

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

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

### Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, 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:** GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

**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 nenes 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 předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně požívání fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



## OBSAH

### PŮVODNÍ PRÁCE

- |                                                                                                   |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Využitie denzitometrie u popálených pacientov</b>                                              | <b>3</b> |
| <i>P. Lengyel, S. Tomková, J. Babík, E. Frišman</i>                                               |          |
| <b>Sérové koncentrácie vitamínu D a osteomarkerov vo vzťahu k aktivite reumatoidnej artritídy</b> | <b>9</b> |
| <i>L. Sterančáková, Z. Killinger, J. Payer, Z. Zelinková</i>                                      |          |

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- |                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou</b>          | <b>16</b> |
| <i>K. Ládová, M. Vytřisalová, J. Vlček</i>                                  |           |
| <b>Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) z pohledu osteologa</b> | <b>22</b> |
| <i>S. Skácelová</i>                                                         |           |

### INFORMACE

- |                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Zpráva z jednání výboru SMOS dne 8. března 2013</b> | <b>33</b> |
|--------------------------------------------------------|-----------|

**Obrázek na titulní straně:** xxx [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: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

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

- Use of bone densitometry in burned patients** 3  
*P. Lengyel, S. Tomková, J. Babík, E. Frišman*

- Serum concentrations of vitamin D and bone markers and their relationship to rheumatoid arthritis activity** 9  
*L. Sterančáková, Z. Killinger, J. Payer, Z. Zelinková*

### REVIEW

- Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis** 16  
*K. Ládová, M. Vytřsalová, J. Vlček*

- Ankylosing spondylitis (Bechterew's disease) from an osteological perspective** 22  
*S. Skácelová*

### INFORMATION

- Zpráva z jednání výboru SMOS dne 8. března 2013** 33

### Cover page: xxx

[file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

## Využitie denzitometrie u popálených pacientov

P. LENGYEL, S. TOMKOVÁ, J. BABÍK, E. FRIŠMAN

*Klinika pre liečbu popálenín a rekonštrukčnej chirurgie, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., I. súkromná nemocnica, SR*

### SÚHRN

Lengyel P., Tomková S., Babík J., Frišman E.: **Využitie denzitometrie u popálených pacientov**

V problematike resuscitácie u popálených pacientov je ťažiskom problému kvantifikácia strát tekutín, elektrolytov a koloidov, ako výsledok rozsahu a hĺbky, dôležitý je samozrejme časový interval od termickej lézie.

35 pacientov s rozsahom popáleniny min. 20 % II.–III.–IV. st. bolo vyšetrených denzitometricky DEXA HOLOGIC QDR 4500 celotelovým scanom 24, 48 a 72 hodín po úraze. V súbore bolo 33 mužov a 2 ženy s rozsahom popáleniny od 20 do 65 % plochy tela, priemerný rozsah popáleniny bol 34,34 % plochy tela (n = 35). Z tohto súboru bolo 34 pacientov porovnaných so skupinou DEXA vyšetrených 34 nepopálených jedincov približne rovnakej výšky a hmotnosti. Celotelovým scanom sme zisťovali hmotnostné pomery v tukovom (FAT), svalovom (LEAN), kostnom (BMC) tkanive, ako aj súčte týchto tkanív v lokalitách hlavy, trupu horných a dolných končatín (FAT + LEAN + BMC), ktoré sme dosadzovali do grafov a hodnotili prírastky/úbytky hmotností v 48. hod. a 72. hod. oproti hodnotám v 24. hod. po úraze. Zisťovanie hmotností vážením a denzitometricky signifikantne korelovalo (+0,92). Vyhodnotením priemerov dynamiky hmotnostných zmien bolo zistené, že u povrchových popálenín (I.–II.–III. st.) v svalovom tkanive (LEAN) boli hodnoty +0,15 % (48 h) nasledované poklesom -0,95 % (72 h), v tukovom tkanive (FAT) +1,51 % (48 h)/+0,93 % (72h), celkovo (LEAN + FAT + BMC) + 0,18 % (48 h)/-0,15 % (72 h). V prípade, že sa jednalo o hlboké popáleniny (III.–IV. st.) v svalovom tkanive (LEAN) boli hodnoty +2,46 % (48 h)/+5,99 % (72 h), v tukovom tkanive (FAT) +1,48 % (48 h)/+5,77 % (72 h), celkovo +1,39 % (48 h)/+5,37 % (72 h). Skupina popálených vykazovala oproti kontrolnej vyšší podiel svalovej zložky (LEAN) 77,2 % vs. 72,8 % z celkovej hmotnosti pacienta, čo v našom súbore činí priemerne v absolútnych hodnotách +4,4 kg (n = 34).

V súčasnosti je málo takých neinvazívnych vyšetrovacích metód, ktoré by presne a podľa jednotlivých tkanív vedeli pomerat hmotnosti, resp. presun tekutín u rozsiahle popáleného pacienta. Z výsledkov práce vyplýva, že DEXA vyšetrením môžeme neinvazívne sledovať podľa hmotnostných prírastkov/úbytkov presuny tekutín v jednotlivých oblastiach i druhoch tkanív.

*Kľúčové slová: popáleniny, denzitometria*

### SUMMARY

Lengyel P., Tomková S., Babík J., Frišman E.: **Use of bone densitometry in burned patients**

Resuscitation of burned patients is closely associated with quantification of fluid, electrolyte and colloid losses, as a function of burn extent and depth; also important is the time since the injury.

Thirty-five patients with at least 20 % TBSA (2nd-3rd-4th degree) burns were examined using DEXA HOLOGIC QDR 4500 whole body scans at 24, 48 and 72 hours postburn. There were 33 burned men and 2 burned women with burns ranging from 20 % to 65 % TBSA, the average extent being 34.34 % (n = 35).

These burned patients were compared with a group of 34 non-burned individuals matched by height and weight and examined with DEXA. The whole body scans were used to determine the weight of fat tissue (FAT), lean tissue (LEAN), bone mineral content (BMC) and the total weight (FAT + LEAN + BMC) in various regions such as the head, trunk, upper and lower extremities. The values were plotted on graphs and weight increase/decrease at 48 and 72 hours postburn were calculated as compared with the weight at 24 hours. The data obtained by weighing and by DEXA examination correlated significantly (+0.92).

