické vyšetření, včetně kalcémie a renálních parametrů. Zvýšená aktivita alkalické fosfatázy či vyšší hladiny parathormonu svědčí spíše pro jinou etiologii léze nežli SBP. Nedílnou součástí biochemického vyšetření je elektroforetické a imunofixační vyšetření séra a moči k vyloučení/potvrzení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (MIG) [2,4]. Je známo, že u přibližně 60 % nemocných s SBP je možno detekovat nízké hladiny monoklonálního imunoglobulinu, naopak vyšší hladiny (obvykle > 20 g/l) svědčí spíše pro mnohočetný myelom. Opakované stanovení hladin MIG slouží k posouzení efektu

terapie, následnému sledování nemocných v remisi a k detekci možné progresu/relapsu onemocnění. V současné době je již běžně k dispozici nefelometrické či turbidimetrické stanovení hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu kappa a lambda, s možností výpočtu jejich vzájemného poměru (κ/λ index), tedy indexu klonality plazmocelulární populace. Abnormální κ/λ index bývá nalézán přibližně u 50 % nemocných se SBP a přibližně u 30 % pacientů, u kterých nebylo možno detekovat či kvantifikovat monoklonální komponentu, poskytuje aditivní aspekt sloužící k diagnostice a sledování nemoci. Je známo, že nemocní se SBP a patologickými hodnotami κ/λ indexu vykazují vyšší riziko transformace v mnohočetný myelom nežli pacienti s normální hodnotou (44 % vs. 26 % během 5 let) [7]. Stanovení hladin polyklonálních imunoglobulinů (IgG, IgA a IgM) by nemělo být opomenuto a jejich zjištěná suprese souvisí spíše s rozvinutou formou myelomu. V případě SBP se pak přítomná suprese hladin polyklonálních imunoglobulinů jeví jako nepříznivý prognostický faktor s vyšším rizikem transformace v MM.

Histologické vyšetření

Pro definitivní diagnózu SBP je nezbytná jeho histologická verifikace. Vzhledem k obvyklému postižení v lokalitách axiálního skeletu je k získání histologického ev. cytologického vzorku nezbytná spolupráce s ortopedickým, neurochirurgickým pracovištěm či intervenčním radiologem. V případě kostního či obratlového postižení se strukturální nestabilitou či neurologickou symptomatikou je nasnadě invazivní výkon spojit se stabilizační či dekompresní operací. Získaný materiál je pak nutno imunohistochemicky vyšetřit k průkazu infiltrace klonálními plazmocytů (CD 138, restrikce lehkých řetězců) a v případě aspirátu pak využití průtokové cytometrie, nejlépe s kombinací více znaků (multiparametrická průtoková cytometrie) [2,4]. Nedílnou součástí algoritmu diagnostiky SBP je nezbytné biptické vyšetření kostní dřevě ve zvyklých lokalitách (trepanobiopsie či sternální punkce) opět s nutností vyšetření imunohistochemií či průtokovou cytometrií k vyloučení přítomnosti klonální plazmocytární populace. Naopak v případě průkazu monoklonálních plazmocytů nález již svědčí pro generalizaci procesu v mnohočetný myelom. Využití multiparametrické průtokové cytometrie či metod molekulární biologie při vyšetření kostní dřevě již náleží specializovaným centřům s dostatečným přístrojovým zázemím a erudovaným personálem.

Tabulka 1

Diagnostická kritéria solitárního kostního plazmocytomu [3,6], platí nutnost splnění všech 4 kritérií

1. Solitární kostní léze s bipticky prokázanou infiltrací klonálními plazmatickými buňkami (imunohistochemie, průtoková cytometrie).
2. Normální cytologické a histologické vyšetření kostní dřevě.
3. Normální nález při celotělovém radiografickém vyšetření skeletu, negativní nález při MRI vyšetření páteře a pánve.
4. Nepřítomnost orgánového postižení „CRAB“, které by souviselo s přítomností lymfoproliferativního onemocnění (CRAB – hyperkalcémie, renální nedostatečnost, anémie, další kostní léze).

Zobrazovací metody

Samotný obraz ložiska SBP při použití zobrazovacích technik je dán lokalitou postižení a výběrem zobrazovací metody. Standardní radiografické vyšetření skeletu nadále zůstává hlavní modalitou k posouzení postižení skeletu v lokalitách dlouhých kostí (humery, femury, žebra) či kostí plochých (lebka), ložisko SBP v těchto lokalitách je v naprosté většině osteolytického charakteru, obvykle s jasným ohraničením oproti zdravé, nepostižené kosti (*obr. 1*) [2,8]. Pouze malá část SBP může vykazovat sklerotický či smíšený charakter léze. Je známo, že konvenční radiografie zachytí léze až při ztrátě 30–50 % trabekulární kosti, což v nynější době činí tuto modalitu méně senzitivní. V případě postižení obratle SBP, radiografické vyšetření páteře není obvykle přínosné, výjimečně může být zachycena osteolytická či smíšená léze obratlového těla, v případě již vzniklé fraktury, je patrna kompresivní fraktura obratlového těla (*obr. 2*). Samotné radiografické vyšetření však nedokáže odlišit „maligní“ kompresi obratle s nádorovou infiltrací od komprese vzniklé např. při osteoporotickém postižení. Stejně tak i radiografické vyšetření pánve vzhledem k častým artefaktům není zcela optimální, proto se pro tuto lokalitu, stejně jako pro oblast páteře, jednoznačně doporučuje vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) [8]. Vyšetření počítačovou tomografií (CT) poskytuje mnohem větší senzitivitu a prostorové zobrazení jednotlivých lokalit skeletu nežli prostá radiografie. Velký přínos představuje zejména při zobrazení páteře, kdy dovoluje posoudit rozsah a míru závažnosti postižení obratlových těl, možné strukturální nestability obratle a v limitované míře i posouzení měkkých tkání, možné míšní či kořenové komprese, a zejména pak extramedulární se propagující nádorových mas (*obr. 3*). U SBP je známo,

že hlavní oblastí postižení obratle je obratlové tělo, kdežto pedikly a výběžky bývají tumorem postiženy vzácně. Velmi často je postižení obratle v CT obraze charakterizováno lézí těla se zúžením kortikální části, jež dává obratli v transverzálních a axiálních sériích charakter obrazu „minimozku“ (*obr. 4*) [2,8]. Nevýhodou CT vyšetření je poměrně vysoká radiační zátěž, omezené zobrazení měkkých tkání a naopak je metodou volby u nemocných s kontraindikací MR vyšetření. Celotělové CT vyšetření se běžně neprovádí, ale s výhodou je fúzně kombinováno se scintigrafickým vyšetřením pozitronovou emisní tomografií s použitím fluoru značené glukózy (^{18}F -FDG-PET/CT). MR vyšetření představuje v současnosti „zlatý standard“ v diagnostice SBP a v rámci algoritmu vyšetření páteře a pánve touto modalitou nesmí být opomenuto, přičemž zcela optimální je provedení celotělového MR vyšetření – ačkoliv pro celotělové MR nejsou zatím jednoznačná data. SBP se obvykle při MR vyšetření jeví jako expanzní nádorový proces s nízkou intenzitou signálu v T1-vážených sekvencích a naopak s vysokou intenzitou signálu v T2-vážených a STIR sekvencích (*obr. 5, 6*) [1,2,8]. Po podání paramagnetické kontrastní látky je obvykle patrné homogenní zesílení signálu. Navíc léze s nálezem obrazu charakteru „minimozku“ je pak patognomická pro SBP a s velkou pravděpodobností lze v případě solitární léze vyloučit metastatické postižení páteře. MR vyšetření je excelentní pro posouzení poměrů v páteřním kanálu a umožňuje velmi detailně zobrazit vztah nádorové tkáně k míše, míšním kořenům, ale rovněž i k měkkým tkáním mediastina a břišní dutiny. Je většinou nezbytné před neurochirurgickým zákrokem či radioterapií. Předností MR vyšetření je navíc i možnost posouzení charakteru signálu kostní dřeně, což je výhodou oproti RTG a CT vyšetření,

jež reflektují úbytek kalcifikované kostní hmoty. Je známo, že MR vyšetření detekuje u 1/3 pacientů s negativní konvenční radiografií další, okultní léze, v případě celotělového CT vyšetření se jedná přibližně o 20 % nemocných [8,9]. Role MR vyšetření pro sledování efektu terapie u SBP není zatím zcela jasná. Je známo, že u mnohočetného myelomu změna signálu kostní dřeně reflektuje průběh a úspěšnost chemoterapie, ačkoliv změna signálu trvá v řádu týdnů až měsíců. V případě SBP, který je léčen dominantně radioterapií, zatím nejsou k dispozici jednoznačná data. Nejnovější zobrazovací metodou, používanou v diagnostice a sledování pacientů s monoklonálními gamapatiemi představuje vyšetření pozitronovou emisní tomografií s použitím fluoru značené glukózy (^{18}F -FDG-PET) často s fúzí s vyšetřením celotělovým CT zobrazením (^{18}F -FDG-PET/CT). Vyšetření se poměrně jistě etablovalo u mnohočetného myelomu – s využitím zejména v případě fokálního postižení či extramedulárních lézí a stejně tak

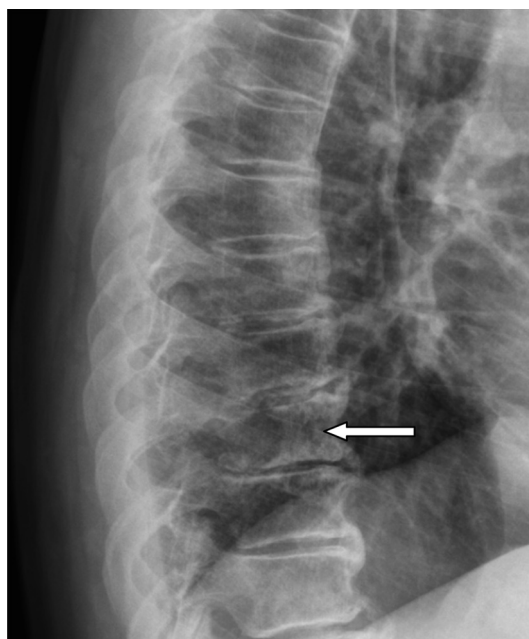
Obr. 1

Osteolytické ložisko plasmocytomu v dolní polovině levého femuru



Obr. 2

Plasmocytomem podmíněná osteolýza Th 8



v případě SBP prokázalo svůj přínos, ačkoliv prací cílených čistě na problematiku SBP je zatím poskrovnu a s omezeným počtem pacientů [8,9,10]. Mezi výhody vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT patří možnost posouzení aktivity/viability nádorového procesu v návaznosti na chirurgickou léčbu s možností posouzení úspěšnosti resekce patologického procesu s možným posouzením nezbytnosti následné radioterapie, dále pak přesné určení ozařované oblasti v případě užití radioterapie jako léčebné modalit či vyloučení multifokálního postižení (obr. 7). Stejně tak ^{18}F -FDG-PET umožňuje posouzení efektivity radioterapie. Avšak i zde se setkáváme s případy falešné aktivity zobrazené danými postoperačními či postradiačními hojivými procesy, nicméně doba nutná k posouzení efektu léčby je zřetelně kratší nežli v případě MR vyšetření [8,11,12]. Proto případná perzi-

stence aktivity v postižených lokalitách po prodělané radioterapii v současnosti neopravňuje k jednoznačné indikaci doplňující chemo/radioterapie [8]. Pro rozhodnutí je vhodnější sledování hladin M-proteinu, případný výskyt nových

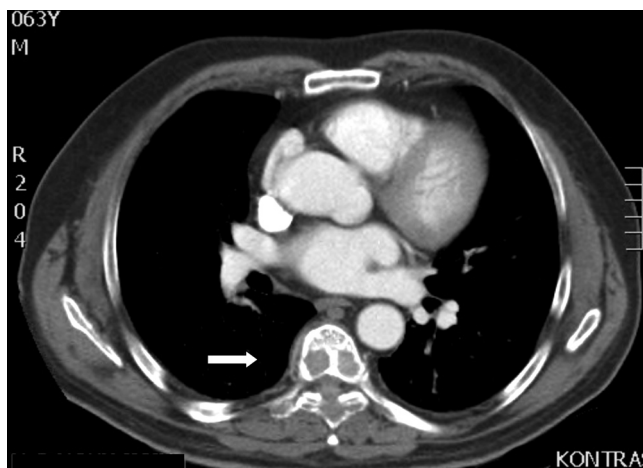
Obr. 3

Ložisko plazmocytomu 6. žebra s extraosseální propagací (CT vyšetření)



Obr. 4

Ložisko plazmocytomu obratlového těla Th 7 s osteolytickým postižením, obraz „minimozku“ (CT vyšetření)



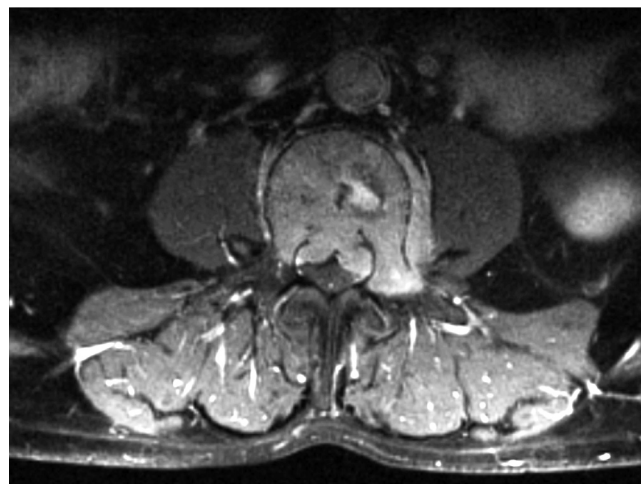
Obr. 5

Ložisko plazmocytomu L3 obratle s dorzální extraosseální propagací a impresí míšních struktur – MR vyšetření, postkontrastní sekvence – T1 vážený obraz s potlačením tuku v sagitální rovině (T1 FS sag.)



Obr. 6

Ložisko plazmocytomu L3 obratle s extraosseální propagací – dorzálně do páteřního kanálu, útlak míšních struktur (MR vyšetření, postkontrastní sekvence – T1 vážený obraz s potlačením tuku v transverzální rovině (T1 FS tra))



lézí skeletu či vyšetření kostní dřeně. Celotělové ^{18}F -FDG-PET/CT rovněž představuje diagnostickou modalitu pro nemocné, u kterých je z rozličných důvodů MR vyšetření kontraindikované (klaustrofobie, kovový implantát či kardiostimulátor). Nespornou nevýhodou ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření je poměrně vysoká cena, radiační zátěž a nižší dostupnost vyšetření, stejně tak bývá občas problematické vyšetření u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků. Scintigrafické vyšetření s pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (metoxyizobutylizonitrid) využívá specifického vychytávání radiofarmaka v mitochondriích viabilních myelomových buněk s možností následné detekce aktivity pomocí scintilační kamery. Vyšetření prokázalo své místo v diagnostice, stratifikaci a sledování efektu terapie u nemocných s mnohočetným myelomem. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI lze využít k detekci aktivní nádorové tkáně ještě před vývinem strukturálních kostních změn a k průběžnému sledování onemocnění [13,14]. Limitací vyšetření je nemožnost detekce lézí menších 10 mm, radiační zátěž a nezbytná, velmi dobrá erudice hodnotícího lékaře. V případě SBP vyšetření $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI představuje spíše doplňkovou metodu a výsledky je nutno brát v kontextu s dalšími parametry (obr. 8).

Obr. 7

^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření – osteolytické ložisko plazmocyтому L3 obratle s akumulací značené glukózy svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně (konverze do černobílého zobrazení, fyziologická akumulace značené glukózy v močovém měchýři)



Prognostické faktory

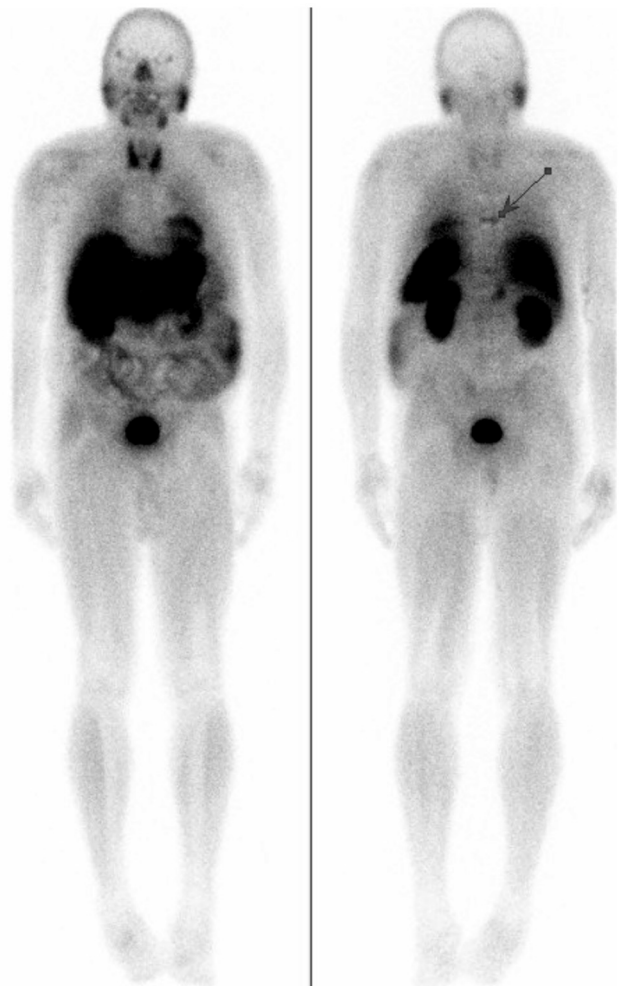
Z univariačních a multivariačních analýz byly identifikovány četné rizikové faktory, mající vliv nejen na přežití nemocných či riziko transformace v mnohočetný myelom, ale i faktory ovlivňující úspěšnost lokální kontroly nádorového procesu. Je známo, že mladší pacienti mají nejen delší naději přežití, ale i menší riziko možné evoluce SBP v mnohočetný myelom nežli starší nemocní. Z charakteristik SBP má negativní prognostický význam postižení axiálního skeletu, léze větší než 5 cm či zvýšená neovaskularizace tumoru. Ze serologických ukazatelů představuje rizikový faktor abnormální poměr sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu, suprese hladin polyklonálních imunoglobulinů či perzistence M-proteinu po proběhlé radioterapii [7,16–19].