The average weight changes were evaluated, showing that in the case of superficial (1st-2nd-2nd B degree) burns, there was an increase of +0.15 % (48 h) followed by a decrease of -0.95 % (72 h) in LEAN. The changes were +1.51 % (48 h)/+0.93 % (72 h) and +0.18 % (48 h)/-0.15 % (72 h) for FAT and LEAN + FAT + BMC, respectively. In deep (3rd-4th degree) burns, the changes were +2.46 % (48 h)/+5.99 % (72 h) for LEAN, +1.48 % (48 h)/+5.77 % (72 h) for FAT and +1.39 % (48 h)/+5.37 % (72 h) for LEAN + FAT + BMC. The group of burned patients had a higher proportion of the LEAN component (77.2 % of total body weight) as compared with the controls (72.8 %). This equals to an average absolute weight difference of +4.4 kg (n = 34).

At present time, there is a lack of non-invasive investigation methods accurately measuring the weight of various body compartments, that is fluid shifts in burned patient. According to weight increase/decrease, DEXA examination can illustrate the shift of edema fluids between the regions and various types of tissues. Fluid retention as a weight increase or fluid elimination as a weight loss may serve as prognostic signs of healing/non-healing of particular burns at the time when it is not clear whether the burns are deep dermal or whole skin thickness. In the future, these facts may aid in the management of burns and indication for surgical treatment in severely burned patient.

*Keywords: burns, DEXA*

*Osteologický bulletin 2013;18(1):3–8*

**Adresa:** MUDr. Peter Lengyel, PhD., Klinika pre liečbu popálenín a rekonštrukčnej chirurgie, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., I. súkromná nemocnica, SR, Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca, Slovenská republika, e-mail: plengyel@nemocnicasaca.sk

Došlo do redakcie: 22. 10. 2012

Prijato k tisku:

### Úvod

Pri tekutinovej resuscitácii sa v rozličnej miere a lokalizácii vyskytuje edémová tekutina a deponuje sa v tkanivách. Akýkoľvek pohyb v zmysle úbytku a prírastku hmotnosti je kvantifikovateľný a možno ho zahrnúť do prehľadu o trende v daných konkrétnych regiónoch organizmu. Vzťah celotelovej denzitometrie a rozsiahle popálených pacientov súvisí s nedostatkom neinvazívnych vyšetrovacích metód na popis hmotnostných zmien v jednotlivých kompartmentoch.

Príčinou straty plazmatického objemu je ťažké poškodenie mikrovaskulárnej integrity, ktorého príčinou je termicky poškodené tkanivo.

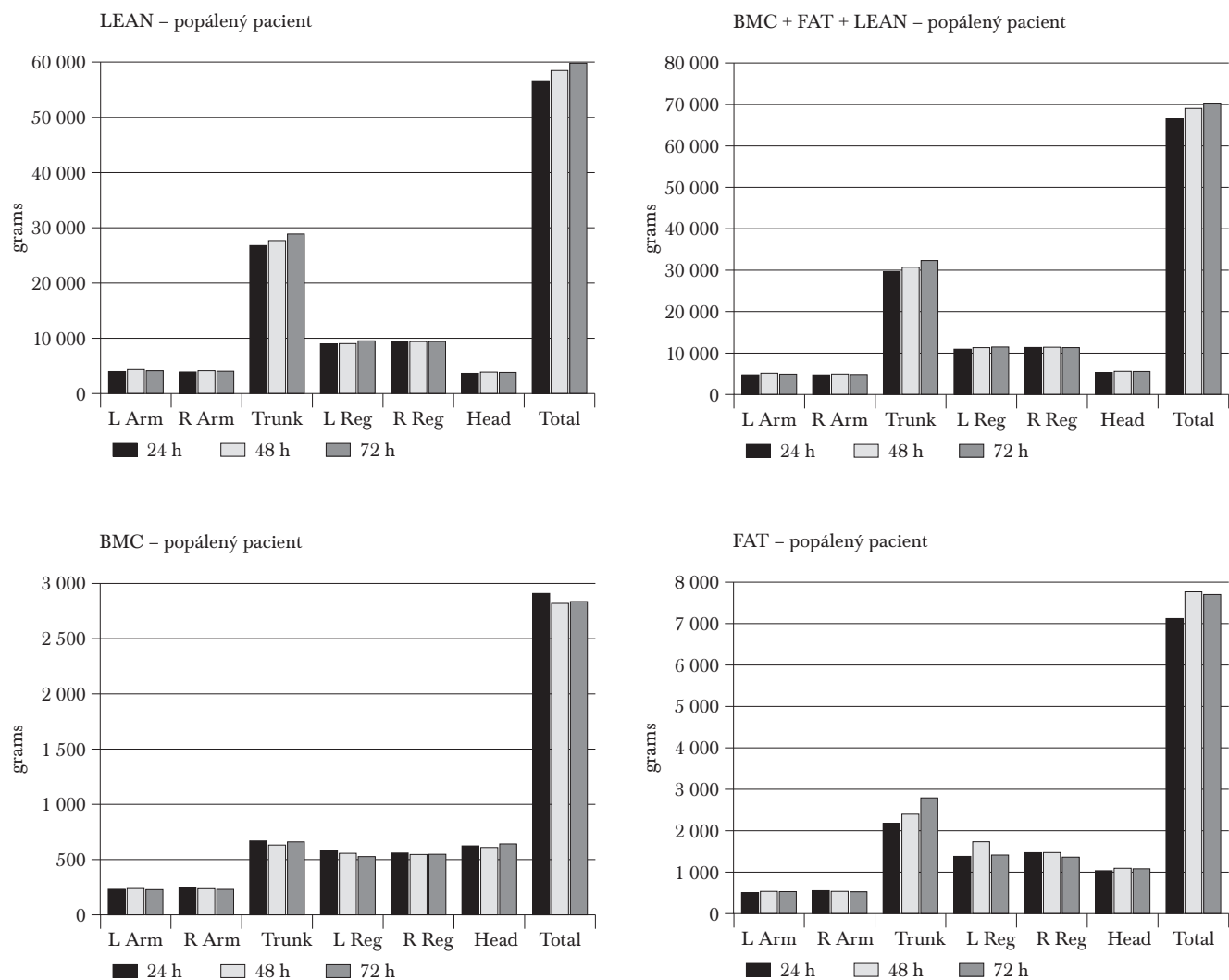
Základné hypotézy vybrané pre priemerne popálených pacientov (rozsah medzi 25 až 100 % plochy tela) označil Gomez-Cia T. et al. [1] takto:

- popálenina alteruje koeficient kapilárnej permeability pre proteíny v zóne popáleniny (K12),
- alterácia je najväčšia medzi 30 a 90 minútami po popálení,
- alterácia K12 ustupuje progresívne dosahujúc iniciálnych hodnôt približne 72 hodín od úrazu,
- táto alterácia je rovnaká pre každú jednotku poškodeného kapilárneho povrchu,
- závažnosť popáleniny je podmienená poškodeným kapilárnym povrchom, ktorý závisí od rozsahu a hĺbky popáleniny.

Demling R. H. [2,6] chápe tvorbu edému u popáleného pacienta ako sled na seba naväzujúcich patofyziologických zmien v mikrocirkulácii popáleného tkaniva a edém, ktorý

Grafy 1–4

Znázornenie merania dynamiky zmien hmotnosti tukového tkaniva (FAT) svalového tkaniva (LEAN), kostno-minerálneho tkaniva (BMC) a súčtu hmotností (FAT + BMC + LEAN) v lokalitách I. hor. končatina (L Arm), pr. horná končatina (R Arm), trup (TRUNK), I. dolná končatina (L Leg), pr. dolná končatina (R Leg), hlava (HEAD) a súčet (TOTAL)



sa tu vytvára sa týka popáleninou postihnutého tkaniva ako aj nepopálených tkanív.

### Ciele práce

- objasnenie dynamiky zmien hmotnosti v jednotlivých kompartmentoch a regiónoch organizmu u rozsiahle popáleného pacienta,
- kvantifikácia dynamiky zmien (prírastok, úbytok hmotnosti) v jednotlivých oblastiach u konkrétnych popálených pacientov,
- stanoviť prognózu pravdepodobnosti spontánneho zhojenia/ nezhojenia popálených plôch.

### Materiál a metodika

Denzitometrickým prístrojom HOLOGIC QDR 4500 sme podrobili vyšetreniu celotelovým scanom 35 popálených pacientov, u ktorých išlo o rozsah popáleniny od 20 % plochy tela s hĺbkou popáleniny minimálne II. st. a hlbšieho stupňa v intervaloch 24, 48 a 72 hodín po úraze. Vyhodnocovali sme hmotnostné hodnoty kompartmente tukovom (FAT), svalovom (LEAN), kostno-minerálovej zložke (BMC) ako aj celkovú hmotnosť v jednotlivých lokalitách (BMC + FAT + LEAN), ďalej podľa jednotlivých regiónov: ľavá horná končatina (L Arm), pravá horná končatina (R Arm), trup (Trunk), ľavá dolná končatina (L Leg), pravá dolná končatina (R Leg), hlava (Head) ako aj celková hodnota (Total). Hodnoty boli zadávané do stĺpcových grafov, kde sme sledovali dynamiku hmotnostných zmien v zmysle úbytku, resp. prírastku. U každého popáleného pacienta sme takto získali 4 grafy podľa typu tkaniva – tukové (FAT popálený pacient), svalové (LEAN popálený pacient), kostno-minerálové (BMC popálený pacient) a celkový súčet tkanív (BMC + FAT + LEAN popálený pacient). Tieto hodnoty sme porovnali navzájom, pričom sme zisťovali hmotnostné prírastky alebo úbytky v 48. hodine a 72. hodine po popálení oproti hodnotám v 24. hodine po popálení. Hodnoty boli vyjadrené v percentách, za základ sme považovali 24. hodinu po popálení.

Vzhľadom k spresneniu zberu dát, ako aj jednoznačnej interpretácii výsledkov sme považovali popáleniny III. st. za tie, u ktorých bola potrebná transplantácia kože, ostatné popáleniny, kde došlo k zhojeniu bez operácie sme považovali za II. st.

Vyhodnocovali sme aj jednotlivé popáleniny v rôznych lokalitách u pacientov a dynamiku zmien v jednotlivých telesných zložkách (FAT, LEAN, BMC, resp. ich súčet, *grafy 1–4*). Popálení pacienti boli dešokovaní tekutinovou resuscitáciou podľa Brooke Army Hospital formula – tekutiny za 24 hodín:

- elektrolyty  $1,5 \text{ ml} \times \% \times \text{hmotnosť v kg} + \text{koloidy } 0,5 \text{ ml} \times \% \times \text{hmotnosť v kg}$
- +2 000 ml 5 % Glc ako základný prísun tekutín [7].

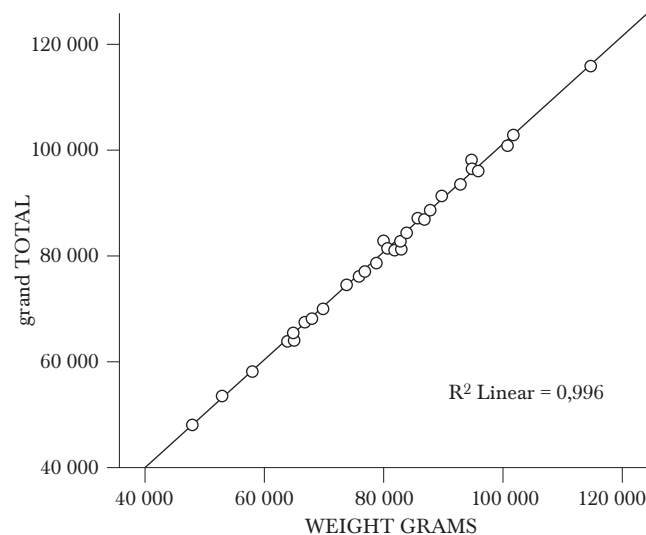
Porovnali sme vybranú skupinu 34 popálených pacientov s kontrolnou skupinou 34 nepopálených jedincov. Jedinci v kontrolnej skupine boli párovaní (match) na základe pohlavia, porovnateľnosti hmotností a výšky. V *grafe 5* je znázornená korelácia hmotností zistených vážením a hmotnosti odvodených z DEXA merania celotelovým scanom.

V skupine kontrolných jedincov ako aj v skupine popálených pacientov tieto hodnoty signifikantne korelovali ( $r = +0,996$ ;  $p < 0,05$ ).