Terapie

Chirurgická resekce je jednoznačně indikována v případech strukturální nestability kostěných struktur postižené oblasti či v případech neurologického postižení (zejména komprese míšních struktur), stejně tak lze akceptovat chirurgickou intervenci pro získání histologického materiálu nutného pro

Obr. 8

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafické vyšetření s nálezem ložiskové akumulace v oblasti Th 7 obratle



iniciální diagnózu SBP. Výhodou chirurgické intervence je možnost redukce nádorové masy, v optimálním případě i její kompletní odstranění a v případě strukturální nestability v provedení stabilizačních operací (zejména v oblasti páteře, či preventivnímu hřebování v případě dlouhých kostí). Indikace chirurgického zákroku by měla být pečlivě zvážena a v případě neurologického deficitu rychle indikována, navíc je známo, že operační zákrok časovaný až po proběhlé radioterapii je spojen s menší úspěšností a četnějšími komplikacemi [2,4] (obr. 9).

Dominantní léčebnou modalitou SBP je radioterapie, která vede v naprosté většině případů k dosažení lokální kontroly procesu. V případě lézí pod 5 cm je doporučována celková dávka 40 Gy ve 20 frakcích s bezpečnostním lemem 2 cm, v případě postižení obratle by měly být do ozařovacího pole zahrnuty sousedící obratle. V případě tumorů větších než 5 cm je doporučována ložisková dávka 50 Gy v 25 frakcích. Radioterapie by měla následovat i po proběhlé chirurgické intervenci i přes zdánlivou kompletní extirpaci tumoru. Možnou limitací úspěšnosti radioterapie je velikost nádorové masy a předchozí proběhlá chirurgická intervence s užitím implantátů, jenž mohou být překážkou v ozařova-

cím poli. Nádorové tkáně nacházející se v tomto „stínu“ pak nemusejí absorbovat plnou plánovanou dávku radioterapie [2,20–23].

Chemoterapie či adjuvantní chemoterapie není u SBP v primární terapii indikována, ač některé studie poukazují na benefit větší lokální kontroly a oddálení progresu do mnohočetného myelomu. Adjuvantní chemoterapie je indikována u nemocných se selháním radioterapie či kombinované chirurgické a radiační terapie, při známkách progresu SBP do mnohočetného myelomu a měla by být rovněž zvážena u nemocných s extenzivním postižením (nádorová masa nad 5 cm). Chemoterapeutická schémata jsou identická s léčbou mnohočetného myelomu [2,23].

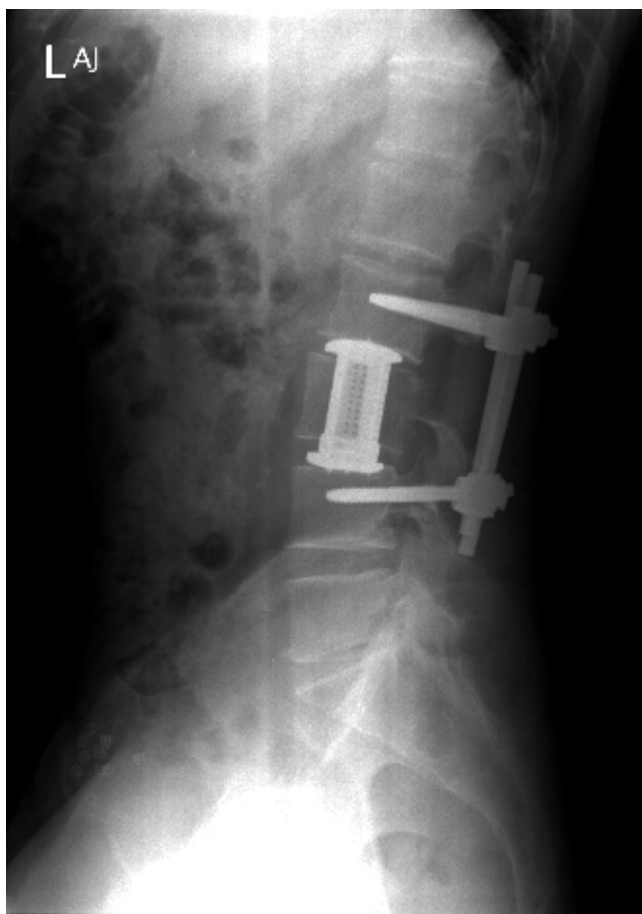
Závěr

Solitární kostní plazmocytom představuje poměrně vzácné onemocnění, avšak vzhledem ke své závažnosti by měl zůstat v širším povědomí nejen hematologů a osteologů, ale i ortopedů a neurochirurgů. Využití moderních laboratorních zobrazovacích metod v diagnostice a úzká mezioborová spolupráce odborníků je nezbytná.

S podporou grantu NT 12451.

Obr. 9

Chirurgické řešení plazmocytomu L3 obratle – somatektomie L3 s implantací ALIF Synex, transpedikulární fixace L2-4



Literatura

1. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037–2044.
2. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124:717–726.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3–9.
4. Bačovský J. Solitární plazmocytom. *Interní Med* 2005;10:444–446.
5. Dorez GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004. *Br J Haematol* 2008;144:86–94.
6. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757.
7. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, Gertz MA, Therneau TM, Melton LJ, Dispenzieri A, Katzmann JA. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979–1983.
8. Chargari C, Vennarini S, Servois V, Bonardel G, Lahutte M, Fourquet A, Bouscary D, Kirova YM. Place of modern imaging modalities for solitary plasmacytoma: Toward improved primary staging and treatment monitoring. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:150–158.
9. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castelluci P, Geatti O et al. A prospective comparison of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:50–55.
10. Adam Z, Bolcak K, Stanicek J, Buchler T, Pour L, Krejci M, Prasek J, Neubauer J, Vorlicek J, Hajek R. Fluorodeoxyglucose positron tomography in multiple myeloma, solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Neoplasma* 2007;54:536–540.
11. Schirrmester H, Buck AK, Bergmann L, Reske SN, Bommer M. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:841–845.
12. Salaun P-Y, Gastinne T, Frampas E, Bodet-Milin C, Moreau P, Bodéré-Kraeber F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica* 2008;93:1269–1271.
13. Balleari E, Villa G, Garré S et al. Technetium-99m-sestaMIBI scintigraphy in multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. *Haematologica* 2001;86:78–84.
14. Pinto AM, Califano C, Di Gennaro F, De Renzo A, Catalano L, Pace L. Technetium-99m sestamibi scintigraphy in monitoring patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2000;85:1000–1001.

15. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2006;6:118.
16. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol* 2012;87:647–651.
17. Ramsingh G, Mehan P, Morgensztern D, Luo J, Vij R. Prognostic factors influencing survival in solitary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2009;145:533–550.
18. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 2002;94:1532–1537.
19. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003;101:1715–1717.
20. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006;64:210–217.
21. Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41:1063–1067.
22. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:113–120.
23. Kumar S. Solitary plasmacytoma: is radiation therapy sufficient? *Am J Hematol* 2008;83:695–696.

Príspevok biologickej liečby osteoporózy pri reumatoidnej artritíde

J. ROVENSKÝ^{1,2}, P. MASARYK¹

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

²Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM Trnava

SÚHRN

Rovenský J., Masaryk P.: **Príspevok biologickej liečby osteoporózy pri reumatoidnej artritíde**

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať obdobia remisie. Celkovo je však priebeh progresívny a často vedie k invalidite. Ochorenie taktiež skracuje život až o desať rokov. Reumatoidná artritída je heterogénne ochorenie, má rozdielnu aktivitu choroby, ako aj rozdielnu rýchlosť rozvoja štrukturálnych zmien. Pritom býva diferencované vnímanie subjektívnych ťažkostí a vplyvu disability na kvalitu života. Cieľom liečby je dosiahnutie remisie, liečba však musí byť včasná, agresívna. V terapii sú k dispozícii lepšie liečebné prostriedky okrem tradičných DMARDs, je to hlavne biologická terapia. Pričom treba brať do úvahy aj kontinuálne monitorovanie a bezpečnosť liečby pri RA. Problémom pri komplexnej liečbe RA je aj osteoporóza spojená s deštrukciou kostí, ktorá je kľúčovým príznakom RA sprevádzaným zvýšenou aktivitou osteoklastov, ktorá sa podieľa na lokálnych a systémových abnormalitách v remodelácii kostí, ako sú kostné erózie, juxtaartikulárna osteopénia a systémová osteoporóza. Objav systému RANK/RANKL/OPG priniesol nový pohľad na mechanizmus vzniku erózií pri RA. Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá sa s vysokou špecificitou a afinitou viaže na RANKL a inhibuje funkcie a prežívanie osteoklastov, a tým redukuje resorpciu kosti. Výsledky štúdie 2. fázy potvrdili, že k MTX pridaná liečba denosumabom 2x ročne v porovnaní s placebom inhibuje štrukturálne poškodenie, zlepšuje BMD a znižuje kostný obrat u pacientov s RA, a to bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, klinický obraz, bazálna liečba, biologická terapia, osteoporóza

SUMMARY

Rovenský J., Masaryk P.: **Role of biological therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) is a frequent, severe inflammatory joint disease affecting all age groups, with the peak incidence in young people and premenopausal women. The causes of the disease are multifactorial, including certain genetic predispositions. It is characterized by chronic inflammation initiated and maintained by autoimmune mechanisms. The course of RA is rather variable. Acute exacerbations may alternate with periods of remission. Generally, however, the course is progressive, frequently leading to disability. The disease may shorten life by tens of years. Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease, with varied disease activity as well as varied pace of the development of structural changes. At the same time, perception of subjective complaints and the impact of disability on the quality of life is also varied. Therapy, aimed at achieving remission, must be timely and aggressive. Apart from traditional DMARDs, better treatment modalities are available, such as biological therapy. Continuous monitoring and safety of RA therapy must be taken into consideration. Comprehensive treatment of RA is complicated by osteoporosis associated with bone destruction, the key sign of RA accompanied by increased osteoclast activity, contributing to local and systemic abnormalities in bone remodeling, such as bone erosion, juxtaarticular osteopenia and systemic osteoporosis. The discovery of the RANK/RANKL/OPG system has brought a new perspective on the mechanism of erosion development in RA. Denosumab is a fully human monoclonal antibody against RANKL, with high specificity and affinity binding to RANKL and inhibiting osteoclast function and survival and thus reducing bone resorption. Results of a phase II study confirmed that denosumab therapy added to MTX twice a year, when compared to placebo, inhibits structural damage, improves BMD and decreases bone turnover in RA patients, without an increase in the incidence of adverse effects.

Keywords: rheumatoid arthritis, clinical picture, basic treatment, biological therapy, osteoporosis

Osteologický bulletin 2012;17(4):143–149

Adresa: prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany, Slovenská republika, e-mail: jozef.rovensky@nurch.sk

Došlo do redakcie: 15. 10. 2012

Přijato k tisku: 10. 12. 2012

Úvod

Definícia

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny, vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Pribeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Ochorenie má celkovo progresívny priebeh a často vedie k invalidite. Taktiež skracaje život až o desať rokov.

Klinické prejavy

Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šľachách. Chronická synovitída vedie ku vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Rozličné mimokĺbové príznaky vznikajú ako následok serozitídy, vzniknutých reumatoidných uzlov alebo vaskulitídy, ktoré môžu byť veľmi závažné. Približne u dvoch tretín chorých s RA sa v sére zistia reumatoidné faktory.

Etiopatogenéza

Príčina vzniku RA nie je doteraz známa. Predpokladá sa, že ide o ochorenie, ktoré u geneticky predisponovaných jedincov spúšťa určitý mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordancie vývoja u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje okolo 30 % oproti 5 % u dvojvaječných dvojčiat. Ide o polygénne podmienené ochorenie, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na komplex HLA: podiel HLA-génov sa odhaduje na 40–50 %. RA je asociovaná s antigénom HLA-DR4. Hlavná biologická úloha HLA-molekúl spočíva v prezentácii peptidov pochádzajúcich z bielkovinových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény následne rozpoznávajú T-lymfocyty, ktoré

sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď. Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe. Predpokladá sa, že celý autoimunitný proces spúšťa infekcia.

Patologická anatómia

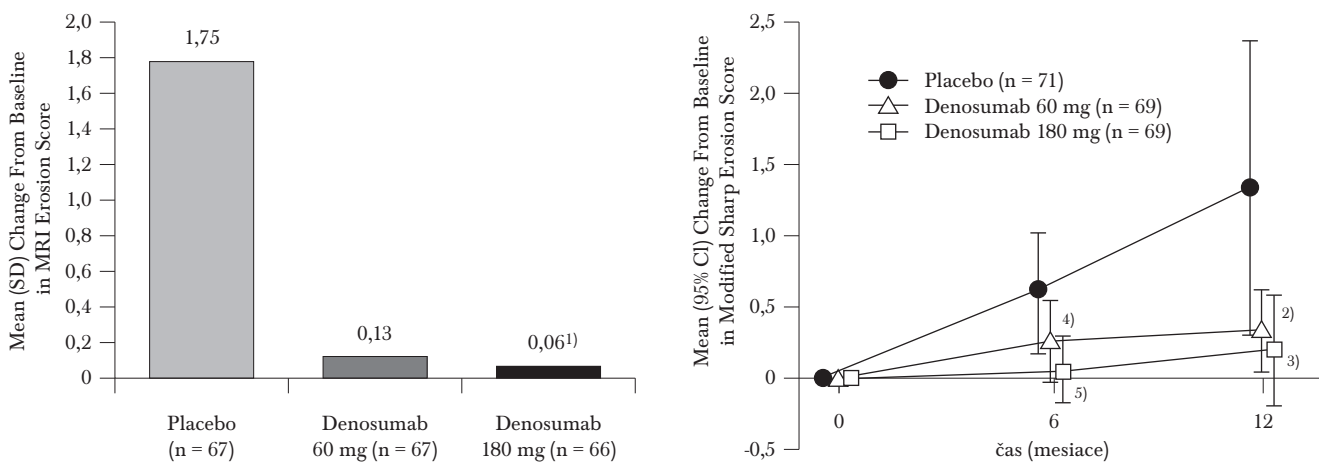
Pri RA prebieha zápalový proces v tkanive synoviálnej membrány, ktorá má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupky v synoviálnych kĺboch. Pri zápalovom procese býva postihnutá i synoviálna membrána šľachových puzdier, kĺbových recesov a búr. Kĺbová chrupka je postupne ničená, pretože pri zápale sa naruší jej výživa a drenáž kĺbovej dutiny. V mieste synoviochondrálneho spojenia sa vytvorí tkanivo (*pannus*), ktoré sa začne rozširovať na kĺbovú chrupku a postupne ju nahrádzať, najskôr po jej obvod.

Zápal pri reumatoidnej artritíde (RA) produkuje lokálne aj systémové poškodenia zahrňujúce erózie kĺbov, subchondrálne kostné erózie, periartikulárnu a systémovú osteoporózu, ktoré odrážajú nerovnováhu medzi mediátormi kostnej resorpcie a kostnej formácie a následne zvyšujú riziko zlomenín. Resorpcia kosti u RA je spôsobená RANK ligandom, ktorého nadprodukcia zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji štrukturálnych poškodení kĺbov. Cirkulujúce prekuzory osteoklastov migrujú do zapáleného synovia a subchondrálnej kosti, kde sú exponované neobsadeným RANKL a následne po jeho väzbe na receptor sa môžu stať aktívnymi osteoklastmi. Súčasne T-lymfocyty a tiež synoviálne bunky v zapálených kĺboch tvoria solubilný a membránovo-viazaný RANKL, a tým podporujú osteoklastogénu a kostnú resorpciu [1].

Klinický obraz a diagnostika RA

RA sa začína v zimných mesiacoch až dva razy častejšie ako v lete, rovnako dva razy častejšie vzniká exacerbácia RA od marca do apríla v porovnaní s letom. Začiatok ochorenia býva najčastejšie plazivý (50–70 %), menej často

Graf 1
Vplyv denosumabu na eróziu kosti u pacientov s RA



¹) $P = 0,007$ vs. placebo; ²) $P = 0,012$ vs. placebo; ³) $P = 0,007$ vs. placebo; ⁴) $P = 0,277$; ⁵) $P = 0,019$
Adapted from Cohen SB et al. Arthritis Rheum 2008;58(5):1299–1309

akútny (15 %), asi 20 % chorých má začiatok subakútny. Medzi menej časté typy začiatku RA patrí Stillova choroba v dospelosti. Táto forma prevažne postihuje ženy a začína hlavne v tretej alebo štvrtjej dekáde. Pacienti majú negatívne reumatoidné faktory a antinukleárne protilátky. Všetci majú teploty a kožnú vyrážku, ktorá sa skladá z drobných makúl lososovitej farby. Často býva postihnutá krčná chrbtica (strata pohyblivosti). Môže sa vyskytovať perikarditída, pleurálne výpotky a závažná bolesť brucha (mezenterická adenitída). Pri retrospektívnej dlhodobej štúdií týchto pacientov sa zistilo, že väčšina z nich má polycyklický typ, charakterizovaný exacerbáciami a remisiami. Kĺbové ochorenie môže, alebo nemusí byť prítomné. Najčastejšie ide o stratu pohyblivosti v zápästí až ankylozu tohto kĺbu. Palindromický začiatok pripomína dnu. Postihnutý býva jeden kĺb, ktorý náhle opuchne a je silne bolestivý, niekedy sčervenený, celá epizóda trvá niekoľko hodín. Palindromický typ začiatku spravidla nemožno nijako odlišiť od iných, často časovo ohraničených kĺbových afekcií.

Subjektívne príznaky RA

Začiatkové príznaky môžu byť kĺbové alebo systémové. Medzi kĺbové príznaky sa zaraďuje predovšetkým bolesť kĺbov. Býva rôznej intenzity a výrazne horšia ráno. Lokalizuje sa na kĺby, niekedy vyžaruje i do tkanív a svalov okolo kĺbov. Spravidla má pokojný charakter. Druhým dôležitým príznakom je ranná stuhnutosť. Spôsobuje ju nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku. Niekedy môže predchádzať i vznik kĺbovej bolesti. Trvá spravidla dlhšie ako jednu hodinu, čím sa líši od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá býva krátkodobá. Medzi systémové príznaky sa zaraďuje celkový pocit ochorenia, únava, slabosť, subfebrílie, úbytok hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti majú niekedy aj príznaky úzkosti a depresie. V predchorobí sa často nachádza údaj o psychologickú traume, jej význam pre vznik choroby sa však ťažko definuje. Systémové príznaky môžu predchádzať kĺbovým príznakom, vyskytovať sa súčasne s nimi, alebo nastúpiť po nich.