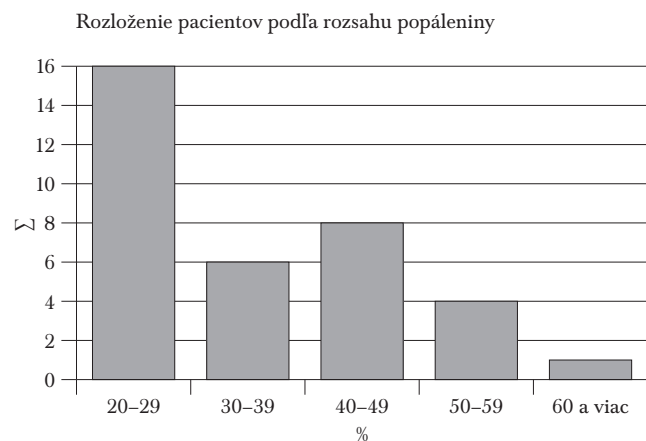
### Výsledky

V skupine popálených pacientov bolo 33 mužov (94,3 %) a 2 ženy (5,7 %). Z hľadiska etiologického bol v tejto našej skupine najčastejšou príčinou úrazu plameň – 20 pacientov (57,16 %), nasledovaný výbuchom – 5 pacientov (14,28 %), elektrický prúd – 5 pacientov (14,28 %), obarenie – 4 pacienti (11,43 %), popálenina kontaktom – 1 pacient (2,85 %). V našom súbore popálených sme mali pacientov s vekom najmladším 13 rokov, najstarším vo veku 75 rokov, priemerný vek pacienta bol 35,94 roka ( $n = 35$ ).

Graf 5  
Korelácia hmotností zistených vážením a hmotnosti vygenerovanej DEXA



Graf 6  
Znázornenie počtov pacientov podľa rozsahov v %



Rozsah popáleniny u pacientov bol udávaný v % plochy tela postihnutého popáleninami. V súbore boli popáleniny od 20 % až do 65 % plochy tela postihnutej popáleninami, pričom priemerný rozsah u týchto pacientov bol 34,34 % (n = 35). Zastúpenie pacientov podľa rozsahov je znázornené na grafe 6.

S rozsahom a hĺbkou popálení súvisela aj chirurgická liečba týchto pacientov, kde z celkového počtu 35 pacientov sa 29 podrobilo operačnej liečbe (82,86 %) a u 6 pacientov sa podarilo popáleniny zahojiť spontánnou epitelizáciou (17,14 %).

K zhojeniu chirurgicky liečených pacientov v našej skupine bolo potrebných vykonať od 1 do 6 operácií, priemerne 2,42 operácie (n = 29).

V skupine 35 rozsiahle popálených pacientov sa vyskytlo v lokalitách (hlava – HEAD, trup – TRUNK, ľavá dolná končatina – L LEG, pravá dolná končatina – R LEG, ľavá horná končatina – L ARM, pravá horná končatina – R ARM) 102 popálení I.–II.–IIIb. stupňa, ktoré sa zhojili spontánnou epitelizáciou a 74 popálení III.–IV. st., ktoré bolo potrebné riešiť operačne necrectomiou/necrectomiami s následnými transplantáciou/-ami kože.

U **povrchových popálení (I.–II.–IIIb. st.)** sme v svalovej zložke (LEAN) zistili priemerný prírastok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení +0,15 %. Tento priemerný prírastok bol nasledovaný priemerným úbytkom v 72. hodine po popálení oproti 24. hodine po popálení – 0,95 % (n = 102). V tukovej zložke (FAT) v prípade skupiny povrchových popálení (I.–II.–IIIb. st.) sme pozorovali priemerný prírastok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení +1,51 %. Následne v 72. hodine po popálení je pozorovateľný pretrvávajúci prírastok oproti 24. hodine po popálení +0,93 % (n = 102).

V kostno-minerálovej zložke (BMC) v prípade skupiny povrchových popálení sme zistili priemerný prírastok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení +2,55 %. Tento hmotnostný prírastok bol v 72. hodine po popálení oproti stavu v 24. hodín po popálení vystriedaný priemerným prírastkom +1,72 % (n = 102).

Súčet všetkých komponentov (LEAN + FAT + BMC) v jednotlivých povrchových popáleniach (I.–II.–IIIb. st.) priemerne vykazoval v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení priemerný prírastok +0,18 %. Hmotnostný prírastok bol vystriedaný v 72. hodine po popálení oproti 24. hodine úbytkom –0,15 % (n = 102).

U **hlbokých popálení (III.–IV. st.)** sme vo svalovej zložke (LEAN) zistili priemerný prírastok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení +2,46 %. Tento priemerný prírastok bol nasledovaný priemerným prírastkom v 72. hodine po popálení oproti 24. hodine po popálení +5,99 % (n = 74). V tukovej zložke (FAT) v prípade skupiny hlbokých popálení (III.–IV. st.) sme pozorovali priemerný prírastok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení +1,48 %. Následne v 72. hodine po popálení je pozorovateľný narastajúci prírastok oproti 24. hodine po popálení +5,77 % (n = 74).

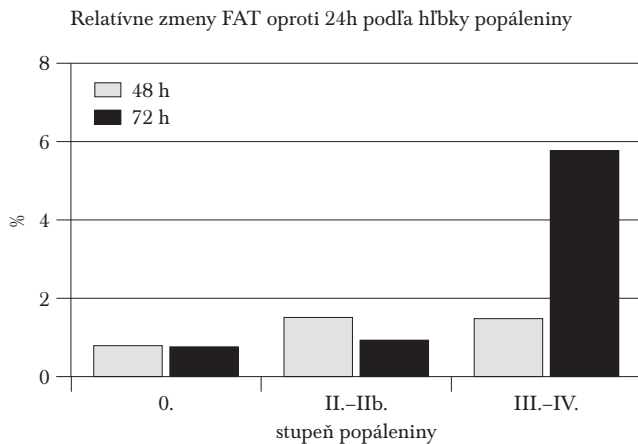
V kostno-minerálovej zložke (BMC) v prípade skupiny hlbokých popálení (III.–IV. st.) sme zistili priemerný úbytok v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení –2,15 %. Tento hmotnostný úbytok bol v 72. hodine po popálení oproti stavu v 24. hodine po popálení vystriedaný priemerným prírastkom +1,57 % (n = 74).

Súčet všetkých komponentov (LEAN + FAT + BMC) v jednotlivých hlbokých popáleniach (III.–IV. st.) priemerne vykazoval v 48. hodine oproti 24. hodine po popálení priemerný prírastok +1,39 %. Hmotnostný prírastok bol vystriedaný v 72. hodine po popálení oproti 24. hodine pokračujúcim prírastkom 5,37 % (n = 74).