Objektívne príznaky RA

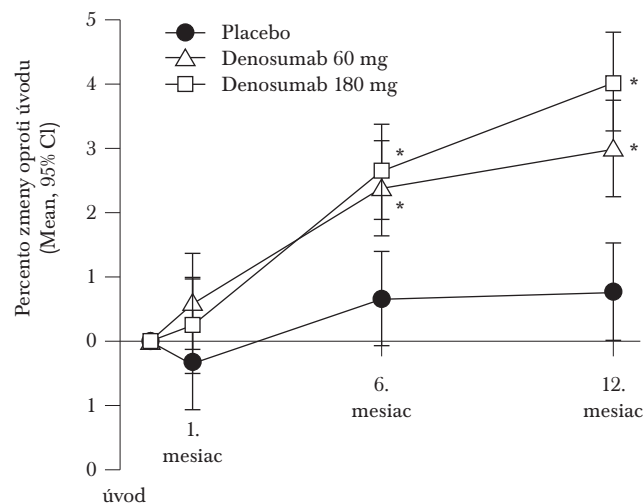
Pri včasnej RA sú najčastejšie postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP), potom proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) a zápästie (RC). Veľké kĺby sú spravidla postihnuté až po malých kĺboch. Niekedy sa však RA naopak začína na veľkých kĺboch (napr. u starších ľudí). Pre postihnutie kĺbov pri RA je typická symetrická artritída. Základným klinickým prejavom zápalu kĺbu je kĺbový opuch a palpačná bolestivosť kĺbu. Nad kĺbom môže byť teplejšia koža, ale erytém nepatrí do klinického obrazu RA (pri jeho prítomnosti sa myslí skôr na dnu alebo septickú artritídu). Opuch kĺbov môže byť intraartikulárny alebo periartikulárny. Pri intraartikulárnej lokalizácii sa môže zistiť výpotok. Kĺbové deštrukcie možno určovať buď klinicky, alebo röntgenologicky. Pri klinickom vyšetrení deštrukcií sa zisťuje zníženie rozsahu pohybu, strata ušľachtilej kĺbovej kresby, instabilita, sublúxácia, narušenie kĺbovej osi a vznik deformácií.

Postihnutie jednotlivých kĺbov pri RA

Polyartritída býva spravidla symetrická. Preferenčne väč-

šinou postihuje malé kĺby, postihnutie veľkých kĺbov znamená závažnejší priebeh ochorenia. Najčastejšie postihnuté kĺby sú proximálny interfalangeálny (PIP), metakarpofalangeálny (MCP), radiokarpálny (RC), kolená, členky, ale môže to byť ktorýkoľvek kĺb v tele.

Graf 2
Zmeny BMD v driekovej chrbtici počas 12 mesiacov

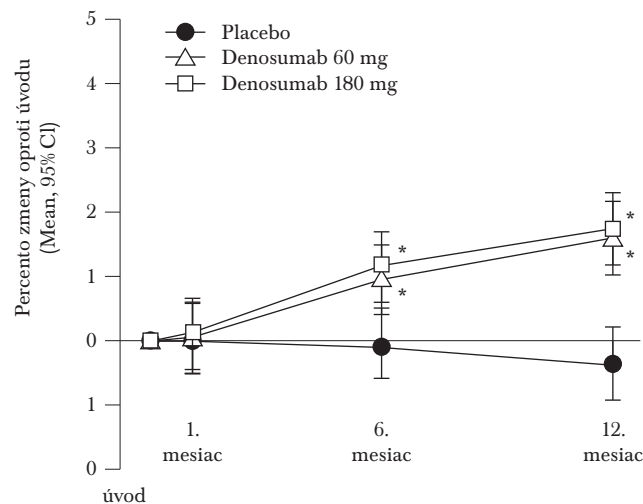


* $P \leq 0,001$ vs. placebo.

P values are based on a repeated-measures model adjusting for treatment, baseline use of steroids, previous use of biologics, and baseline BMD value.

Dore RK et al. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Graf 3
Zmeny BMD v celkovej oblasti proximálneho femuru počas 12 mesiacov



* $P \leq 0,001$ vs. placebo.

P values are based on a repeated-measures model adjusting for treatment, baseline use of steroids, previous use of biologics, and baseline BMD value.

Dore RK et al. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Mimokĺbové postihnutie pri RA

RA je systémové ochorenie, ktoré môže mať jednak výrazné systémové prejavy, ako sú teploty, nevoľnosť a úbytok hmotnosti; jednak môže postihovať mnohé iné orgány a systémy, pričom klinicky najzávažnejšie sú: vaskulitída, amyloidóza a pľúcna fibróza (tabuľka 1). Laboratórne prejavy, ktoré sú často prítomné pri systémovom ochorení, sú: anémia, zvýšené reaktanty akútnej fázy, trombocytóza a zvýšené hodnoty pečeneových testov. V niektorých štú-

diách zistili mimokĺbové postihnutie častejšie pri prítomnosti antigénov HLA-DR-1 a HLA-DR-4.

Liečba RA

Hlavné ciele liečby RA sú:

- navodiť remisiu ochorenia,
- ak nie je možné navodiť remisiu, je potrebné dosiahnuť aspoň nízku aktivitu ochorenia, potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu, uchovať funkciu, zlepšiť kvalitu života, zachovať práceschopnosť, potlačiť röntgenovú deštrukciu kĺbov.

Tabuľka 1
Mimokĺbové prejavy RA

- Reumatoidné uzly
- Očné prejavy
- Pľúcne prejavy
- Kardiálne prejavy
- Neurologické prejavy
- Hematologické prejavy
- Hepatálne prejavy
- Vaskulitída
- Amyloidóza

Tabuľka 2
DMARDs

- Metotrexát
- Leflunomid
- Antimalariká
- Soli zlata (injekčné, perorálne)
- Sulfasalazín
- Cyklosporín
- Penicilamín (zriedkavo)
- Azatioprín (zriedkavo)
- Cyklofosfamid (zriedkavo)

Nemedikamentózna liečba RA

Vzdelávanie pacienta sa dnes vo svete pokladá za kľúčové, ale u nás sa podceňuje a niekedy je nedostatočné. Pacientovi je treba vysvetliť podstatu choroby, jej priebeh, prognózu, spôsob medikamentózneho liečby, možné nežiaduce účinky, nevyhnutnosť režimových opatrení, rehabilitácie, monitorovania bezpečnosti liečby a spolupráce s inými odborníkmi.

Režimové opatrenia – pokoj na posteli a rehabilitácia

Celotelový pokoj sa používa len u pacientov vysoko aktívnych, hlavne so systémovými extraartikulárnymi prejavmi. Od začiatku ochorenia sa kladie vysoký dôraz na rehabilitáciu. Jej cieľom je hlavne prevencia kontraktúr a udržanie pohybov kĺbov. Na zmiernenie bolesti v akútnych stavoch je vhodné dlahovanie.

V súčasnosti sa **fyzikálna liečba** pokladá za pomocnú, pričom dôležitejšie je farmakoterapeutické zvládnutie zápalu. Uplatňuje sa tzv. kryoterapia. Tepelné procedúry (napr. parafín) sa aplikujú pri úplne neaktívnych kĺboch, pri prítomnosti sekundárnych osteoartrotických zmien. Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroterapie, ako je ionoforéza, galvanizácia, interferenčné prúdy, ultrazvukové metódy, magnetoterapia a najnovšie terapia laserom. Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

Medikamentózna liečba RA

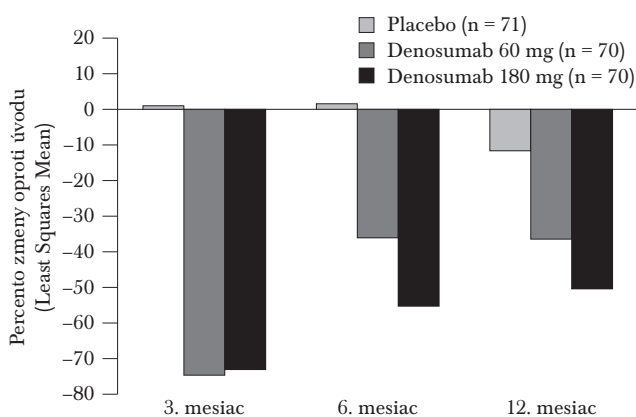
Nesteroidové antireumatiká (NSA) sa podávajú spravidla ako liek v kombinácii s inými liekmi v celom priebehu aktívnej fázy RA. Treba si uvedomiť, že ide o symptomatickú liečbu, ktorá síce prináša úľavu od bolesti, zmenšenie stuhnutosti a sekundárne i lepšiu funkciu, ale principiálne neovplyvňuje základné ochorenie, t. j. nepotlačí reaktanty akútnej fázy, ani nespomalí rtg progresiu. O tom, či je NSA účinné, alebo nie, resp. či sa má zmeniť za iné, sa rozhodne po 2–3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky.

Lieky modifikujúce chorobu sa v angličtine nazývajú *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs. Od r. 1980 týchto liekov podstatne pribudlo a rozšírili sa i terapeutické možnosti (tabuľka 2). Dôležité je, že niektoré lieky (metotrexát, sulfasalazín) majú oveľa rýchlejší nástup účinku (väčšinou 3–6 týždňov) ako niektoré iné (soli zlata, antimalariká, penicilamín), čo do značnej miery ovplyvnilo výber lieku a stratégiu iniciálnej liečby.

Biologická liečba RA

Biochemická charakteristika cytokínov bola zistená v roku 1970. Naklonovaná bola cDNA pre Interferon alfa, beta

Graf 4
Zmeny v sérovom CTx-1



Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309

a gama, pre IL-6, TNF alfa a lymfotoxín. Čoskoro sa ukázalo, že tieto cytokíny sú trvalo exprimované v synoviálnej membráne pacientov s RA. Študovali sa komplexné vzťahy celej cytokínovej kaskády a nakoniec bol identifikovaný rozhodujúci cytokín – TNF alfa. Pokiaľ sa neutralizuje aktivita tohto cytokínu, môže sa potlačiť aktivita RA. Dostupné preparáty sú uvedené v tabuľke 3.

Glukokortikoidy sú veľmi rýchle a intenzívne protizápalovo pôsobiace lieky. Pri ich podávaní rýchle ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Klinický účinok sa v kontrolovaných štúdiách prejavuje na začiatku ochorenia, po určitom čase sa však stráca. Preto sa malé dávky steroidov aplikovali len v zmysle premostujúcej liečby, do nástupu účinku napr. DMARDs. Intravenózna pulzná liečba sa podáva pri RA zriedkavo a je rezervovaná hlavne pre pacientov so závažnými extraartikulárnymi prejavmi. Podstatne častejšie sú aplikované kortikoidy priamo intraartikulárne. Nežiaducim účinkom liečby však môže byť aj osteoporóza.

Osteoporóza pri RA

Deštrukcia kosti je kľúčovým príznakom RA sprevádzaným zvýšenou aktivitou osteoklastov, ktorá sa podieľa na lokálnych a systémových abnormalitách v remodelácii kosti, ako sú kostné erózie, juxtaartikulárna osteopénia a systémová osteoporóza [2]. Strata kosti u RA je výsledkom poškodennej kostnej homeostázy v prospech resorpcie kosti. Objav systému RANK/RANKL/OPG priniesol nový pohľad na mechanizmus vzniku erózií u RA. Osteoklastogenéza a kostný obrat sú regulované tvorbou RANKL a súčasne aj pomerom RANKL ku OPG, ktorý bol skúmaný v artritických tkanivách. Štúdie preukázali prítomnosť RANKL mRNA v synoviu pacientov s RA. RANKL ako kľúčový mediátor pre tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov bol zistený v synoviálnych fibroblastoch ako aj aktivovaných T lymfocytoch [1].

Synoviálne zápalové tkanivo pozostáva z fibroblastov, monocytov a makrofágov, T a B lymfocytov. Zápalové sy-

novium tvorí ohromné množstvo pro-zápalových cytokínov (TNF- α , IL-1, 6, 11, 17, PGE2), ktoré zvyšujú tvorbu RANKL v stromálnych bunkách, alebo znižujú expresiu OPG, a tým sa narušuje rovnováha v prospech osteoklastogenézy a kostnej resorpcie. RANKL sa viaže na receptor RANK na povrchu monocytov a indukuje tvorbu a vyzrievanie osteoklastov na zrelé osteoklasty, ktoré tvoria resorpčné lakúny a poškodzujú mineralizovanú chrupku a kortikálnu kosť. Neminerilizovaná chrupka na povrchu kĺbu nie je poškodzovaná osteoklastami [3].

Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá sa s vysokou špecificitou a afinitou viaže na RANKL a inhibuje tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov, a tým redukuje resorpciu kosti [4].

Vplyv denosumabu na zníženie progresie štrukturálnych zmien – erózií u pacientov s RA, ktorí boli liečení metotrexátom bol skúmaný v 2. fáze klinického skúšania [2,3].

Táto štúdia je prvou veľkou multicentrickou štúdiou u RA, ktorá mala ako primárny cieľ MRI skóre erózií, pretože MRI zachycuje progresiu erózií s vyššou senzitivitou a tiež je viacej senzitívnou metódou na posudzovanie štrukturálnych zmien v kĺboch, a to najmä u skorých foriem RA [5].

Štúdia 2. fázy bola multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, placebo kontrolovaná v trvaní 12 mesiacov. Obsahovala 3 skupiny: denosumab 60 mg (n = 71), denosumab 180 mg (n = 72) a placebo (n = 76), ktoré boli podávané každých 6 mesiacov. Všetci pacienti užívali denné dávky kalcia 500–1 000 mg a vitamínu D 400–800 IU [6].

Inklúzne kritériá boli: prítomnosť RA \geq 24 týždňov, stabilná dávka MTX 7,5–25 mg/týždeň počas \geq 8 týždňov a \geq 6 opuchnutých kĺbov. Prítomnosť buď erózívnej formy (\geq 3 erózie na RTG rúk a nôh) alebo hodnota CRP \geq 2 mg/dl a súčasne prítomnosť protilátky anti-cyklického citrulinátového peptidu.

Kľúčové exklúzne kritériá bola dávka glukokortikoidov \geq 15 mg/deň (prednisonu, ev. jeho ekvivalentu), plánovaný chirurgický výkon alebo endoprotéza na rukách, zápästí a nohách, gravidita, biologická liečba (etanercept, infliximab), alebo užívanie leflunomidu 8 týždňov pred randomi-

Tabuľka 3
Súčasná biologická liečba

Názov	Opis
Adalimumab	plne ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Etanercept	fúzičný proteín obsahujúci 2 reťazce rekombinantného p75 TNF alfa receptora, viazaný na Fc segment ľudského IgG1
Infliximab (cA2)	chimerická myšia/ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Golimumab	ľudská monoklonálna protilátka IgG proti TNF alfa
Certolizumab	Fab fragment rekombinantnej humanizovanej protilátky proti TNF konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG)
Tocilizumab	humanizovaná monoklonálna protilátka IgG proti receptoru pre interleukín 6 (IL-6)
Rituximab	chimerická myšia/ľudská monoklonová protilátka – proti B lymfocytom
Abatacept	fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) s modifikovaným Fc fragmentom ľudského IgG
Anakinra	receptorový antagonista ľudského IL-1 produkovaný v bunkách <i>E. coli</i> technológiou rekombinantnej DNA

záciou. Bola povolená biologická liečba ukončená ≥ 8 týždňov pred randomizáciou a tiež ako záchranná liečba počas štúdie.

Primárnym cieľom bola zmena skóre erózií na MRI v 6. mesiaci a sekundárnymi cieľmi bola zmena v celkovom mo-

difikovanom Sharp skóre pre erózie a BMD v 12. mesiaci. Demografické charakteristiky popisuje *tabuľka 4*.

Účinnosť: Zmeny v MRI skóre erózií – Zmena v 6. mesiaci bola oproti úvodu nižšia v denosumabovej skupine vs placebo. Priemerná zmena bola 1,75 (medián 0,25) v place-

Tabuľka 4
Základné charakteristiky pacientov

Charakteristiky	Placebo n = 78	Denosumab 60 mg n = 73	Denosumab 180 mg n = 76
Ženy, %	79	70	70
Priemerný (SD) vek, roky	57,0 (11,1)	57,3 (11,4)	58,0 (11,0)
Priemerné (SD) trvanie ochorenia, roky	9,7 (8,1)	10,5 (7,2)	12,9 (11,3)
Pozitivita reumatoidného faktora, %	78	75	79
Použitie kortikoidov, %	36	37	38
Predošlé alebo súčasné užívanie BP, %	27	18	20

Dáta zahrňujú všetkých randomizovaných pacientov.

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309

Tabuľka 5
Sumár nežiaducich účinkov počas 12 mesiacov

	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Všetky nežiaduce účinky	67 (89)	60 (85)	56 (78)
Závažné nežiaduce účinky	7 (9)	3 (4)	6 (8)
Infekcie vyžadujúce hospitalizáciu	1 (1)	1 (1)	2 (3)
Neoplazmy	2 (3)	1 (1)	1 (1)
Úmrtia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NÚ vedúce k prerušeniu liečby	1 (1)	0 (0)	1 (1)

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309.

Tabuľka 6
Nežiaduce účinky vyskytujúce sa v počte ≥ 10 %

Udalosť	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Vzplanutie RA	25 (33)	21 (30)	21 (29)
Infekcie horných ciest dýchacích	6 (8)	11 (15)	9 (13)
Sinusitída	8 (11)	4 (6)	8 (11)
Nazofaryngitída	9 (12)	5 (7)	5 (7)
Chríпка*	0 (0)	2 (3)	7 (10)

*Self-reported; no case definition was used.

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309.

bovej skupine; 0,13 (medián 0,00) u denosumabu 60 mg a 0,06 (medián 0,00) u denosumabu 180 mg. Rozdiel medzi placebovou skupinou a skupinou s denosumabom 180 mg bol štatisticky signifikantný ($P = 0,007$), štatisticky nesignifikantná zmena bola v skupine s denosumabom 60 mg ($P = 0,118$). Percento pacientov, ktorí mali stabilné alebo znížené MRI skóre pre placebo, denosumab 60 mg a denosumab 180 mg bolo 39 %, 51 % a 64 %.

Rádiologická progresia: modifikované Sharp skóre pre erózie bolo zvýšené u placeba. Oproti úvodu bolo priemerné zvýšenie Sharp skóre pre erózie v 6. mesiaci u placeba, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg nasledovné: 0,59; 0,25 ($P = 0,277$); 0,05 ($P = 0,019$) a 1,34; 0,33 ($P = 0,012$); 0,19 ($P = 0,007$) v 12. mesiaci (graf 1).