V **miestach lokalít nepopálených alebo susediacich s popálenými** sme pozorovali v zložke svalového tkaniva (LEAN) počiatočný prírastok +2,31 % v 48. hodine, ktorý sa následne v 72. hodine znížil na +1,60 % (n = 40). V tukovom tkanive (FAT) je v 48. hodine prírastok +0,79 % striadaný prírastkom +0,76 % v 72. hodine po úraze (n = 40).

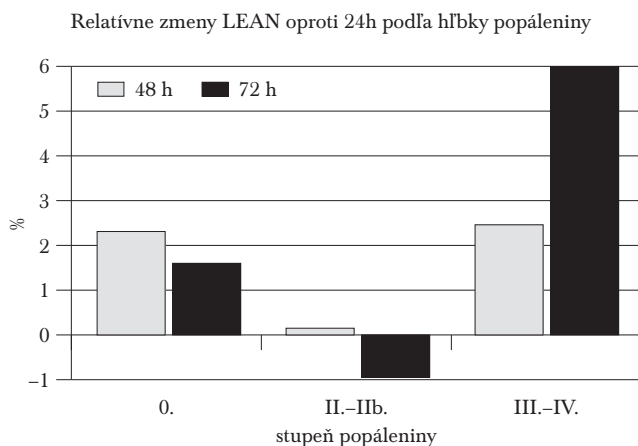
Graf 7

Znázornenie relatívnych zmien (v %) v tukovej zložke (FAT) v 48. a 72. hodine po popálení oproti 24. hodine v závislosti od hĺbky popáleniny



Graf 8

Znázornenie relatívnych zmien (v %) v svalovej zložke (LEAN) v 48. a 72. hodine po popálení oproti 24. hodine v závislosti od hĺbky popáleniny



Kostno-minerálový komponent (BMC) v nepopálených lokalitách vykazoval úbytky  $-0,60\%$  v 48. hodine, respektíve  $-0,47\%$  v 72. hodine po úraze ( $n = 40$ ).

Celkový súčet hmotností jednotlivých nepopálených lokalít (FAT + BMC + LEAN) vykazoval v 48. hodine priemerný prírastok  $+1,92\%$ , ktorý sa v 72. hodine po úraze zmenil na  $+1,96\%$  ( $n = 40$ ). Ilustrácia výsledkov je znázornená na *grafoch 7, 8, 9 a 10*. **Pri porovnaní vybraných 34 popálených pacientov s 34 kontrolnými jedincami sme zistili**, že popálení pacienti mali signifikantne vyššie hodnoty hmotnosti svalovej zložky (LEAN) v temer všetkých regionoch organizmu. Tento jav sa odzrkadlil v celkovom súčte hmotnosti ako prírastok celotelovej hmotnosti v priemere  $+4,4$  kg. Celotelový podiel svalovej zložky (LEAN) u popálených činil  $77,2\%$ , oproti  $72,8\%$  podielu svalovej zložky (LEAN) u kontrolnej skupiny nepopálených jedincov.

V prípade tukovej zložky (FAT) je táto u popálených pacientov redukovaná oproti tukovej zložke kontrolnej skupiny jedincov len v lokalitách trupu (TRUNK) a oboch dolných končatín (R Leg, L Leg).

## Diskusia

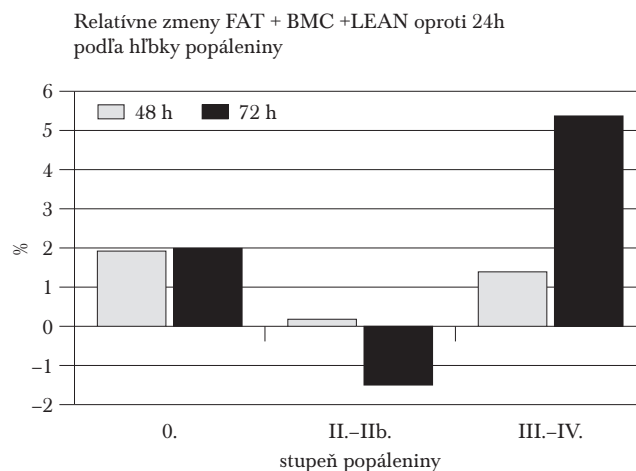
Pre sledovanie hmotnostných zmien celotelovým scanom denzitometricky nás viedol predpoklad najvýraznejších zmien v rámci prvých 72 hodín po popálení, kedy pri dešokovaní masívnym množstvom tekutín (elektrolytov i koloidov) dochádza k presunom tekutín v jednotlivých tkanivách a regionoch u popáleného pacienta.

Lund T. a spol. [10] udávajú, že bol nameraný negatívny intersticiálny tlak, čo pri zvýšenej kapilárnej permeabilite generuje popáleninový edém. Podľa Demlinga R. H. a spol. [2,6] v popálenom tkanive dochádza k okamžitému prechodnému poklesu krvného prietoku. Potom nastáva pokračujúca arteriolárna vazodilatácia v zvyšku zachovanej mikrocirkulácie. Rápidným obnovovaním krvného prietoku termicky poškodených ciev sa začína tvoriť edém. Tvorba edému sa zdá vyvíjať v dvojfázovom obraze. Sledujeme okamžitý, ale prechodný (niekoľko minút) vzostup množstva tkanivovej tekutiny, nasledovaný sekundárne stupňovitým vzostupom prísunu tekutiny do tkaniva oveľa väčšieho rozsahu, experimentálne potvrdeným 20 násobným zvýšením prítoku lymfy do popáleného tkaniva. Časový priebeh a veľkosť edému tkaniva je závislý na stupni krvného prietoku mikrocirkulácie. Tvorba edému u malých popálení je maximálna medzi 8 a 12 hodinou po popálení. V prípade rozsiahleho popálenia systémová hypovolémia opozdí nástup edému a maximálna akumulácia tekutín sa objavuje medzi 18 a 24 hodinou po popálení.