Zmeny v markeroch a BMD: Liečba denosumabom spôsobila pretrvávajúci pokles markerov kostného obratu (sérového CTX a PINP) v 3., 6. a 12. mesiaci. V 12. mesiaci bolo zaznamenané nasledujúce priemerné percento zmeny u placebo, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg: pre lumbálnu chrbticu 0,9 %; 3,0 %; 4,0 %; pre celkovú oblasť proximálneho femuru – 0,3 %; 1,6 %; 1,7 %; pre trochanter: – 0,3 %; 2,0 %; 2,1 %; pre krčok femuru – 0,5 %; 1,3 %; 1,6 %. V porovnaní s placebom bol u oboch denosumabových dávok pozorovaný pozitívny efekt na BMD v 12. mesiaci ($P < 0,05$) (graf 2, 3, 4).

Nežiaduce účinky: Výskyt NÚ bol porovnateľný vo všetkých troch skupinách. Najčastejšie NÚ počas 12 mesiacov štúdie boli vzplanutie RA, infekty horných ciest dýchacích a sinusitídy. Nebol zaznamenaný závažný nežiaduci účinok a incidencia novotvarov bola porovnateľná vo všetkých troch skupinách (tabuľka 5, 6).

V horeuvedenej multicentrickej, randomizovanej, dvojitozaslepanej placebom kontrolovanej štúdií podávanie denosumabu 60 alebo 180 mg 2-krát ročne inhibovalo progresiu kostných erózií u pacientov s aktívnou eróziívnou RA, ktorí boli liečení metotrexátom. Antierozívny efekt po 6 mesiacoch (meraný skóre erózií na MRI a modifikovaným skóre erózií podľa Sharpa) bol oproti placebu väčší u skupiny s dávkou denosumabu 180 mg. Redukcia štrukturálneho poškodenia v skupine s dávkou denosumabu 60 mg bola v 12. mesiaci väčšia oproti placebu (merané celkovým modifikovaným Sharp skóre a modifikovaným skóre erózií podľa Sharpa). Konzistentne s predklinickými dátami denosumab nemal vplyv na aktivitu reumatoidnej artritídy hodnotenú ACR, DAS 28 a prítomnosťou vzplanutí RA [6].

Zápalové zmeny u RA spôsobujú erózie kostí ale aj mäkkých tkanív v kĺboch. Kostná resorpcia je regulovaná RANKL, ktorý je esenciálny pre tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov. Naviazaním RANKL na jeho receptor RANK sa spúšťa osteoklastogenéza. Lokálne mikroprostredie v zapálenom kĺbe pri RA podporuje rozvoj osteoklastogenézy, a to jednak zvýšenou produkciou RANKL v mieste kostných erózií a tiež súčasným znížením tvorby OPG, ktorý je prirodzeným inhibítorom RANKL. Pacienti s aktívnou RA majú vyššie hladiny RANKL v porovnaní so zdravými jednotlivcami, alebo pacientmi s inaktívnou RA a pomer medzi hladinou RANKL a OPG koreluje s rozsahom erózií kostí. Efektívna inhibícia biologickej aktivity RANKL u RA môže obmedziť proces fokálnej erózie kosti [1].

Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou špecificitou a senzitivitou viaže na

RANKL, čo má za následok zníženie osteoklastogenézy. Denosumab predstavuje novú liečebnú možnosť, ktorá ochraňuje pred deštruktívnym vplyvom ochorenia, ale s chýbajúcim účinkom na zápalovú zložku. Denosumab nemal vplyv na zúženie kĺbovej štrbiny, čo mohlo byť vplyvom mechanizmu účinku alebo vplyvom fixných dávok denosumabu používaných v štúdií. V oboch skupinách s denosumabom bola v 3. mesiaci pozorovaná supresia pomeru CTX-II/kreatinín, ktorá indikuje potenciál denosumabu na redukcii erózií chrupky, táto supresia však nepretrvávala v 6. a 12. mesiaci, z čoho sa predpokladalo, že dávky denosumabu neboli dostatočné na redukcii poškodení chrupky počas obdobia 6 mesiacov [6].

Bolo pozorované signifikantné zvýšenie BMD v oblasti drierkovej chrbtice, bedra, krčka femuru a trochantera u pacientov liečených denosumabom, ktoré ale nebolo také významné ako v štúdiách s PMO. Je niekoľko možných vysvetlení: jednak populácia štúdie bola rôznorodá, jednak RA je rizikovým faktorom pre vznik osteopénie a osteoporózy, tiež inklúzne kritériá nepožadovali prítomnosť nízkej BMD pri začatí štúdie a mnohí pacienti mali normálnu kostnú denzitu. Časť pacientov ($n = 49$) bolo pre výskyt osteoporózy (PMO alebo steroidmi indukovanvej) súčasne liečených bisfosfonátmi. Sumárne pacienti liečení denosumabom mali 2–4-krát väčší nárast BMD oproti pacientom liečeným len bisfosfonátmi.

Predchádzajúce zistenia Deodhara a kol. potvrdili, že strata BMD u RA v oblasti rúk je prvým indikátorom progresie kostných erózií, prediktorom zhoršenia ich funkcií a jej inhibícia by mohla pôsobiť preventívne pri funkčnom poškodení rúk, preto 56 pacientov malo sledované BMD v oblasti ruky. Podávanie denosumabu u týchto pacientov viedlo k inhibícii fokálnej straty kosti [7].

Výsledky štúdie 2. fázy potvrdili, že k MTX pridaná liečba denosumabom 2-krát ročne v porovnaní s placebom inhibuje štrukturálne poškodenie kosti, zlepšuje BMD a znižuje kostný obrat u pacientov s RA, a to bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov. V predpokladanej III. fáze klin. skúšania bude možné ozrejmiť dávkováciu schému liečby osteoporózy pri RA.

Literatúra

1. Gravallese EM, Manning C, Tsay A et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43:250–258.
2. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1:47–54.
3. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF kappa B ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002;30:340–346.
4. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.
5. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis – a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol* 1991;30:101–106.
6. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 2008;5:1299–1309.
7. Deodhar A, Dore RK, Mandel D et al. Denosumab-Mediated Increase in Hand Bone Mineral Density Associated With Decreased Progression of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research* 2010;62:569–574.

Kalcimimetika v léčbě kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): současný stav poznatků, nové informace a výhledy do budoucna

S. DUSILOVÁ SULKOVÁ

Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Dusilová Sulková S.: **Kalcimimetika v léčbě kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): současný stav poznatků, nové informace a výhledy do budoucna**

Kalcimimetika (cinacalcet hydrochlorid) modulují citlivost receptoru pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor). Tento efekt znamená nejen potlačení sekrece parathormonu, ale i inhibice aktivity i růstu příštítných tělísek. Od roku 2004 (u nás o něco málo později) je cinacalcet dostupný pro léčbu sekundární hyperparatyreózy u pacientů se selháním ledvin.

Sekundární hyperparatyreóza je sjednocujícím momentem komplexní poruchy minerálového a kostního metabolismu (CKD-MBD, chronic kidney disease – mineral and bone disorder).

Text je zaměřen na účinek kalcimimetik na jednotlivé komponenty CKD-MBD (laboratorní, kostní a cévní). Jsou k dispozici velké a dlouhodobé studie, včetně sdělení z reálné klinické praxe, která dokumentují velmi dobrou účinnost v léčbě sekundární hyperparatyreózy (SHPT). Příznivě je ovlivněna i hyperfosfatémie, která selhání ledvin provází. Účinek na kost je pravděpodobný a v nejbližší době očekáváme výstupy studie, která hodnotila kostní histomorfometrii před a po jednom roce léčby. Cinacalcet může zpomalovat cévní kalcifikace dialyzovaných pacientů, i když stále neznáme postupy, jak cévní stěnu dialyzovaných pacientů před kalcifikacemi plně ochránit.

Cinacalcet dosud nemá schválenou indikaci pro SHPT v predialýze ani po transplantaci. I v těchto oblastech však jsou k dispozici data kontrolovaných studií. U transplantovaných pacientů může být výhodou současné snížení PTH a kalcémie a zároveň zvýšení fosfatémie (resp. úprava hypofosfatémie), zkušenosti jsou zatím omezené.

V budoucnu lze očekávat vývoj zaměřený na ovlivnění CaR i v jiných orgánech, nejen v příštítných tělískách. Již se objevily první zprávy o vývoji třetí generace kalcimimetik, která mají potencovaný efekt v jiných tkáních a orgánech. Terapeutické ovlivnění CaR by tak mohlo být příslibem pro další oblasti.

Klíčová slova: sekundární hyperparatyreóza, cinacalcet, calcium-sensing receptor, kalcifikace, kalciurie

SUMMARY

Dusilová Sulková S.: **Calcimimetics in the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current knowledge, new information and future prospects**

Calcimimetics (cinacalcet hydrochloride) modulate the calcium-sensing receptor (CaR). The effect means not only suppression of parathormone secretion but also inhibition of parathyroid activity and growth. Since 2004 (a bit later in the Czech Republic), cinacalcet has been available for the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with kidney failure.

Secondary hyperparathyroidism is a unifying moment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).

The article is concerned with the effect of calcimimetics on individual CKD-MBD components (laboratory, bone and vascular). Large and long-term studies are available, including those from the actual clinical practice, documenting very good effectiveness in the treatment of SHPT. They also have beneficial effects on hyperphosphatemia accompanying kidney failure. The effect on bones is likely; in the nearest future, results of a study assessing histomorphometry prior to and after one year of treatment should be published. Cinacalcet may slow the process of vascular calcification in dialysis patients. However, it is still unknown how to provide dialysis patients with full protection against vascular wall calcifications.

As of now, cinacalcet has not been approved for the use in SHPT either prior to dialysis or after transplantation. Yet in these areas, data from controlled studies are available. Transplanted patients may benefit from concurrent decrease of PTH and calcium levels and increase of phosphate levels (hypophosphatemia treatment) but so far, the experiences have been limited.

In the future, CaR is likely to be modulated in other organs, not only in the parathyroids. First reports have appeared on the development of third-generation calcimimetics with potentiated effects in other tissues and organs. Thus, therapeutic modulation of CaR may be promising for other areas as well.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, cinacalcet, calcium-sensing receptor, calcification, calciuria

Osteologický bulletin 2012;17(4):150–159

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Hemodialyzační středisko, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sulkovas@volny.cz

Došlo do redakce: 9. 12. 2012

Přijato k tisku: 7. 1. 2013

Úvod

V roce 2004 byl institucí FDA (Food and Drug Administration) v USA registrován cinacalcet hydrochlorid pro léčbu sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u pacientů s terminálním selháním ledvin, léčených dialýzou. O rok později byl přípravek dostupný i u nás. Registraci předcházely rozsáhlé multicentrické mezinárodní placebem kontrolované prospektivní klinické studie, sledující účinnost a bezpečnost léčby SHPT. Charakteristickým laboratorním obrazem byl pokles sérových koncentrací PTH a kalcia, který nastal záhy po zahájení léčby a přetrvával (byť s určitými fluktuacemi) v průběhu léčby řadu měsíců. Kromě toho bylo konstantně pozorováno i určité zlepšení hyperfosfatémie.

První práce o léčbě SHPT u dialyzovaných pacientů s cinacalcetem byly publikovány v NEJM i v dalších prestižních časopisech [1,2,3]. Záhy poté se lék rozšířil do rutinní klinické praxe a v současné době již rutinně patří do komplexu léčby pokročilé SHPT při selhání ledvin.

Krátce poté (v roce 2006) se v rámci mezinárodní expertní nefrologické aktivity KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) definuje termín CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder) [4]. Podnětem pro tuto novou definici byla změna v chápání renální kostní choroby, která nastala poté, co se opakovaně a pevně prokázala souvislost mezi kostními, resp. minerálními změnami a kardiovaskulárními komplikacemi, které podmiňují vysokou kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů [5,6].

Termín CKD-MBD vyjadřuje vzájemný vztah mezi kostní nemocí (renální osteopatií v užším slova smyslu) a cévními změnami (kalcifikacemi a jejich klinickými důsledky). Definice rozlišuje tři komponenty – laboratorní, kostní a cévní. **Laboratorní** komponenta je vodítkem pro běžnou diagnostiku i volbu a monitorování terapie SHPT a samotné CKD-MBD. K základním sledovaným laboratorním parametrům patří sérové koncentrace kalcia, fosfátů, PTH a vitamínu D. **Kostní** komponenta se opírá o histomorfometrické změny a značí renální osteopatii v užším slova smyslu. **Cévní** komponenta znamená nálezy cévních kalcifikací. Ty jsou u onemocnění ledvin a zejména u selhání ledvin velmi časté. Intenzita kalciových depozit je až řádově vyšší ve srovnání s běžnou populací [7]. Zásadní roli v patogenezi laboratorních i orgánových změn v kontextu CKD-MBD má sekundární hyperparatyreóza (SHPT) spojená se selháním ledvin (*obrázek 1*).

Příčiny sekundární hyperparatyreózy při CKD jsou poměrně dobře popsány (retence fosfátů, chybění hydroxylace vitamínu D v ledvinách). V dlouhodobém průběhu SHPT jde nejen o hyperfunkci příštítných tělísek (nadměrná tvorba i sekrece parathormonu), ale mění se i velikost a hmotnost tkáně (hyperplazie buněk, zvětšení tělísek až na 20–50ti násobek). Porucha nastává i na úrovni obou receptorů, receptoru pro kalcium i receptoru pro vitamín D (VDR) (přehledně například [8,9]).

Do zavedení kalcimimetik byly léčebné možnosti SHPT omezené na kontrolu fosfatémie (což u pacientů se selháním ledvin, a tedy chybějící možností mezidialyzační eliminace, je dlouhodobě často nemožné bez rizika malnutrice) a na

podávání VDR aktivátorů (různé přípravky v různých schématech) [10].

Kalcimimetika přinesla do léčby SHPT při selhání ledvin kvalitativně zcela novou možnost. Tou je ovlivnění receptoru pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor). Cinacalcet Hcl je kalcimimetikum II. generace, tedy nepůsobí mechanismem vazby na receptor, ale moduluje (zvyšuje) citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia. Svým mechanismem účinku i svým vlivem na sérovou koncentraci kalcia a fosforu se zcela odlišuje od účinku VDR aktivátorů. Efekt kalcimimetik není s účinkem VDR aktivace kompetitivní, ale je naopak komplementární – cinacalcet a VDR aktivátory se navzájem v cílovém efektu (úprava SHPT) potencují [11].

Cílem textu je shrnout aktuální poznatky, včetně závěrů vybraných klinických studií z posledních let, a uvést i možné další směry využití kalcimimetik. Článek je zaměřen především na jednotlivé komponenty CKD-MBD u dialyzovaných pacientů. Je zmíněna i SHPT u pacientů v „predialýze“ a užití cinacalcetu u hyperparatyreózy pacientů po úspěšné transplantaci ledviny. Další indikace kalcimimetik ani problematika léčby primární hyperparatyreózy nejsou do textu zahrnuty.

Calcium-sensing receptor (CaR) a základní charakteristika kalcimimetik

Receptor pro kalcium (calcium-sensing receptor, CaR) byl klonován a popsán v roce 1993 ve tkáni bovinních příštítných tělísek [12].

Jde o povrchový buněčný receptor o relativní molekulové hmotnosti 121 kilodaltonů. Patří mezi receptory asociované s proteinem G. Má tři části – intracelulární, transmembránovou a extracelulární. Hlavní a nejvíce studovanou (avšak zdaleka ne jedinou) tkání exprimující CaR jsou příštítná tělíska (PT). Fyziologická role CaR v PT je dobře známa – zprostředkovává zpětnovazebný vztah mezi koncentracemi ionizovaného kalcia a parathormonu v séru, přitom úlohou této regulační smyčky se zpětnou vazbou je udržet stabilní extracelulární koncentraci kalcia.

Receptor pro kalcium registruje i nepatrné výchylky kalcémie. Krátkodobá hypokalcémie stimuluje okamžitou sekreci PTH z buněk do cirkulace. Z dlouhodobého hlediska se aktivace CaR účastní i regulace tvorby parathormonu a chronická chybějící stimulace CaR (protrahovaná hypokalcémie) má výrazný proliferativní potenciál, tj. indukuje hyperplazii příštítných tělísek.

Sérové koncentrace ionizovaného kalcia jsou sice nejvýznamnějším, avšak nikoliv jediným faktorem, který ovlivňuje CaR. K regulátorům CaR aktivity patří i magnezium a další dvojmocné ionty, dále i ionty trojmocné a další látky, avšak intenzita této interakce je mnohem slabší [13,14].

Z hlediska mechanismu působení na CaR lze rozlišit dva typy kalcimimetik [14]. Kalcimimetika I. typu se navazují přímo na extracelulární část receptoru CaR a působí jako aktivátory receptoru. Fyziologickým a současně nejdůležitějším kalcimimetikem I. typu je extracelulární ionizované kalcium. Kalcimimetika II. typu reagují nikoliv s extracelu-

lární, ale s transmembránovou částí receptoru. Nepůsobí proto přímou aktivací CaR, ale zvyšují jeho citlivost na extracelulární koncentraci kalcia.

Jak již bylo uvedeno, cinacalcet hydrochlorid je kalcimimetikum II. typu, tj. je alosterickým modulátorem aktivity CaR (zvyšuje citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia). Po podání kalcimimetika je sekrece příštítných tělísek tlumena, aniž by se koncentrace kalcia v krvi zvýšila.

Cinacalcet hydrochlorid je dosud výhradně perorální lék. Schválenou indikací je sekundární hyperparatyreóza při chronickém selhání ledvin, dále hyperkalcémie při karcinomu příštítných tělísek a vybrané případy primární hyperparatyreózy. Zaměření dalšího textu je prakticky výhradně vztaheno k sekundární hyperparatyreóze nefrologických pacientů.

V léčbě SHPT se lék podává jedenkrát denně. Gastrointestinální absorpce je významně vyšší (o 60 až 80 %) při současném podání jídla – je tedy doporučováno lék podat zásadně s jídlem či těsně po jídle. Na lačno se vstřebá jen 25 % podané dávky, tedy časový vztah mezi aplikací léku a požitím stravy je velmi významný. Cinacalcet hydrochlorid je lipofilní, je silně vázán na bílkoviny (není rozpustný ve vodě, není tedy v krvi volný, ale vázaný). Vazba na proteiny plazmy je až 95–97 %. Distribuční objem je velký (až 1 000 litrů).

Maximální efekt nastává za 2–4 hodiny po podání, kdy se snižuje koncentrace PTH v séru, a to až o desítky procent, následně se významně snižuje i koncentrace kalcia. Pokles nastává již po první dávce, a stejně tak i po všech dávkách dalších. Po dosažení svého minima se koncentrace PTH i kalcia v krvi opět zvyšují, avšak až k výchozím hodnotám se nevracejí. Pokles PTH i pokles kalcémie jsou závislé na dávce, avšak rozdíl v účinku je menší než rozdíl v dávce.