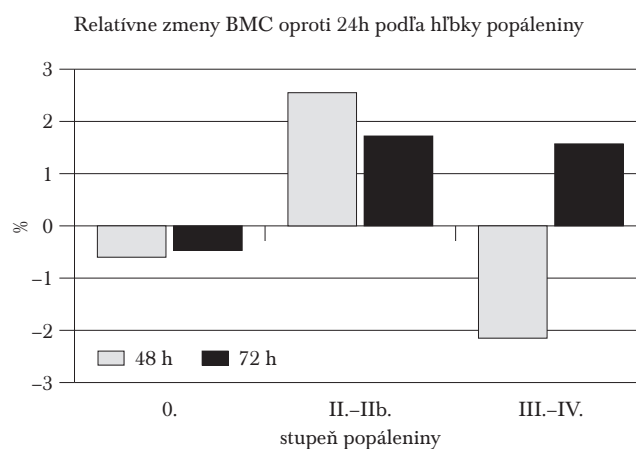
Množstvo je závislé od adekvátnosti tekutinovej resuscitácie. Aj pri masívnej tekutinovej resuscitácii je nezriedka hematokrit u týchto pacientov 50 až 55 %, čo poukazuje na straty plazmatického objemu do tkanív vo väčšej odchyľke než sú nahrádzané.

Podľa Konigovej a spol. [9] sa u rozsiahle popálených objavuje generalizovaný edém. Dokázalo sa, že u rozsahov nad 50 % plochy tela sa presunie približne 50 % náhradných roztokov určených na resuscitáciu v prvých 24 hodinách

Graf 9  
Znázornenie relatívnych zmien (v %) v celkovom súčte tkanív (FAT + BMC + LEAN) v 48. a 72. hodine po popálení oproti 24. hodine v závislosti od hĺbky popáleniny



Graf 10  
Znázornenie relatívnych zmien (v %) v kostnej zložke (BMC) v 48. a 72. hodine po popálení oproti 24. hodine v závislosti od hĺbky popáleniny



z riečiska do nepopálených tkanív, hlavne ak nie sú podávané súčasne koloidy.

V prípade povrchových popálení a hlbokých dermálnych popálení (IIb. st.), ktoré sa zhojili spontánnou epitelizáciou sme pozorovali v období po maximálnej kulminácii edému v 48. hodine úbytok hmotnostného prírastku v tukovom tkanive z  $+1,51\%$  na  $+0,93\%$  v 72. hodine po popálení. Podobne v svalovom tkanive (LEAN) u povrchových popálení a hlbokých dermálnych popálení (IIb.) sme sledovali po predchádzajúcom priemernom prírastku  $+0,15\%$  v 48. hodine po popálení priemerný hmotnostný úbytok  $-0,95\%$ . Celkovo v súčte hmotnostných zmien v regióne s povrchovou alebo hlbokou dermálnou popáleninou (IIb.) je po 72 hodinách priemerný hmotnostný úbytok  $-1,5\%$ . Pokiaľ sa

jedná o susediace regiony sme podobne u jednotlivých pacientov sledovali skôr úbytok než prírastok hmotnosti. Tieto výsledky sú v zhode s pozorovaniami iných autorov o popáleninovom edéme [3,4,5].

Tieto skutočnosti pripisujeme patofyziológii popáleninového šoku, keď v prípade povrchových popálenín dochádza k obnoveniu koeficientu kapilárnej permeability  $K_{12}$  po 72 hodinách [1] s následnou resorpciou edémovú tekutiny a jej mobilizáciou, ktorá po prechode do intravaskulárneho priestoru je následne eliminovaná obličkami v polyurickej fáze šokového stavu. Popáleninový šok je hypovolemický svojou povahou a je charakterizovaný poklesom plazmatického objemu, srdcového výdaja, hodinovej diurézy a vzrastom systémovej vaskulárnej rezistencie a redukciou krvného prietoku periférie [8]. V prípade hlbokých popálenín (III.–IV. st.), kde nie je možné spontánne zhojenie popálených plôch a tkaniva sme v tukovom tkanive (FAT) zaregistrovali v 48. hodine po úraze priemerný hmotnostný prírastok +1,48 %, ktorý sa v 72. hodine po úraze zväčšil na priemerný prírastok +5,77 %. V svalovom tkanive (LEAN) je priemerný hmotnostný prírastok v mieste hlbokého popáleniny v 48. hodine +2,46 % nasledovaný priemerným hmotnostným prírastkom 5,99 %. Celkovo v súčte priemerných hmotnostných zmien tkanív v danom regióne v hlbokou popáleninou je prírastok +1,39 % v 48. hodine nasledovaný priemerným hmotnostným prírastkom +5,37 % v 72. hodine po úraze.

V susediacich regiónoch s regiónom hlbokého popáleniny postihujúcej hlbšie štruktúry (IV. st.) sme u viacerých pacientov pozorovali taktiež hmotnostný prírastok, aj keď v danom regióne nebola hlbšia popálenina.

Ak teda predpokladáme, že hlboké popáleniny (III.–IV. st.) ako osmoticky aktívne tkanivá majú tendenciu deponovať v sebe a v svojom okolí (regióne) tekutinu, nedochádza tu k hmotnostnému úbytku.

Hmotnostný prírastok v jednotlivých tkanivách (svalstvo – LEAN, tuk – FAT) alebo v ich súčte (LEAN + BMC + FAT) by v týchto prípadoch mohol byť určitým prognostickým ukazovateľom v zmysle možnosti prehĺbenia popáleninovej plochy susp. indikátorom hlbokého popáleniny (minimálne III. a hlbší stupeň).

Dynamiku hmotnostných zmien v kostno-minerálovom komponente (BMC) sme si nedovolili interpretovať kvôli relatívnej krátkosti intervalu sledovania pacientov v šokovom stave, pričom sa domnievame, že je predmetom iných štúdií dlhodobejšieho charakteru.

## Záver

Vzhľadom ku skutočnosti, že v súčasnosti len málokteré neinvazívne vyšetrenie je schopné bez veľkej záťaže v celosti i jednotlivito pomerne hmotnosti jednotlivých lokalít (popálených i nepopálených) ako celotelové denzitometrické vyšetrenie považujeme ho do budúcnosti za vhodné vyšetrenie u rozsiahle popálených pacientov. Isté úskalia pri denzitometrickom vyšetrení predstavujú pacienti na umelej pľúcnej ventilácii v rámci realizácie vyšetrenia, ako aj iné faktory ako poloha pacienta, ochorenia v anamnéze ako poruchy prekrvenia, edémy chronického charakteru, ktoré môžu skresliť výsledok vyšetrenia. Vzhľadom na nevelký súbor pacientov sa jedná o určitý úvod do problematiky, kde nie je možné vysloviť jednoznačné závery. Jeho význam však pre klinickú prax v budúcnosti vidíme v prípadoch rozsiahle popálených pacientov, kde klinicky často nie je vždy možné jednoznačne stanoviť hĺbku popáleniny v rozhraní II. a III. stupňa.

## Literatúra

1. Gomez-Cia T, Roa L, Cantero A. Physiopathology of the burn shock: resuscitation. *Ann of the Mediterr Burns Club* 1990;3:9.
2. Demling RH. Fluid Replacement in Burned Patients. *Burns* 1987;67:15–30.
3. Arturson G, Mellander S. Acute changes in capillary filtration and diffusion in experimental burn injury. *Acta Physiol Scand* 1964;62:457.
4. Arturson G, Groth T, Hedlund A et al. Potential use of computer simulation in treatment of burns with special regard to oedema formation. *Scand Journal Plast Reconstr Surgery* 1984;62:457.
5. Belba M. Our Experience in the Treatment of Burn Shock by Hypertonic Lactated Saline Solution. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2005;18(2):61–67.
6. Demling RH. The burn edema process: current concepts. *J Burn Care and Rehabilitation* 2005;6:207–227.
7. Warden GD. Burn shock resuscitation. *World J Surg* 1992;16:21–23.
8. Herndon DN. *Total Burn Care*. Saunders 2007;877:94.
9. Konigová R. a spol. Komplexní léčba popáleninového traumatu. *Karolinum* 2010; 430:s.173.
10. Lund T, Ornheim H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. *World J Surg* 1992;16(1):2–9.

# Sérové koncentrácie vitamínu D a osteomarkerov vo vzťahu k aktivite reumatoidnej artritídy

L. STERANČÁKOVÁ, Z. KILLINGER, J. PAYER, Z. ZELINKOVÁ

V. interná klinika, LF UK a UN Bratislava

## SÚHRN

Sterančáková L., Killinger Z., Payer J., Zelinková Z.: **Sérové koncentrácie vitamínu D a osteomarkerov vo vzťahu k aktivite reumatoidnej artritídy**

**Úvod:** Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie postihujúce aj mimokĺbne systémy. Je známe, že u pacientov s RA dochádza k signifikantnému poklesu množstva kostnej hmoty a následnému rozvoju osteoporózy. Podiel vysokej zápalovej aktivity a koncentrácie vitamínu D3 na tomto procese nie je presne objasnený.

**Cieľ práce:** Naším cieľom bolo zistiť vzťah aktivity RA s vybranými laboratórnymi parametrami kostného metabolizmu a koncentráciou vitamínu D3.

**Súbor a metódy:** Vyšetřili sme 43 pacientov s rôznou aktivitou RA. Priemerný vek pacientov bol 52,4 rokov, pomer žien a mužov predstavoval 3,3 : 1. Pacienti neboli liečení antiporotikami ani vitamínom D. Aktivitu ochorenia sme hodnotili prostredníctvom skóre DAS28 (disease activity score), kostný metabolizmus laboratórnymi markermi – osteokalcín (OC) a CTx (C-terminálny telopeptid kolagénu typu I). Stanovovali sme tiež hladinu vitamínu D3. Na štatistické hodnotenie sme použili Pearsonov korelačný koeficient.

**Výsledky:** Dokázali sme štatisticky významnú negatívnu koreláciu aktivity ochorenia a hladiny vitamínu D. Vzťah medzi osteomarkermi a DAS28 skóre nedosiahol štatistickú významnosť, pozorovali sme však trend vzostupu kostného obratu so zvyšujúcou sa aktivitou RA.

**Záver:** RA je jedným z najtypickejších príkladov chronického zápalového procesu. U pacientov s pretrvávajúcou vysokou aktivitou RA dochádza v relatívne krátkom čase k hlbokým zmenám skeletu. Je preto potrebné v tejto skupine pacientov venovať zvýšenú pozornosť prevencii sekundárnej osteoporózy. Medzi tieto opatrenia patrí aj vyšetrenie a správna interpretácia nameraných hladín vitamínu D3, markerov kostného obratu a zhodnotenie kostnej hustoty.

*Kľúčové slová:* reumatoidná artritída, DAS28, osteokalcín, CTx, vitamín D

## SUMMARY

Sterančáková L., Killinger Z., Payer J., Zelinková Z.: **Serum concentrations of vitamin D and bone markers and their relationship to rheumatoid arthritis activity**

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disorder also affecting the extra-articular systems. Patients with RA are known to have significantly reduced bone mass and to develop osteoporosis subsequently. The exact contribution of high inflammatory activity and vitamin D3 concentration to this the process is unclear.

**Objective:** The study aimed at determining the relationship between RA disease activity and selected laboratory parameters of bone metabolism and vitamin D3 concentrations.

**Patients and methods:** A total of 43 patients with different RA activity were examined. Their mean age was 52.4 years and the female-to-male ratio was 3.3 : 1. The patients were treated with neither anti-osteoporotic drugs nor vitamin D. Their disease activity was evaluated using the disease activity score (DAS 28) and bone metabolism was determined by laboratory markers such as osteocalcin (OC) and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx). Vitamin D3 levels were also measured. For statistical evaluation, the Pearson correlation coefficient was used.

**Results:** There was a statistically significant negative correlation between disease activity and vitamin D levels. The relationship between bone markers and DAS 28 scores did not reach statistical significance. However, an increase in bone turnover associated with increased RA activity was observed.

**Conclusion:** RA is one of the most typical examples of chronic inflammation. Profound bone changes are known to occur within a relatively short time in patients with high RA activity. Therefore, secondary osteoporosis screening should be provided in this group of patients. A recommended clinical approach includes vitamin D, bone metabolism markers and bone mineral density measurements.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, DAS 28, osteocalcin, CTx, vitamin D

*Osteologický bulletin 2013;18(1):9–15*

**Adresa:** MUDr. Lenka Sterančáková, V. interná klinika, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: lenkasteranckova@gmail.com