Vztah mezi koncentrací ionizovaného kalcia a parathormonu je sigmoideální, ve střední oblasti koncentrací kalcia

nastává i s malou změnou kalcémie velká změna koncentrace PTH. Při selhání ledvin je křivka celkově posunuta doleva, neboli pro pokles parathormonu je potřeba výrazně vyšší koncentrace než za fyziologického stavu (tzv. set-point se posunuje) [8]. Cinacalcet posunuje křivku zpět doleva, neboli redukuje set-point. To znamená, že pro snížení sekrece PTH, a tedy pro snížení koncentrace PTH v krvi postačí významně nižší koncentrace kalcia [15].

Z praktického hlediska je velmi důležité zkontrolovat časový vztah mezi podáním léku a odběrem krve k posouzení účinku léku. Pokud se odběr krve provede krátce po podání, nebo v tu dobu, kdy je efekt maximální, je laboratorní úprava hyperparatyreózy jen zdánlivá. V praxi našich dialyzačních pracovišť se již vžilo, že odběr krve je prováděn nejméně 12 hodin po podání cinacalcetu.

Při užívání kalcimimetika je potřeba zkontrolovat možné lékové interakce. Cinacalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinacalcetu. Jestliže pacient užívající kalcimimetikum zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itrakonazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování kalcimimetika upravit.

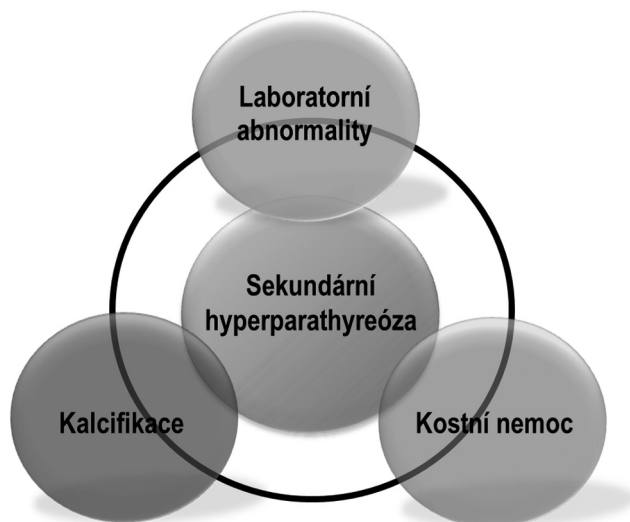
Dostupnost kalcimimetik není ovlivněna renální funkcí, věkem ani pohlavím. Látka nepřechází přes dialyzační membránu a vlastní dialyzační procedura (hemodialýza ani peritoneální dialýza) nijak koncentraci kalcimimetika v krvi neovlivňuje.

Je zajímavé, že mechanismus poklesu kalcémie při terapii cinacalcetem není dosud zcela jasný. Předpokládá se, že se jedná o důsledek sníženého uvolňování kalcia ze skeletu v důsledku snížených koncentrací PTH. Nelze vyloučit ani přímý vliv cinacalcetu na kostní buňky, neboť receptor CaR byl nalezen v kostních buňkách, v osteoblastech i osteoklastech [16]. Je pravděpodobná i souvislost s indukcí produkce kalcitoninu, který fyziologicky působí ukládání kalcia do skeletu. Je možný i efekt v zažívacím traktu [17].

Pro úplnost je ještě vhodné zmínit nežádoucí účinky. Vyskytují se mezi 5–10 % léčených pacientů a jsou zejména gastrointestinální (nauzea, zvracení).

Obrázek 1

Role sekundární hyperparathyreózy v kontextu CKD-MBD



Kalcimimetika v léčbě SHPT u dialyzovaných pacientů – ovlivnění laboratorní komponenty CKD-MBD

Zkušenosti s kalcimimetiky u dialyzovaných pacientů jsou v současné době již velmi rozsáhlé. Stejně jako v registračních studiích [1,2,3] se v běžné praxi posuzuje účinnost cinacalcetu v léčbě SHPT podle sérových koncentrací parathormonu a současně se rutinně sleduje i kalcémie a fosfatémie, tedy sledujeme pouze laboratorní komponentu CKD-MBD.

Z mnoha různě rozsáhlých publikovaných sledování je uvedeno několik nedávno publikovaných rozsáhlých národních studií s praktickým zaměřením.

Právě z hlediska každodenní klinické praxe je zajímavá velká, byť retrospektivní, španělská multicentrická studie nazvaná REHISET. Vyhodnotila dlouhodobou účinnost

a bezpečnost léčby kalcimimetiky SHPT u 428 pacientů (průměrný věk 60 let, 18 % diabetiků, medián délky dialyzačního léčení 57,6 měsíců) [18]. Všichni pacienti měli při zahájení podávání kalcimimetika těžkou hyperparatyreózu, a to i přes dosavadní léčbu. Počáteční průměrná koncentrace PTH při zahájení podávání kalcimimetika byla 941 pg/ml (51 % pacientů mělo PTH vyšší než 800 pg/ml, a to i přes konvenční léčbu VDR aktivátory a vazači fosfátů v zažívacím traktu). Byly sledovány i známé nežádoucí účinky – nauzea se vyskytla přibližně v 5 % a dyspepsie rovněž přibližně v 5 %. Koncentrace PTH se při dlouhodobém podávání cinacalcetu snížila na přibližně 415 pg/ml (o 56 % vstupní hodnoty). Tři čtvrtiny pacientů dosáhly více než 30% poklesu PTH oproti vstupním koncentracím a u téměř poloviny se koncentrace PTH snížila pod 300 pg/ml. Střední (obvyklá) dávka cinacalcetu byla poměrně nízká, pohybovala se mezi 30 a 60 miligramy.

V období léčby kalcimimetiky byla paratyroidektomie indikována jen u 5 % pacientů a jako non-respondéry označili autoři celkem 12 % pacientů (nutnost paratyroidektomie a/nebo setrvalé snížení PTH o méně než 30 %).

Obdobně i další studie potvrdily, že vřazení kalcimimetik do terapie SHPT podstatně zlepšuje výsledky léčby [19,20].

Některé práce se snaží porovnat dva fixní léčebné postupy, opírající se výhradně o VDR aktivátory, či naopak o kalcimimetika, doplněná jen malými dávkami VDR aktivátorů.

Multicentrická evropská studie ECHO srovnávala účinnost cinacalcetu u dialyzovaných pacientů s rekurující či perzistující hyperparatyreózou po předchozí paratyroidektomii (PTX) s pacienty se SHPT bez předchozí paratyroidektomie. U pacientů s předchozí PTX (N = 153) poklesla koncentrace PTH z původních 856 pg/ml (medián) na 303 pg/ml po 12 měsících léčby, tj o 60 %, fosfatémie se snížila o 15 % a kalcémie o 5 %. U druhé skupiny pacientů se koncentrace PTH snížila o 50 % (ze 717 na 335 pg/ml), fosfatémie o 9 % a kalcémie o 6 %. Autoři této observační práce uzavírají, že cinacalcet je bezpečnou a účinnou součástí léčby hyperparatyreózy a zvažují, že by tato léčba mohla snížit nutnost paratyroidektomií [19].

Názor, že je výhodné vřadit kalcimimetikum do léčby časně a nečekat až na pokročilé fázi SHPT, se opírá o klíčovou roli CaR v patogenezi SHPT [21].

Zajímavý a klinicky užitečný je pohled na časový aspekt podání kalcimimetik – podání těsně před dialýzou [22]. Zjednodušeně – po hemodialýze s koncentrací kalcia 1,25 mmol/l nastává (krátkodobý?) vzestup koncentrace PTH. Pokud však podáme kalcimimetikum těsně před hemodialýzou, vzestup PTH nenastane, neboť časový průběh hemodialýzy se shoduje s průběhem maximálního farmakodynamického účinku kalcimimetika. Současně nenastane ani hypokalcémie vlivem kalcimimetika, neboť stále probíhá difuze kalcia z dialyzačního roztoku. Podle našeho názoru je překvapivé, že tento „letter to editor“ nebyl dále rozvinut v klinické širší pozorování.

Další klinicky užitečný dopad může mít studie SENSOR, která srovnává podávání kalcimimetika s jídlem během hemodialýzy oproti podávání s prvním jídlem po skončení dialýzy. V každém rameni této otevřené studie u dialyzovaných pacientů se SHPT (PTH nad 300 pg/ml) bylo více než

300 osob. Pokles PTH pod 30 % výchozí hodnoty byl srovnatelný (více než 50 % osob v obou ramenech). Gastrointestinální tolerance byla poněkud lepší při podání mimo dobu dialýzy, celkově se však nauzea vyskytla ojediněle (do 3 %) [23].

Kalcimimetika a kost

Zatímco laboratorní efekt u kalcimimetik je jednoznačný, skutečný vliv na kostní metabolismus není přesně popsán a dosud není prokázáno, že by příznivý laboratorní efekt měl skutečně i dopad na úpravu abnormalit samotné kostní tkáně.

Kostní buňky jsou vybaveny receptorem pro kalcium, avšak funkční význam CaR v kostech byl dlouho nejednoznačný [16]. Poslední zprávy poukazují na přítomnost CaR v osteoblastech, v prekursorech osteoklastů a přinejmenším v některých zralých osteoklastech. V linii osteoblastů má CaR mitogenní účinek a podporuje i jejich zrání a účastní se kostní tvorby a mineralizace. Naopak vysoká kalcémie (cestou aktivace CaR) tlumí aktivitu osteoklastů a vede k jejich apoptóze. To vše dává teoretický předpoklad pro to, že léčba kalcimimetiky by mohla být pro vlastní kostní tkáň příznivá, a to nikoliv zprostředkovaně, ale přímo.

Znalosti o kostní morfologii při léčbě kalcimimetiky však stále ještě nemáme. V současné době probíhá finální analýza dat studie BONAFIDE. Jde o roční sledování dialyzovaných pacientů (hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných) s histomorfometricky prokázanou fibrózní osteodystrofií v důsledku hyperparatyreózy. Kontrolní kostní histomorfometrie byla vyšetřena po jednom roce léčby kalcimimetiky podle definovaného schématu dávek i doprovodných léčiv (doplnění VDR aktivátorů bylo možné). Jde o poměrně velkou multicentrickou nadnárodní studii (s účastí dvou center z České republiky) a publikace výsledků je očekávána v roce 2013.

Pro úplnost zmíníme dosavadní výsledky velmi malých studií. Jedna z nich se týká 10 pacientů s funkční transplantovanou ledvinou a perzistující SHPT s hyperkalcémií [24]. Prospektivně byl sledován kostní obrat, histomorfometrie a kostní denzita před a po 18 až 24 měsících léčby cinacalcetem. Pokles vysokého kostního obratu nastal u 7 pacientů, u dvou se naopak zvýšil, u jednoho zůstal beze změny. Počet kostních trámčů mírně klesl, ale jejich objem i tloušťka zůstaly zachovány. Kostní denzita v oblasti femuru se zvýšila u 7 pacientů. Nebyla zaznamenána žádná fraktura kostí a funkce štěpu zůstala stabilní. Léčba kalcimimetikem tedy v tomto případě měla nejen laboratorní, ale i morfolo-gicky příznivý projev.

Další práce je japonských autorů [25]. Jde o čtyři jednotlivé dlouhodobě hemodialyzované pacienty (délka dialyzačního léčení před zahájením podávání kalcimimetik byla u všech více než 84 měsíců, všichni měli velmi pokročilou hyperparatyreózu). Biopsie byla provedena před a po 1 roce podávání kalcimimetik. Objem fibrotizované kostní tkáně klesl až na nulové hodnoty, stejně tak i objem nemineralizovaného osteoidu.

Ve formě abstraktu, a poté jako součást přehledné práce byly publikovány ještě zkušenosti u 32 hemodialyzovaných

pacientů (19 léčeno cinacalcetem, 13 kontrolováno placebem) [26]. Kontrolní kostní histomorfometrické vyšetření bylo provedeno po jednom roce léčby. Byla použita klasifikace TMV, doporučená v definici kostní komponenty CKD-MBD [4]. Dávky cinacalcetu se pohybovaly mezi 30 až 180 mg/denně tak, aby původní vysoká koncentrace PTH klesla a současně aby se udržela trvale nad 200 pg/ml. Po léčbě bylo dokumentováno zřetelné snížení původně vysokého kostního obrátu (T – turnover). Úprava tohoto histomorfometrického dynamického ukazatele korelovala s poklesem PTH v krvi. Mineralizace kosti (M – mineralization) ani kostní objem (V – volume) se nezměnily.

Dosavadní data podporují možnost, že kalcimimetika ovlivňují nejen laboratorní složku CKD-MBD, ale i přímo kostní tkáň. Publikovány však dosud byly jen izolované zkušenosti či pilotní data. Ta pouze upozorňují, že efekt kalcimimetik na kost je třeba dále studovat.

Kalcimimetika a cévní stěna

Cévní kalcifikace jsou velmi závažným problémem u CKD a zejména u pacientů v konečné fázi renálního selhání (end-stage renal disease – ESRD), neboť představují prognosticky nepříznivé kardiovaskulární riziko [4,6].

Receptor pro kalcium byl prokázán i v buňkách cévní stěny (buňky hladké cévní svaloviny, endoteliální buňky). Experimentální data svědčí pro možnou přímou aktivní roli v ochraně cévní stěny před kalcifikací. Kromě toho lze usuzovat i na roli nepřímou, plynoucí z úpravy sekundární hyperparatyreózy (přehledně [27,28]).

Prospektivní studie ADVANCE (A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in subjects with chronic kidney disease receiving haemodialysis) ověřovala, zda kalcimimetika zmírňují cévní komponentu CKD-MBD, tedy kalcifikace cévní stěny [29].

Celkem 360 dialyzovaných pacientů se SHPT (průměrný věk 61,5 let; 43 % žen, střední délka dialyzačního léčení 36,7 měsíců) bylo randomizováno do dvou skupin, které se lišily léčbou hyperparatyreózy. V jedné skupině byly podávány výhradně VDR aktivátory bez kalcimimetik. Ve druhé byl základem léčby cinacalcet, s možným doplněním VDR aktivátoru v malých dávkách (týdně 6 ug parikalciolu či jiného VDR aktivátoru v ekvivalentní dávce).

Dávkování kalcimimetik i VDR aktivátoru bylo vedeno protokolem. Jako vazače fosfátů v zažívacím traktu byly podávány výhradně kalciové preparáty.

Na vstupu a po jednom roce sledování bylo vyšetřeno metodou počítačové tomografie (CT) kalcifikační skóre. Podmínkou zařazení bylo skóre vyšší než 30 Agatstonových jednotek, konkrétní charakteristika (ve 37 % bylo v rozmezí 30–399, ve 26 % v rozmezí 400–999 a 37 % pacientů mělo skóre vyšší než 1 000) potvrdila vysokou kalcifikační zátěž dialyzovaných pacientů.

Primárním cílem bylo určit, zda procentuální změna kalcifikačního skóre vyjádřeného v Agatstonových jednotkách je mezi skupinami odlišná [29,30].

Výsledky ukázaly progresi kalcifikací, a to v obou sledovaných skupinách (zvýšení Agatstonova skóre o 24 % při léčbě kalcimimetiky; nárůst o 31 % při léčbě výhradně VDR

aktivátory). Rozdíl mezi oběma rameny nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,07$). Pokud se však změna kalcifikačního skóre posuzovala jinou metodou (volumetrické kalcifikační skóre), byla statistická významnost rozdílu dosažena [31]. Ve studii však u části pacientů nebyl dodržen protokol – dávky VDR aktivátorů přidané ke kalcimimetiku byly vyšší než povolené. Ve snaze porovnat obě původně zamýšlené léčebné strategie, byla provedena dodatečná post-hoc analýza, kde byli zavzati jen ti pacienti, u kterých byl protokol dodržen [31]. Tato dodatečná analýza ukázala progresi kalcifikací i u pacientů léčených cinacalcetem a malými dávkami VDRA, avšak nárůst byl 17,8 %, tedy podstatně méně než při podávání VDR aktivátorů bez kalcimimetik ($p < 0,02$). Z dat studie ADVANCE vyplývá, že kalcifikace cév jsou u dialyzovaných pacientů skutečně závažné a ve své podstatě progresivní, progresi je zřejmě mírnější při kombinaci kalcimimetika a malé dávky VDR aktivátoru. Je však třeba poznamenat, že všichni pacienti měli kalciové vazače (podaná dávka elementárního kalcia během jednoho roku kolem 300 g). Nelze vyloučit, že nálezy by byly jiné, pokud by vazače fosfátů v zažívacím traktu byly nekalciové. Do budoucna bude určitě potřeba oddělit strategie snižující PTH od strategií ovlivňujících bilanci kalcia.

Shrnutí efektu kalcimimetik na jednotlivé komponenty CKD-MBD

Z hlediska tří komponent CKD-MBD u dialyzovaných pacientů je evidentní a jednoznačné, že kalcimimetika snižují koncentrace PTH, což ostatně je jejich požadovaným účinkem (indikace v léčbě SHPT). Souběžně snižují kalcémii (nutno monitorovat) a nezvyšují či dokonce mírně snižují fosfátémii. Efekt na cévní stěnu je dosud pouze experimentální – předpoklad, že zmírňují progresi kalcifikací, se potvrdil až v post-hoc analýze randomizované studie; regrese kalcifikací v daném schématu léčby nenastala. Efekt na kostní tkáň je velmi málo prozkoumán. Z hlediska terapie kostní komponenty CKD-MBD jsou očekávána data již uskutečněné studie, připravované k publikaci. Nesoulad mezi znalostmi o účinku cinacalcetu na laboratorní komponentu a na strukturu cílových orgánů v rámci definice CKD-MBD tedy stále trvá.

Pro úplnost ještě zmíníme efekt kalcimimetika na tkáň příštinných tělísek. Suprese sekrece PTH vlivem kalcimimetik je jednoznačná. Jak je to však s regresí hyperplazie? Je známo, že CaR má v patogenezi hyperplazie důležitou roli [8].

Hypoteticky by tedy kalcimimetika mohla zastavit další růst příštinných tělísek a možná i vést k jejich regresi [32]. V poslední době bylo několikrát popsáno, že při léčbě kalcimimetiky nastává určitá regrese velikosti příštinných tělísek, dokumentovaná dostatečně citlivým sonografickým vyšetřením [33,34]. Data jsou však na malých souborech pacientů.

Kalcimimetika u sekundární hyperparatyreózy po transplantaci ledviny

Sekundární hyperparatyreóza je přítomna u více než třetí části pacientů přicházejících k transplantaci. Často trvá

řadu let. Po úspěšné transplantaci ledviny (TxL) se SHPT může vyvíjet trojnásobně [35,36,37]. Může se postupně upravit, či může dlouhodobě přetrvávat a konečně u některých pacientů může progredovat. Souběžně však je klinický a laboratorní obraz hyperparatyreózy po transplantaci a i její vývoj v čase modifikován nejen úspěšností obnovy renální funkce po transplantaci, ale i stavem zásob vitamínu D v organismu, předchozí léčbou SHPT, délkou trvání a intenzitou SHPT před TxL a dalšími okolnostmi (včetně kortikoterapie a léčby imunosupresivy – zejména kalcineurinovými inhibitory po TxL).

Úprava hyperfunkce příštítných tělísek nastává tehdy, pokud dobře funkční ledvina zajistí hydroxylaci vitamínu D na kalcitriol a vyloučení fosforu a tyto fyziologické okolnosti jsou schopny hyperparatyreózu utlumit.

Perzistující hyperparatyreóza po úspěšné transplantaci ukazuje, že hyperparatyreóza je zřejmě podmíněna hyperplazií příštítných tělísek, která přetrvává i při úpravě původních patogenetických podnětů.

Vzácně však může nastat i **prudké zhoršení** hyperparatyreózy po úspěšné TxL. Po obnově renální funkce již totiž není přítomna tzv. „rezistence skeletu na účinek parathormonu“, spojená se selháním ledvin, která vlastně kost do určité míry před účinkem parathormonu chrání. Tato akcentovaná hyperparatyreóza po TxL je charakterizována výraznou a trvajícím hyperkalcémií a hypofosfatémií a vysokou koncentrací PTH (avšak koncentrace PTH mohou být nižší, než v období před transplantací).

Perzistující hyperparatyreóza je po transplantaci ledviny častá. Pro ilustraci – ve velké analýze více než 1 000 transplantovaných pacientů přetrvávala vysoká koncentrace PTH (více než 2,5 násobek horního referenčního rozmezí) po dobu čtyři a více let přibližně u 17 % osob [38]. Kromě toho, že je SHPT po TxL častá, je dokumentováno, že je riziková v několika aspektech. Podstatně zhoršuje kostní metabolismus a strukturu a spolu s kortikoidy se významně podílí na poklesu kostní denzity a riziku fraktur. Kromě nepříznivého vlivu může SHPT podle některých zpráv přispívat k dysfunkci štěpu, nefrokalcinóze a cévním kalcifikacím [39].

Jaká je role kalcimimetik v léčbě SHPT po transplantaci? Především je nutno uvést, že cinacalcet nemá schválenou indikaci pro léčbu SHPT u transplantovaných pacientů. Přesto se však někdy užívá, jde však o indikaci „off-label“.

Publikace se zaměřují jednak na určení specifických změn kinetiky a dynamiky kalcimimetika u transplantovaných pacientů (včetně možných interakcí s imunosupresivou a včetně sledování nejen sérových, ale i močových koncentrací kalcia a fosfátů) a dále na vlastní efekt na sekundární hyperparatyreózu po TxL.

Byla sledována farmakokinetika a farmakodynamika cinacalcetu u 10 pacientů s perzistující SHPT po TxL [40]. Cinacalcet byl podáván jedenkrát denně v dávce 30 mg dva týdny, poté v dávce 60 mg opět dva týdny. Sledována byla i fosfaturie a kalcieurie. Clearance cinacalcetu po perorálním podání byla přibližně 130 litrů/hod. po dávce 30 mg/den a přibližně 93 litrů po dávce 60 mg. Frakční exkrece kalcia se zvýšila během osmi hodin z 0,85 % na 1,53 % (efekt dávky 30 mg) a na 1,92 % (dávka 60 mg), funkce štěpu se změnila.

Farmakokinetika i farmakodynamika cinacalcetu vykazovala velmi silnou interindividuální variabilitu – velké odchylky mezi jednotlivými studovanými osobami. Rozdíly mezi minimální a maximální hodnotou AUC i maximální koncentrací léku v krvi byly mezi jednotlivými pacienty až pětinasobné. Efekt byl závislý na dávce, avšak nikoliv proporcionálně. Zvýšení dávky z 30 na 60 mg vedlo k nárůstu AUC o 30 % (tj. na 1,3 násobek). Pokles koncentrace PTH po podání léku dosáhl maxima za 3 hodiny a dosahoval 60 % původní koncentrace PTH při 30 mg dávce a 68 % při 60 mg dávce. Pokles PTH se tedy zvyšuje s podanou dávkou, avšak jen částečně, dvojnásobná dávka neznamená dvojnásobný efekt. Autoři uzavírají, že nastává efektivní pokles koncentrací PTH i kalcia v krvi, avšak nastává i přechodná hyperkalcie, která potencionálně může zvýšit riziko nefrokalcinózy [40].

Byla studována interakce kalcimimetik a imunosupresivní léčby. Cinacalcet snížil plochu pod křivkou (area under curve – AUC) takrolimu o 14 %, zatímco farmakokinetické ukazatele cyklosporinu A (CyA) a mykofenolátu nebyly ovlivněny. Dalším důležitým zjištěním byl vzestup metabolitu CyA nazvaného AM19. Tento metabolit je dlouho považován za neurotoxický. Je totiž známá nefrotoxicita cyklosporinu A, proto je kladen velký důraz na monitorování terapeutických hladin v transplantologii. Je zvažováno, že zvýšení AM19 může být spojeno s pozorovaným zhoršením funkce štěpu u pacientů léčených souběžně CyA a cinacalcetem, avšak data jsou jen pilotní [41].

Laboratorní charakteristika sekundární hyperparatyreózy po transplantaci je zcela odlišná ve srovnání s nálezem při selhání ledvin. Sérová koncentrace kalcia je zvýšená až vysoká, koncentrace PTH je zvýšená, i když méně než před transplantací. Zejména důležitá je změna koncentrace fosfátů v séru. Pro období před transplantací (tedy pro dialyzační léčbu) je typická hyperfosfatémie, zatímco pro hyperparatyreózu po transplantaci je naopak příznačná hypofosfatémie. Pro ilustraci – 85 % transplantovaných pacientů zaznamenalo fosfatémiu nižší než 0,8 mmol/l a 37 % dokonce nižší než 0,5 mmol/l [42]. V pozadí těchto laboratorních abnormalit stojí nejen vlastní fosfaturický účinek parathormonu v ledvinách, ale i zřejmě fosfaturicky působící FGF-23 [42,43].

Z vlastností kalcimimetik lze usuzovat, že uvedený laboratorní komplex může být příznivě ovlivněn ve všech třech ukazatelích (koncentrace PTH, kalcémie a fosfatémie). Pokles kalcémie i pokles sérové koncentrace PTH je při podání kalcimimetik obvyklý bez ohledu na funkci ledvin. Lze odvodit, že po snížení koncentrace PTH v krvi nastane zvýšení koncentrace fosfátů v séru [42,44,45]. Zatímco při chronických nemocech ledvin bychom se tohoto účinku obávali (neboť pacienti i při hyperparatyreóze nemají hypofosfatémiu, a naopak mají zřetelné riziko hyperfosfatémie), u transplantovaných pacientů je úprava hypofosfatémie prospěšná. Jak však bylo již uvedeno, stále jde o indikaci „off-label“.

První zpráva o účinku cinacalcetu na SHPT po transplantaci ledviny byla publikována již v roce 2005 [46]. Poté následovaly další. Nedávno byl publikován jejich přehled [45]. Jde celkem o 15 prací (z nich 5 retrospektivních), s délkou

trvání od 1,5 do 18 měsíců. Maximální počet sledovaných osob byl 51, jde tedy vesměs o malá pozorování. Maximální podávaná dávka cinacalcetu byla 30–60 mg, ve třech studiích však až 120–180 mg. Pokles kalcémie byl zaznamenán vždy. Fosfatémie se zvýšila ve třinácti sledováních, ve dvou zůstala nezměněna. Procentuální zvýšení se pohybovalo mezi 6–28 % vstupních koncentrací. Pokles PTH byl rovněž pravidlem, koncentrace klesly o 13–57 %. Jen některé práce sledovaly změny močového vylučování kalcia a fosforu. Dvě zaznamenaly vzestup a dvě naopak pokles kalcie. Tři ze čtyř zaznamenaly očekávaný pokles fosfaturie. Čtyři práce zaznamenaly zvýšení a dvě zaznamenaly snížení koncentrace kreatininu v séru. Autoři uzavírají, že cinacalcet může představovat efektivní léčebný postup u perzistující SHPT po transplantaci ledviny – kromě poklesu sérových koncentrací se upraví i hyperkalcémie a hypofosfatémie [45]. Je však třeba mít stále na paměti změny vylučování kalcia a fosfátů do moče a z toho plynoucí určité hypotetické riziko nefrokalcinózy a snížení funkce štěpu. Proto před schválením indikace musí ještě proběhnout kontrolované rozsáhlé studie, dosavadní malá pozorování nestačí.

Nyní byla publikována další metaanalýza již celkem 21 prospektivních a retrospektivních studií uskutečněných v období 2004–2012 (leden) u transplantovaných pacientů se SHPT. Byly analyzovány laboratorní změny, tj. změny koncentrace kalcia, fosfátů, parathormonu a kreatininu v séru. Celkový počet pacientů byl 411 (tedy osmkrát více, než v předchozí metaanalýze), doba sledování 3–24 měsíců. Koncentrace kalcia podle očekávání poklesla, střední pokles byl o 0,28 mmol/l, fosfatémie se zvýšila o 0,15 mmol/l a koncentrace PTH klesla o 102 pg/ml. Sérová koncentrace kreatininu se nezměnila. I tyto příznivé výsledky je však třeba interpretovat s vědomím, že se stále jedná o malý počet sledovaných osob a že studie byly vesměs nekontrolované a nezasklené [47].

Kalcimimetika v prediálýze

Termín prediálýza není exaktně definovaný, avšak přesto je často používán. V běžné komunikaci nefrologů je tímto termínem míněno období, ve kterém je pacient s pokročilým chronickým onemocněním ledvin již připravován na dialýzu, na náhradu funkce ledvin, ale dialyzován či transplantován není, neboť pokles funkce to dosud nevyžaduje. Obvykle je funkce snížena již pod jednu čtvrtinu fyziologické funkce – pacient dosáhl stadia CKD4. V tomto období jsou již evidentně přítomny doprovodné metabolické komplikace chronického onemocnění ledvin, včetně poruchy metabolismu kalcia, fosfátů a vitamínu D. Většina pacientů v prediálýze má sekundární hyperparatyreózu, což vyplývá z poklesu vylučovací i endokrinní renální aktivity.

Kalcimimetika nemají schválenou indikaci pro léčbu hyperparatyreózy při CKD u pacientů dosud nedialyzovaných. Ale i u těchto pacientů proběhly placebem kontrolované studie, a jsou tak k dispozici nejen odvozené teoretické předpoklady, ale i reálné klinické výstupy [48,49].

V průběhu 18 týdnů sledování se při podávání placeba koncentrace PTH prakticky neměnila (nárůst o 6 %), zatímco při léčbě cinacalcetem se již po jednom týdnu významně

snížila, a toto snížení přetrvávalo po celou dobu léčby, dosahovalo průměrně 32 %. Více než polovina léčených osob dosáhla primárního cíle, kterým bylo snížení vstupní koncentrace PTH o 30 a více procent [48].

Ve dvojité zaslepené randomizované studii trávající 32 týdnů, zahrnující celkem 404 osob s CKD stadia 3–4 se u kontrolní skupiny koncentrace PTH nezměnila, zatímco při léčbě kalcimimetikou klesla o 43 %. Souběžně klesla kalcémie o 9 % a fosfatémie se zvýšila o 21 %. [49]. Autoři uzavírají, že i v prediálýze kalcimimetikum účinně snižuje koncentraci PTH, avšak současně snižuje kalcémii a zvyšuje fosfatémii.

Na tyto práce navázaly literární diskuze, které uváděly určité argumenty pro i proti užití kalcimimetik v prediálýze [50]. U těchto pacientů je ještě funkční renální tkáň, proto na rozdíl od dialyzovaných pacientů je třeba zvažovat efekt cinacalcetu i v ledvinách. Tento renální efekt spočívá ve zvýšení kalcie a snížení fosfaturie. Důsledkem je pokles koncentrace kalcia v krvi a naopak vzestup fosfatémie. Oba tyto účinky jsou považovány za negativní – pacienti v prediálýze se sekundární hyperparatyreózou nemají hypofosfatémii a každé zvýšení fosfatémie je nežádoucí.

Argumenty „pro“ lze zjednodušeně shrnout následovně: stimulace příštích tělísek v prediálýze vede nejen k hyperfunkci, ale i k proliferační aktivitě a k hyperplazii tělísek. Pokud hyperplazie vznikne, je trvalá, neboť apoptóza buněk příštích tělísek je extrémně pomalá. Stimulem pro mitotickou aktivitu, a tedy pro hyperplazii, je i malý pokles kalcémie, respektive chybějící stimulace CaR. Pokud by tedy kalcimimetika byla použita ve včasných fázích hyperparatyreózy, lze očekávat menší riziko hyperplazie. Tento benefit převyší případné riziko hypokalcémie, protože tu lze snadno detekovat a korigovat pomocí VDR aktivátorů a suplementací kalcia [51]. Argumenty „proti“ se opírají právě o riziko hypokalcémie, o zvýšení fosfatémie a dále i možnosti zhoršení renální funkce [52].

Kalcimimetika a „tvrdá data“ – mortalita, morbidita a kvalita života

První sdělení, které dokumentovalo klinický a nikoliv jen laboratorní efekt kalcimimetik, bylo publikováno již v roce 2005, neboli krátce po dokončení registračních klinických studií [53]. Při sumárním zhodnocení čtyř randomizovaných kontrolovaných studií bylo dokumentováno zlepšení kvality života (funkční zdatnost v příslušných komponentách nástroje SF-36), včetně zmírnění bolestí. Dokonce bylo pozorováno snížení rizika fraktur, a to o přibližně polovinu. Počet hospitalizací z kardiovaskulárních příčin byl nižší přibližně o 40 % v porovnání s placebem kontrolovanou skupinou. Velmi výrazný (více než 10ti násobný), avšak nepřekvapivý, byl rozdíl v četnosti indikací paratyreoidektomie, kdy kalcimimetika umožnila konzervativní léčbu bez PTX.

V roce 2010 byla publikována observační studie, která vyhodnotila prospektivně zaznamenaná data u téměř 20 tisíc dialyzovaných pacientů, léčených injekčními VDR aktivátory. Z nich necelých 6 000 pacientů bylo léčeno i kalcimimetikou. Délka sledování byla až 26 měsíců, data

byla zaznamenávána od roku 2004. V základním statistickém modelu i po adjustaci na řadu modifikujících faktorů byla kardiovaskulární prognóza pacientů léčených souběžně kalcimimetiky příznivější. Celková mortalita byla při léčbě kalcimimetiky o 27 % nižší (RR 0,73, 95% interval spolehlivosti 0,68–0,78; $p < 0,0001$) než u pacientů léčených výhradně VDR aktivátory [54]. Práce však nemá kontrolovaný design, a není z ní tedy možné odvodit průkazné závěry, přispívá však k poznatkům o klinickém (nejen laboratorním) efektu kalcimimetik.

Na podzim roku 2012 byla publikována dlouho očekávaná studie EVOLVE [55]. Celkem 3 883 hemodialyzovaných pacientů se SHPT (medián PTH 693 pg/ml) bylo léčeno kalcimimetiky či placebem, spolu s dalšími léky, včetně VDR aktivátorů a vazačů fosfátů. Délka sledování byla až 64 měsíců, a to proto, že byla navržena jako „event-driven“, neboli byla předem stanovena nikoliv doba sledování, ale počet sledovaných událostí. Cílem bylo ověřit předpoklad, že kardiovaskulární komplikace (jako primární složený cíl) jsou méně časté při léčbě kalcimimetiky. K tomuto posouzení bylo nutno dosáhnout primárního složeného cíle u 1 882 pacientů. Původní předpoklad sám o sobě potvrzen nebyl, avšak studie je v současné době předmětem doplňujících analýz, mimo jiné proto, že v primárním cíli, a tím i v primární analýze, nebyl zohledněn věk pacientů, a též proto, že i v placebem kontrolované větvi byla nakonec nezanedbatelná část pacientů léčena kalcimimetiky. Po adjustaci na věk je výsledek příznivější pro rameno léčené kalcimimetiky. Na definitivní závěry této studie je tedy ještě brzy.

Poznámky ke specifickým situacím

Jen velmi málo zkušeností bylo popsáno s cinacalcetem v léčbě SHPT u dialyzovaných dětí. Příznivá úprava SHPT nastala s dávkou 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti, tedy přibližně s poloviční dávkou ve srovnání s dospělými pacienty [56].

U pacientů léčených peritoneální dialýzou se postupuje stejným způsobem, jako u léčených hemodialýzou [57].

Specifickou situací je využití kalcimimetik v léčbě kalcifylaxe. Jde o velmi obávanou, byť naštěstí vzácnou komplikaci, která se vyskytuje obvykle, avšak nikoliv výhradně, u dialyzovaných pacientů s hyperparatyreózou a hyperfosfatémií. Ve své podstatě se jedná o nekrózu tkáně podkoží, často velkého rozsahu. Ischémie či nekróza nastává po uzávěru přírodních i odvodných cév zejména na úrovni mikrocirkulace, tento uzávěr je podmíněn kalcifikací stěny spolu s intravaskulární trombózou. Nekrotická oblast se obvykle záhy infikuje, hrozí sepse. V léčbě je absolutním požadavkem radikálně upravit fosfokalciový metabolismus a hyperparatyreózu. V několika pracích je dokumentováno, že v komplexu léčebných postupů se pozitivně uplatňují kalcimimetika [58,59].

Výhledy do budoucna

Kalcimimetika jsou zavedenou součástí komplexní léčby SHPT při selhání ledvin. Pro léčbu SHPT u pacientů s jinými stadii CKD (CKD3–4; transplantovaní pacienti) cinacalcet

dosud registraci nemá, nadále jde o indikaci „off-label“ [60]. Probíhají další kontrolované studie u transplantovaných pacientů se SHPT, které navazují na předchozí jednotlivé zkušenosti. Pokud se potvrdí nejen jejich účinnost, ale i bezpečnost zejména ve vztahu k funkci transplantované ledviny, lze očekávat schválení. Naopak pro CKD3–4 se schválení cinacalcetu neočekává a úvahy se posouvají směrem k vývoji nových molekul s efektem na CaR (viz níže).

Dále lze očekávat výstupy, které porovnávají různé léčebné strategie s vřazením kalcimimetik ve snaze najít optimální léčebnou kombinaci či dávkovací schéma [19,21,61,62,63]. Vzhledem k velmi pestrému obrazu i průběhu SHPT při selhání ledvin je však otázkou, zda-li se podaří najít jednotný postup [64]. Velké diskuze, včetně doplňujících analýz a stanovisek k nim jsou očekávány pro výstupy studie EVOLVE [55].

Dalším krokem je vývoj parenterálně (intravenózně) podávaného kalcimimetika. V současné době jsou v přípravě klinické zkoušky u hemodialyzovaných pacientů.

Receptor pro kalcium, na který kalcimimetika působí, není omezen na příštítná tělíska, ale je exprimován v řadě tkání. K nejvýznamnějším zřejmě patří kost a ledviny, ale ve výzkumu je i efekt v zažívacím traktu a v pankreatu a v dalších systémech [17]. Nové či podrobnější poznatky lze očekávat v oblasti vlivu kalcimimetik na cévní stěnu ve smyslu zmírnění periferní rezistence na tkáň ledvin, kdy byla popsána stabilizace podocytů a ochrana glomerulů před toxickým poškozením v experimentu. Rovněž je zvažována role kalcimimetik v zažívacím traktu a v kostní dřeni [13,14,65,66,67].

Kalcimimetika, která by oddělila účinek na příštítná tělíska od hypokalcemizujícího efektu by pravděpodobně umožnila léčbu pacientů v časnějších fázích CKD [68]. Již byla vyvinuta molekula kalcimimetika III. generace. V experimentu u 5/6 nefrektomovaných krys nastalo efektivní snížení PTH, bez ovlivnění sekrece kalcitoninu a bez hypokalcémie.

Vývoj poznatků o kalcimimeticích a jejich terapeutickém využití tedy stále pokračuje a rýsuje se nejen rozšíření využití stávajícího přípravku, ale i vývoj nové aplikační formy a nové generace molekuly s efektem na CaR.

Dedikace grantu: IGA MZ CR č. NT/11355-4.

Literatura

1. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi M, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCarty LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.
2. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCarty LC, Liu W, Turner SA, Bushinsky DA. The calcimimetic AMG073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575–583.
3. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, Blaisdell PW, Brenner RM, Turner SA, Martin KJ. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. A randomized, double-blind multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800–807.

4. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Moe S, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
5. Amann K, Gross ML, London G, Ritz E. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
6. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
7. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394–401.
8. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F253–F264.
9. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–921.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl.3): S1–S202.
11. Druke TB. Calcimimetics versus vitamin D. What are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
12. Brown EM, Gamba G, Richardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–580.
13. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Pharmacol* 2010; 80:297–307.
14. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109:339–365.
15. Valle C, Rodriguez M, Santamaria R, Almaden Y, Rodriguez ME, Canadillas S, Martin-Malo A, Aljama P. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430–2436.
16. Theman TA, Collins MT. The role of the calcium-sensing receptor in bone biology and pathophysiology. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:289–301.
17. Al-Aly Z. The new role of calcimimetics as vasculotropic agents. *Kidney Int* 2009;75:9–12.
18. Bover J, Perez R, Molina M, Beavides B, Ariza F, Miguel JL, Tornero F, Torregrossa JV. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109–c121.
19. Zitt E, Rix M, Urena-Torres P, Fougere D, Jacobson SH, Petavy F, Dehmel B, Ryba M. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1956–1961.
20. Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Fukuhara S, Kurokawa K. Decreases in PTH in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2280–2288.
21. Wetmore JB, Quarles DL. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nature Clin Practice Nephrology* 2009;5:24–32.
22. Date T, Kawashita Y, Matsuzaki M, Kobayashi H, Nagano N. The administration of cinacalcet hydrochloride just before a haemodialysis session suppresses the transient rise in intact parathyroid hormone induced by a low calcium dialysate: when should cinacalcet hydrochloride be administered? Letter to editor. *NDT Plus* 2008;6:463–471.
23. Schaefer RM, Bover J, Dellana F, Sanz D, Asensio C, Sanchez-Gonzalez MC, Gross P, Zani V, Carter D, Jehle PM. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SENSOR study. *Clin Nephrol* 2008;70:126–134.
24. Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2010;31:482–489.
25. Yajima A, Akizawa T, Tsukamoto Y, Kurihara S, Ito A. Impact of cinacalcet hydrochloride on bone histology in patients with secondary hyperparathyroidism. *Therap Apheresis and Dialysis* 2008; 12 (Suppl.1):S38–S45.
26. Malluche HH, Mawad H, Monieur-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S157–S163.
27. Regidor MJA. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71:207–213.
28. Urena-Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:19–25.
29. Floege J, Raggi P, Block GA, Urena-Torres P, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Chertow G. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1916–1923.
30. Raggi P, Chertow GM, Urena-Torres P, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:1327–1339.
31. Urena-Torres P, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Petavy F, Reiner M, Raggi P. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; doi: 10.1093/ndt/gfs356.
32. Druke TB, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1828–1839.
33. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, Nishioka M, Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2305–2314.
34. Ichii M, Ishimura E, Okuno S, Chou H, Kato Y, Tsuboniwa N, Nagasue K, Maekawa K, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c195–c202.
35. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300–1313.
36. Sprague SM, Belozeroff V, Danese M, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients – a review. *Am J Nephrol* 2008;28:246–253.
37. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, Rempert A, Szathmari M, Musci I. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:1029–1038.
38. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.
39. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hov L, Kreipe HH, Haller H, Schwarz A. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934–1941.
40. Serra AL, Braun SC, Starke A, Savoca R, Harsberger M, Russmann S, Corti N, Wüthrich RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in patients with hyperparathyroidism after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:803–810.
41. Falck P, Vethe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reusset JL, Holdaas H. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 1048–1053.
42. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SA, Juppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary hyperphosphatoninism? *Kidney Int* 2006;70:1486–1494.
43. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164:839–847.
44. Serra AL, Wurthmann C, Wüthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1151–1157.
45. Morales E, Gutierrez E, Andres A. Treatment with calcimimetics in kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2010;24:79–88.
46. Serra A, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315–1319.
47. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012;94:1041–1048.
48. Charytan Ch, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, Klassen PS, McCarty LC, Pichette V. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:58–67.
49. Chonchol M, Locatelli F, Abboud JE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, Kaplan M, Roger SD, Sarkar S, Albizem MB, Mix TC, Kubo Y, Block GA. A randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197–207.
50. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL. Should cinacalcet be used in patients who are not on dialysis? *Nat Rev Nephrol* 2009;5(6):307–308.
51. de Francisco ALM, Pinar C, Palomar R. Cinacalcet should be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008;4:266–267.
52. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008;4:264–265.

53. Cunningham J, Danesh M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
54. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, Liu J, St Peter WL. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;78:578–589.
55. The EVOLVE Trial Investigators: The effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; doi:10.1056/NEJMoal205624.
56. Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Fisher DC, Kundt G, Haffner D. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1823–1829.
57. Messa P, Castelnovo C, Scalapogna A. Calcimimetics in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2012;178:143–149.
58. Mohammed IA, Sekar V, Bibtana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:387–389.
59. Scola N, Gackler D, Stucker M, Kreuter A. Complete clearance of calciphylaxis following combined treatment with cinacalcet and sodium thiosulphate. *J Germ Soc Dermatol* 2011;9:1030–1031.
60. Švára F. Potenciální nové a méně časté indikace cinacalcetu. *Osteol Bulletin* 2010;15:144–147.
61. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Marx S, Khan S. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3270–3278.
62. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, Brink H, Maduell F, Graf H, Frazão JM, Bos WJ, Torregrosa V, Saha H, Reichel H, Wilkie M, Zani VJ, Molemans B, Carter D, Locatelli F. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36–45.
63. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, Ling X, Goodman WG, Turner S, Charytan C. Cinacalcet HCl with low dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients versus vitamin D alone – the ACHIEVE study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718–1725.
64. Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int* 2008;74:265–275.
65. Zitt E, Woess E, Mayer G, Lhotta K. Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011; doi:10.1097/TP.ObO13822d87e8.
66. Gattone 2nd VH, Chen NX, Sinderson RM, Seifert RM, Duan M, Martin D et al. Calcimimetics inhibit late stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1527–1532.
67. Oh J, Beckmann J, Bloch J, Hettgen V, Mueller J, Li L, Hoemme M, Gross ML, Penzel R, Mundel P, Schaefer F, Schmitt CP. Stimulation of the calcium-sensing receptor stabilizes the podocyte cytoskeleton, improves cell survival, and reduces toxin-induced glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011; doi:10.1038/ki2011.105.
68. Henley C 3rd, Yang Y, Davis J, Lu JY, Morony S, Fan W, Florio M, Sun B, Shatzen E, Pretorius JK, Richards WG, St Jean DJ Jr, Fotsch C, Reagan JD. Discovery of a calcimimetic with differential effects on parathyroid hormone and calcitonin secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:681–691.

Ze světové literatury

J Bone Miner Res. 2011 Dec;26(12):2804–2811.

Patients with sclerosteosis and disease carriers: Human models of the effect of sclerostin on bone turnover. van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, van Bezooijen RL, Power J, Loveridge N, Papapoulos SE.

Sklerosteóza je vzácná kostní sklerozující dysplázie způsobená inaktivační mutací SOST genu, který kóduje tvorbu negativního regulátoru kostní formace, sklerostinu. Cílů této studie bylo několik: 1. určit, jak chybění sklerostinu u nemocných se sklerosteózou ovlivňuje kostní obrat; 2. zjistit, zda u přenašečů této mutace je syntéza sklerostinu nějak snížena a pokud ano, do jaké míry to má dopad na jejich fenotyp a kostní formaci. Autoři vyšetřili celkem 19 pacientů se sklerosteózou, 26 heterozygotních nosičů C69T SOST mutace a 77 zdravých jedinců. U všech vyšetřili sérové koncentrace sklerostinu, aminoterminálního propeptidu prokolagenu I. typu (P1NP) a C-terminální telopeptid kolagenu I. typu (CTX). U šesti nemocných a čtyř zdravých osob byly rovněž vyšetřeny vzorky kortikální kosti získané při běžném chirurgickém zákroku. V séru nemocných nebyl sklerostin detekovatelný, ale bylo jej možno změřit u všech přenašečů (střední hodnota 15,5 pg/ml; 95% interval spolehlivosti CI 13,7–17,2 pg/ml), u nichž ovšem dosahoval významně nižších koncentrací než u zdravých kontrol (40,0 pg/ml; 95% CI 36,9–42,7 pg/ml; $p < 0,001$). Koncentrace P1NP dosahovaly nejvyšších hodnot u nemocných (střední hodnota 153,7 ng/ml; 95% CI 100,5–206,9 ng/ml; $p = 0,01$ vůči přenašečům; $p = 0,002$ vůči kontrolám). Přenašeči měli významně vyšší koncentrace P1NP (58,3 ng/ml; 95% CI 47,0–69,6 ng/ml) než kontrolní jedinci (37,8 ng/ml; 95% CI 34,9–42,0 ng/ml; $p = 0,006$). U nemocných a přenašečů klesaly sérové koncentrace P1NP s věkem a dosáhly plateau po dvacátém roce života. U přenašečů mutace a jim věkem i pohlavím odpovídajících kontrol byla nalezena negativní korelace mezi sérovou koncentrací sklerostinu a P1NP ($r = 0,40$; $p = 0,008$). Střední hodnoty CTX se po korekci na věk pohybovaly v normálním rozmezí, mezi nemocnými ani přenašeči se nelišily ($p = 0,22$). Výsledky práce poskytují in vivo důkaz zvýšené kostní formace způsobené chyběním nebo sníženou tvorbou sklerostinu. Také napovídají, že potlačení sklerostinu může být titrovatelné, protože snížené koncentrace sklerostinu u přenašečů nevedou k žádné manifestaci choroby, ale již mají pozitivní účinek na kostní hmotu. Úlohu sklerostinu při resorpci kosti bude třeba ještě detailně prostudovat.

J Nutr Biochem. 2012 Jan;23(1):60–68.

Dietary supplementation with dried plum prevents ovariectomy-induced bone loss while modulating the immune response in C57BL/6J mice.

Rendina E, Lim YF, Marlow D, Wang Y, Clarke SL, Kuvibidila S, Lucas EA, Smith BJ.

Práce byla věnována účinkům sušených švestek na změny kostního metabolismu a imunitní odpovědi při deficitu ovariálních hormonů. Dospělé samičky C57BL/6J myši pod-

stoupily operaci, při níž část z nich byla ovariektomována (OVX), část ponechána s nedotčenými ovarii jako kontrolní skupina. Kontrolní skupina dostávala definovanou stravu AI-93, ovariektomovaná zvířata byla živena dietou obsahující 0 %, 5 %, 15 % nebo 25 % sušených švestek; tedy stravou srovnatelnou s kontrolami či nízkou (low dried plum, LDP), střední (MDP) nebo vysokou (HDP) dávkou. Podávání HDP stravy po čtyři týdny bylo schopno u OVX myši zabránit poklesu denzity i obsahu kostního minerálu v oblasti páteře. Úbytku trabekulární kosti v obratlech a proximální tibii po ovariektomii bylo možno předejít vysokou dávkou sušených švestek. V obratlech, dokonce došlo k významnému ($p < 0,05$) vzestupu pevnosti a tuhosti kostní tkáně. V kostní dřeni byla u OVX zvířat potlačena populace granulocytů a monocytů, stoupalo zastoupení lymfoblastů. MDP a HDP tyto změny zvrátily na úroveň kontrolní skupiny. Ukázalo se také, že sušené švestky vedou k potlačení lymfocytární produkce TNF-alfa splenocyty při stimulaci konkavalinem. Uvedená pozorování naznačují, že sušené švestky mají pozitivní vliv na strukturální i biomechanické vlastnosti kostní tkáně při současné úpravě myeloidní a lymfoidní populace v kostní dřeni a potlačují aktivaci splenocytů, která se objevuje při deficitu ovariálních hormonů.

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):286–292.

Low-Dose Zoledronate in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial.

Grey A, Bolland M, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR.

Intravenózní aplikace zoledronátu jednou ročně v dávce 5 mg snižuje riziko zlomenin. Dosud nebylo jasné, zda a jak ovlivňují skelet dávky nižší než 4 mg. Cílem této studie bylo posouzení účinku jednorázového podání zoledronátu v dávce 5 mg a nižší. Autoři studii pojali jako randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou, jež proběhla po dobu jednoho roku u 180 postmenopauzálních žen s osteopenií. Tyto dostaly jednorázově i.v. zoledronát v dávce 1; 2,5 či 5 mg nebo placebo. Základním výstupem byla změna denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře. Druhotně byly sledovány změny laboratorních markerů kostního obratu, BMD celotělová a v proximálním femuru.

Výsledky: Po dvanácti měsících se BMD axiálního skeletu zvýšila u všech aktivně léčených žen více než ve skupině s placebem. Střední (95% interval spolehlivosti) rozdíl oproti placebové skupině činil 3,5 % (2,2–4,8 %) pro dávku 1 mg; 4,0 % (2,7–5,3 %) při podání 2,5 mg a 3,6 % (2,3–4,9 %) při léčbě 5 mg zoledronátu. Pro každou z dávek je rozdíl významný ($p < 0,001$). Změny BMD v oblasti kyčle byly také při kterékoli dávce zoledronátu vyšší než u skupiny na placebo: 2,7 % (1,9–3,5 %) při dávce 1 mg; 3,6 % (2,8–4,4 %) u 2,5 mg a 3,6 % (2,8–4,4 %) při užití 5 mg zoledronátu, opět s $p < 0,001$ pro každou ze skupin. Oba sledované ukazatele kostního obratu (beta-C-terminální telopeptid kolagenu I. typu a prokolagen I – N terminální

propeptid) poklesly ve všech aktivně léčených skupinách vůči skupině placebové nejméně o 40 % (s $p < 0,001$ pro každou ze skupin). Pro každý z markerů lze doložit trend závislosti na dávce („p“ pro trend je $< 0,001$).

Závěr: Roční aplikace zoledronátu i.v. v dávce nižší než 5 mg vede k významným antiresorpčním účinkům. To opravňuje k dalším studiím, které by hodnotily účinek nižších dávek zoledronátu na výskyt zlomenin.

Clin Nephrol. 2012 Feb;77(2):97–104.

Is transiliac bone biopsy a painful procedure?

Audran M, Maury E, Bouvard B, Legrand E, Baslé MF, Chappard D.

Přestože možnosti a dostupnost neinvazivních metod vyšetření stavu kostní hmoty narůstá, histologické posouzení vzorku z transiliakální kostní biopsie zůstává velice ceněnou metodou při diagnostice metabolických či maligních kostních onemocnění. Nicméně klinici se někdy zdráhají indikovat toto „invazivní“ vyšetření argumentující tím, že může být velmi bolestivé. Cílem této studie bylo posoudit míru bolesti a obavy popisované nemocnými v době po biopsii a charakterizovat možné časné či pozdní vedlejší účinky. Jedna osoba získala telefonicky údaje do dotazníku (19 položek) od 117 pacientů, kteří podstoupili kostní biopsii u dvou zkušených lékařů při použití stejné anestezie a techniky. Otázky postihly bolest během a po biopsii, úzkost, srovnání s jinými potenciálně bolestivými vyšetřeními, časné a pozdní vedlejší účinky a celkové hodnocení z pohledu pacienta. Kostní biopsie byla shledána jako nebolestivá takřka u 70 % nemocných, 25 % pocítovalo v následujících dnech určitý dyskomfort. Biopsie byla popsána coby podobná či méně bolestivá jako aspirace kostní dřeně, odběr krve ze žíly nebo extrakce zubu. Asi 90 % pacientů ji charakterizovalo jako snesitelný diagnostický výkon. Vedlejší účinky nebyly závažné. Asi 7 % nemocných udávalo vasovagální epizodu, 47 % mělo ve dnech následujících po biopsii pocit lokálního pohmoždění. U nikoho nebyl výkon komplikován hematodem nebo infekcí. Ve zkušených rukou je transiliakální biopsie bezpečnou procedurou přinášející hodnotné informace.

J Bone Miner Res. 2012 Mar;27(3):687–693.

Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures.

Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, McClung MR, Reid IR, Siris ES, Zanchetta J, Zerbin CA, Libanati C, Cummings SR; for the FREEDOM Trial.

Denzita kostního minerálu (BMD) měřená dvouenergií rtg absorpciometrií (DXA) je u neléčených žen významným předpovědním faktorem zlomenin. Nicméně dosavadní studie naznačují, že změny BMD během léčby osteoporózy vysvětlují jen malou část poklesu rizika fraktur. Autoři se věnovali studiu výpovědní hodnoty DXA BMD změn jakožto předpovědního faktoru poklesu rizika zlomenin s použitím dat ze studie FREEDOM. V této studii figurovalo 7 808 žen ve věku 60–90 let s BMD T-skóre

(v oblasti bederní páteře či kyčle) méně než $-2,5$ ale nad $-4,0$. Účastnice náhodně dostávaly každých šest měsíců placebo nebo 60 mg denosumabu. Autoři využili standardní přístup k určení léčebného účinku vyjádřením procenta změny BMD při návštěvě (ve 12, 24 a 36 měsíci). Současně nově hodnotili procentuální rozdíl v BMD od počátku v době fraktury (model závislosti na čase). Denosumab významně zvyšoval BMD v kyčli o 3,2 %; 4,4 % a 5 % v čase 12., 24. a 36. měsíc, podle pořadí. Denosumab během 36 měsíců snížil riziko nových zlomenin obratlů o 68 % ($p < 0,0001$) a nevertebrálních fraktur o 20 % ($p = 0,01$). Bez ohledu na použitou metodu vysvětlila změna BMD v oblasti kyčle značnou část účinku denosumabu na riziko výskytu nových a zhoršení stávajících zlomenin obratlů (35%; 95% interval spolehlivosti 20–61 % a 51 %; 95 % interval spolehlivosti 39–66 %, počítáno jako procento změny v 36. měsíci a změna BMD v závislosti na čase, podle pořadí). Změna BMD také vysvětlila značnou část poklesu rizika nevertebrálních fraktur (87%; 95% interval spolehlivosti 35 až nad 100 % a 72 %; 95% interval spolehlivosti 24 až nad 10%, podle pořadí). Předchozí studie na pacientech tedy mohly význam vztahu mezi změnou BMD a léčebným účinkem na riziko zlomeniny podcenit. Nebo je tento významný vztah unikátní pro denosumab.

Cancer. 2012 Mar 1;118(5):1236–1243.

Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer: A population-based nested case-control study.

Singh H, Nugent Z, Demers A, Mahmud S, Bernstein C.

Chemoprolaxe je zajímavou možností, jak snížit rizika vzniku kolorektálního karcinomu (CRC). Preklinické studie naznačují, že bisfosfonáty (BP) mohou mít vůči CRC přímý supresivní účinek. Cílem této studie bylo zjistit vliv léčby BP na incidenci CRC.

Metodika: Autoři využili data z Manitoba Cancer Registry k identifikaci osob, u nichž byl v letech 2000–2009 diagnostikován CRC a které žily v Manitobě alespoň pět let před diagnózou. Každý takový případ byl porovnán s deseti kontrolními jedinci téhož věku, pohlaví a s podobnou dobou života v Manitobě. Pomocí oblastní databáze Drug Program Information Network autoři našli, kdo byl léčen BP. Logistická regresní analýza pak ukázala vliv expozice BP na incidenci CRC, s korekcí výsledků vůči využívání zdravotní péče, podstoupeným vyšetřením (včetně koloskopie), sociálně ekonomické situaci a předchozímu zdravotnímu stavu.

Výsledky: Celkem 5 425 nemocných s CRC bylo porovnáno s 54 242 kontrolami. Podle multivariační analýzy je užívání BP spojeno s poklesem rizika CRC (2–13 preskripcí BP během alespoň pěti let, pokles míry rizika (OR) na 0,84; 95% interval spolehlivosti CI 0,71–1,00; nad 14 preskripcí BP během alespoň pěti let, OR 0,78; 95% CI 0,65–0,94). Pokud se přihlíželo k typu BP, pak byl příznivý účinek signifikantní jen u risedronátu (OR 0,50; 95% CI 0,30–0,85). Prodloužení doby terapie nebo zvýšení kumulativní dávky kyseliny alendronové nemá významný vliv.

Závěry: Výsledky studie naznačují, že léčba BP, zejména risedronátem, může být spojena s poklesem rizika rozvoje CRC.

Bone. 2012 Mar;50(3):739–742.

Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin.

Gatti D, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M.

Positiva, jež přináší dlouhodobá léčba postmenopauzální osteoporózy bisfosfonáty, jsou omezena současným poklesem kostní formace. Cílem této práce bylo zjistit, zda je tento děj spojen se změnami plazmatické koncentrace sklerostinu či glykoproteinu Dickkopf-1 (DKK1). Jednalo se o přidružené sledování nemocných, kteří se zúčastnili jednoleté klinické studie fáze 2 s náhodným výběrem. Autoři vyšetřili 107 osob, které jednou měsíčně dostávaly intramuskulárně neridronát (12,5; 25 či 50 mg) nebo placebo. Plazmatická koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (CTX) poklesla o 61 %, 75 % a 73 % (u dávkování 12,5; 25 či 50 mg, v tomto pořadí). Střední pokles kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) ve dvanáctém měsíci terapie činil 47 %, 60 % a 52,6 % (u dávkování 12,5; 25 či 50 mg, v tomto pořadí). Plazmatická koncentrace DKK1 se po celou dobu studie u žádné skupiny nezměnila. Plazmatická koncentrace sklerostinu se vůči placebové skupině postupně a významně zvýšila pouze u nemocných léčených 25 nebo 50 mg neridronátu měsíčně a dosáhla výše 138–148 % bazálních hodnot ($p < 0,001$). Změny plazmatické koncentrace sklerostinu po roce terapie negativně korelovaly se změnami bALP ($p < 0,001$), a to i po korekci dat vůči změnám CTX a zařazení pouze léčených osob. Závěrem lze říci, že pokles formace kosti po několika měsících léčby bisfosfonáty je provázen vzestupem plazmatické koncentrace sklerostinu. To naznačuje, že Wnt signální cesta může mít svou úlohu ve vazbě mezi kostní resorpcí a formací.

Menopause. 2012 Apr;19(4):456–460.

Adolescent pregnancy is associated with osteoporosis in postmenopausal women.

Cho GJ, Shin JH, Yi KW, Park HT, Kim T, Hur JY, Kim SH.

Adolescence je rozhodujícím obdobím pro dosažení maximálního množství kostní hmoty – peak bone mass. Vlivy, jež nárůst kostní hmoty v této době naruší, mohou zvyšovat riziko osteoporózy. Některé studie se zabývaly negativním dopadem gravidity v adolescenci na nálezy vyšetření kostní hmoty po těhotenství. Nicméně jen málo poznatků existuje o tom, jak gravidita v adolescenci ovlivní denzitu kostního minerálu (BMD) a vznik osteoporózy po menopauze. Cílem této práce bylo posoudit vztah mezi těhotenstvím v adolescenci a výskytem osteoporózy u postmenopauzálních korejských žen. Autoři zpracovali průřezovou studii, do níž zařadili 719 postmenopauzálních žen (využili Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008). BMD byla měřena pomocí dvouenergiové rtg absorpciometrie.

Výsledky: U postmenopauzálních žen s graviditou v adolescenci v osobní anamnéze byly v porovnání s ostatními ženami nalezeny nižší hodnoty BMD v kyčli, krčku femuru i bederní páteři. Mnohočetná logistická regresní analýza ukázala, že postmenopauzální ženy s těhotenstvím v adolescenci v anamnéze mají po korekci na věk, body mass index, stav, úroveň vzdělání, finanční situaci, příjem alkoholu,

kouření, fyzickou aktivitu, věk při menarche a menopauze, počet porodů, hormonální terapii, energetický příjem, dávku vápníku stravou a saturaci vitamínem D, vůči ženám bez tohoto anamnestického údaje zvýšené riziko osteoporózy (OR 2,20; 95% interval spolehlivosti 1,12–4,30).

Závěr: Gravidita v adolescenci může být předpovědním faktorem osteoporózy v menopauze.

Nutrition. 2012 Apr;28(4):344–356.

A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. Glade MJ.

Práce se zabývá bezpečností každodenní suplementace vitamínem D. Autor prošel podrobně literární údaje originálních studií, metaanalýz a systematických přehledů, všechny pečlivě zhodnotil a závěry shrnul. Většina vědeckých prací došla k závěru, že dlouhodobé denní podávání 600–800 IU vitamínu D nemůže zajistit dosažení a udržení dostatečné saturace organismu (plazmatická koncentrace celkového 25-hydroxyvitamínu D nad 75nmol/l). Aby byl nastolen maximální fyziologický přínos vitamínu D na nervosvalový systém, centrální a periferní nervový systém, kardiovaskulární systém, respirační systém, kůži, oči, dentici, glykoregulaci, imunoregulaci a odolnost vůči chorobám, vyžaduje to denní příjem vitamínu D nejméně 1500 IU. Ani dlouhodobé denní dávky do výše 10 000 IU včetně nevedly v běžné populaci zdravých dospělých osob k žádným toxickým příznakům a jsou považovány za ještě bezpečné. Proto doporučení 2 000 IU denního příjmu vitamínu D splňuje i často citovaný a až nadměrně konzervativní pětinasobný bezpečnostní koeficient. Závěrem autor říká, že dlouhodobé každodenní podávání vitamínu D až do dávky 10 000 IU včetně maximalizuje jeho přínos a lze je považovat za bezpečné.

Osteoporos Int. 2012 Jul;23(7):2059–2062.

Nephrotic syndrome after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with osteoporosis.

Yilmaz M, Taninmis H, Kara E, Ozagari A, Unsal A.

Alendronát je jedním z nejvíce rozšířených bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy. Ačkoli bylo prokázáno, že jde o velice užitečný lék, také má své vedlejší účinky. V této práci autoři popisují případ rozvoje nefrotického syndromu po podání alendronátu. Na nefrologii byl přijat 36letý muž s výraznými edémy, jež se objevily čtyři měsíce po zahájení terapie alendronátem. Jeho hmotnost vzrostla o 13 kg během dvou týdnů. Původně neměl žádné klinické ani laboratorní patologické nálezy kromě osteoporózy, která byla důvodem k indikaci antiresorpční léčby. Při fyzikálním vyšetření v době přijetí dominovaly edémy nefrotického typu. Laboratorní vyšetření prokázalo masivní proteinurii (13,5 g/24 hod), normální renální funkce, hypoalbuminemii a hypercholesterolemii. Byla provedena biopsie ledvin. Mikroskopické zhodnocení vzorku odhalilo mírný vzestup mesangiálních buněk a matrix, nicméně bez abnormalit v tubulech či interstitiu. Alendronát byl vysazen a lékaři zahájili terapii diuretiky. Hmotnost nemocného poklesla během týdne z 84 na 67 kg. Žádná další farmaka nedostal. Během hospitalizace zůstávala plazmatická koncentrace kreatininu stálá, proteinurie postupně slábla a 40 dní po vysazení alendronátu vymizela zcela. Popsaná kazuistika ukazuje na možnost vzniku nefrotického syndromu v souvis-

losti s léčbou alendronátem. Je-li jeho podávání přerušeno, stav se zlepšuje i bez jakékoli další specifické terapie.

J Bone Miner Metab. 2012 Sep;30(5):596–601.

Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures.

Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim SK, Rhee Y.

Osteoporóza při těhotenství a laktaci (TLO) je vzácná, ale může způsobit bolestivé kompresivní fraktury obratlů, které postiženou ženu velmi obtěžují. Nemocné s TLO bývají často léčeny antiresorpčními přípravky snižujícími kostní obrat. Nicméně je třeba uvážit některé aspekty použití bisfosfonátů v této indikaci. 1. TLO se objevuje při první graviditě s velkou pravděpodobností opakování při graviditě další. 2. Dlouhodobé výstupy z podávání bisfosfonátů při TLO nejsou známy. 3. Je možnost, že bisfosfonáty, akumulované v kosti, mohou projít přes placentu. Tudíž je třeba pátrat po alternativních způsobech léčby. Autoři analyzovali vliv teriparidu (TPTD), lidského rekombinantního parathormonu (1–34), který podávali třem ženám s TLO po dobu 18 měsíců. Mnohočetné zlomeniny obratlů s těžkými bolestmi zad se u nich objevily během prvních šesti měsíců po porodu prvního dítěte. Dvě pacientky měly též pozitivní rodinnou anamnézu osteoporózy. Vzápětí po diagnóze TLO byla u nemocných zastavena laktace. Začala terapie kalciumkarbonátem, cholekalciferolem a TPTD. Bolesti zad velmi rychle ustoupily. Po osmnácti měsících léčby se denzita kostního minerálu (BMD) zvýšila o 14,5–25 % (v průměru o 19,5 %) v bederní páteři a o 9,5–16,7 % (v průměru o 13,1 %) v oblasti krčku femuru. Konečné Z-skóre se u těchto nemocných s TLO takřka normalizovalo. Dvě ženy porodily druhé dítě bez jakýchkoli komplikací. K žádným dalším frakturám nedošlo. TPTD by měl být uvažován v terapii žen s TLO, aby se zabránilo jejich dlouhodobé morbiditě.

Osteoporos Int. 2012 Oct;23(10):2461–2467.

Skeletal and hormonal responses to vitamin D supplementation during sunlight deprivation in Antarctic expeditioners.

Iuliano-Burns S, Ayton J, Hillam S, Jones G, King K, Macleod S, Seeman E.

Nedostatek slunečního svitu vede k deficitu vitamínu D, ale sérové koncentrace vitamínu D mohou být udržovány nad 50 nmol/l, pokud je dotyčná osoba suplementována dávkou 50 000 IU nejméně ob měsíc.

Úvod: Členové antarktických expedic jsou vystaveni dlouhodobému nedostatku slunečního svitu, což vede k deficitu vitamínu D. Autoři si stanovili hypotézu, podle níž by dávka 50 000 IU vitamínu D podaná jednou měsíčně (ekvivalent 1 600 IU denně) měla zvýšit sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25OH-D), potlačit sekreci parathormonu (PTH) a zlepšit denzitu kostního minerálu (BMD). Dávka 50 000 IU ob měsíc (ekvivalent 800 IU denně) by měla udržet dané parametry a jednorázové podání 50 000 IU před odjezdem projektivní účinek nemá.

Metodika: Byla zorganizována dvojitě zaslepená studie s náhodným výběrem, jíž se zúčastnilo 110 zdravých dospělých (91 mužů) průměrného věku 41 let (věkové rozpětí

24–65 let), kteří pracovali v Antarktidě po dobu až 12 měsíců. Účastníci dostali jednorázově 50 000 IU vitamínu D před odjezdem, nebo tutéž dávku během pobytu každý měsíc či ob měsíc. Všichni podstoupili vyšetření sérové koncentrace 25OH-D, PTH, osteokalcinu, CTx a kalcia, a to na začátku, v polovině a na konci expedice. Před cestou a po ní byla též u každého zjištěna BMD proximálního femuru a bederní páteře.

Výsledky: Počáteční koncentrace 25OH-D činila 59 ± 14 nmol/l. V půli expedice vzrostla sérová koncentrace 25OH-D u suplementovaných měsíčně o 7 nmol/l ($p < 0,05$), u nesuplementovaných ob měsíc se nezměnila. U osob s jednorázovým podáním vitamínu D před cestou poklesla sérová koncentrace 25OH-D o 8 nmol/l ($p < 0,05$) a jejich PTH vzrostlo o 27 % ($p < 0,09$). Koncentrace osteokalcinu v séru se zvýšila v průměru o 22 % u všech vyšetřovaných, BMD zůstala beze změny. Pokud sérová koncentrace 25OH-D na počátku převyšovala 50 nmol/l, udržela se nad tuto mez u všech sledovaných bez ohledu na režim suplementace. U jedinců s počáteční 25OH-D pod 50 nmol/l bylo třeba měsíčního nebo alternativního podávání k dosažení této hladiny, jednorázová dávka vitamínu D před cestou význam neměla.

Závěr: Během nedostatečného slunečního svitu v době do 12 měsíců lze udržet sérovou koncentraci 25OH-D nad 50 nmol/l, pokud jsou členové expedice suplementováni dávkou 50 000 IU nejméně každý druhý měsíc.

Eur J Nutr. 2012 Dec;51(8):939–945.

Is a daily supplementation with 40 microgram vitamin D(3) sufficient? A randomised controlled trial.

Toss G, Magnusson P.

Ve dvojitě zaslepené kontrolované studii s náhodným výběrem autoři hodnotili vliv podávání 40 ug (1 600 IU) vitamínu D3 denně na sérovou koncentraci 25-hydroxyvitaminu D3 (25/OH/D) a ukazatele kostního a minerálního metabolismu. Studie se zúčastnilo 55 jedinců (věk 55–84 let; 32 žen) v ústavní péči na 58. stupni severní zeměpisné šířky. Všichni denně dostávali po dobu jednoho roku 40 ug vitamínu D3 a 1 000 mg kalcia nebo pouze kalcium. Prováděná vyšetření zahrnovala plazmatickou koncentraci 25/OH/D, intaktního parathormonu (PTH), ionizovaného kalcia, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a tartarát rezistentní kyselý fosfatázy – isoforma 5b (TRACP5b).

Výsledky: Všichni suplementovaní vitamínem D3 dosáhli plazmatické koncentrace 25/OH/D nad 50 nmol/l. Střední hodnota (SD) pro 25/OH/D u nich stoupla z 50,4 (13,5) nmol/l na 84,2 (17,5) nmol/l, v rozpětí 55,0–125,0 nmol/l. U kontrolní skupiny činily tytéž hodnoty 47,3 (14,1) nmol/l a 45,7 (13,4) nmol/l, s rozpětím 26,0–73,0 nmol/l. Žádné vedlejší účinky zaznamenané nebyly a nejvyšší dosažená plazmatická koncentrace 25/OH/D – 125 nmol/l – je spolehlivě pod hodnotami toxickými. BALP ani TRACP5b se během studie významně neměnily.

Závěry: Podle této práce se zdá, že denní suplementace 40 ug (1 600 IU) vitamínu D3 postačuje k udržení plazmatické koncentrace 25/OH/D nad 50 nmol/l. Suplementace nemá vedlejší nežádoucí účinky.

Pokyny pro autory

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbohem a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu a faxu.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zaslajte redakci ve dvou exemplářích a zároveň jeho elektronickou verzi v některém ze standardních textových editorů. Je možné text zaslat elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatřete jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekoněčný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky l (malé l) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uveďte zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny zkratky použité v textu vysvětlete na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v hranatých závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Inicialy křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–668.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.)

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiology Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapozitivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píšou na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapozitivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístěte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.
redakce *Osteologického bulletinu*
Zakouřilova 142
149 00 Praha 4

Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2013 byl radostný a úspěšný. Nechť se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

Redakce

PF 2013