Došlo do redakcie: 26. 11. 2012

Přijato k tisku: 11. 2. 2013

## Úvod

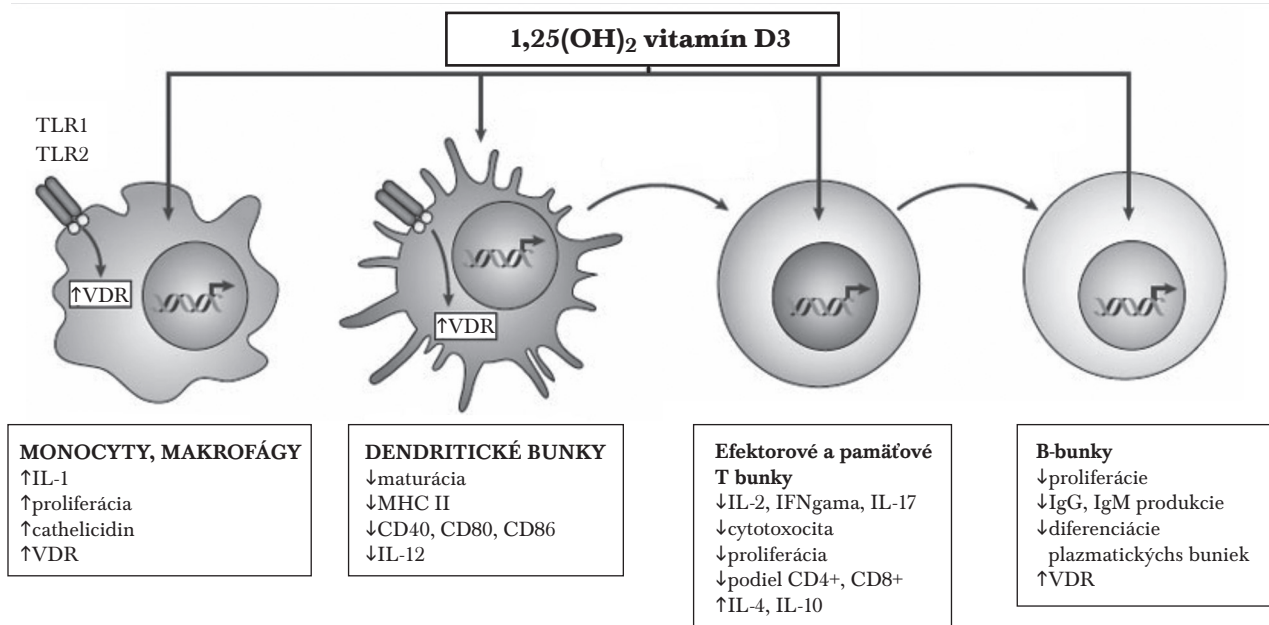
Kostné prejavy u reumatoidnej artritídy (RA) po prvý krát opísal Barwell v roku 1865. RA je asociovaná s fokálnym a systémovým znížením kostnej denzity, ktoré je výsledkom narušenia rovnováhy medzi osteoformáciou a osteoresorpciou v remodelačných jednotkách. Kostné postihnutie pri RA je jednou z hlavných príčin invalidity týchto pacientov. Riziko osteoporotických zlomenín je pri RA 1,5–2 krát vyššie ako u zdravej populácie. K vzniku osteoporózy u RA prispievajú nielen štandardné rizikové faktory primárnej osteoporózy, ale i zápal, imobilizácia a užívanie imunosupresívnej a glukokortikoidovej liečby [1,2].

Kostná prestavba je kontinuálny proces kostnej resorpcie a formácie. Pri RA úbytok kostnej hmoty je vo vzťahu k zvýšenej kostnej resorpcii, zatiaľ čo údaje o tvorbe kostí sú kontroverzné [3]. Štúdie na zvieracích modeloch ukázali, že

osteoklastogenéza v kĺbe je rýchly a dynamický proces, ktorý vedie k rýchlemu úbytku kostnej hmoty juxtaartikulárnej kosti a je predpokladom skorého nástupu štruktúrneho poškodenia [4].

**Patogenéza zmeneného kostného metabolizmu pri RA** je multifaktoriálna a podiel, akým sa na rýchlom rozvoji podieľa vysoká zápalová aktivita (popri vplyve inaktivity, liečby kortikoidmi), nie je presne objasnený. Mechanizmy kostnej remodelácie pri RA zahŕňajú interakcie medzi kostnými a infiltrujúcimi zápalovými bunkami. Rozhodujúcim činiteľom sa v tomto prípade zdá byť faktor nekrotizujúci tumory  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ktorý spolu s interleukínom 6 (IL-6) a interleukínom 1 (IL-1) indukujú osteoklastogenézu, podporujú zápal, resorpciu kostí a potláčajú nábor osteoblastov z progenitorových buniek. TNF- $\alpha$  indukuje expresiu RANKL (li-

Obr. 1  
Vitamín D a imunitný systém



1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 pôsobí na niekoľko typov imunitných buniek, vrátane makrofágov, dendritických buniek, T- a B-buniek. Makrofágy a dendritické bunky konštitučne exprimujú jadrový steroidný receptor pre 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 (VDR). V T- a B-bunkách sa VDR exprimuje len po ich aktivácii. V makrofágoch a monocytoch vitamín D3 pozitívne ovplyvňuje svoje vlastné účinky zvýšením expresie VDR. Niektoré signály sprostredkované cez TLR1,2 (receptory na bunkovej membráne sprostredkujúce signál pre VDR receptory) môžu zvýšiť expresiu VDR. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 tiež indukuje expresiu interleukínu 1 (IL-1) a katelicidín (antimikrobiálny peptid) v makrofágoch, čím prispieva k vrodeným imunitným reakciám na niektoré baktérie. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 potláča maturáciu dendritických buniek, bráni expresii molekúl MHC (molekúl hlavného histokompatibilného komplexu) triedy II a diferenciálnych znakov CD40, CD80, CD86, znižuje produkciu interleukínu 12 (IL-12) a zvyšuje produkciu interleukínu 10 (IL-10). 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 znižuje v T-bunkách produkciu interleukínov 2 a 17 (IL-2, IL-17), interferónu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), oslabuje cytotoxickú aktivitu T-buniek, znižuje proliferáciu T-buniek exprimujúcich CD4+ a CD8+ diferenciálne znaky a zvyšuje expresiu interleukínu 4 a 10 (IL-4, IL-10). Nakoniec, v B-bunkách 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamín D3 znižuje produkciu imunoglobulínov triedy G a M (IgG a IgM), brzdí proliferáciu B-buniek, diferenciáciu plazmatických buniek a zvyšuje expresiu VDR.

Modifikované podľa Rodrigo Mora J. et al. Vitamin effects on the immune system: vitamin A and D take centre stage. Nature Reviews Immunology 2008;8:685–698

gand pre RANK – receptor nukleárního faktora  $\kappa$ B) na povrchu stromálních a osteoblastických buniek. Vázba RANKL na receptor RANK spôsobuje diferenciáciu osteoklastov a následne kostnú resorpciu. Časť účinkov TNF- $\alpha$  je sprostredkovaná cez DKK-1 (Dickkopf-1). DKK-1 redukuje osteoblastickú aktivitu cez negatívnu reguláciu Wnt signálnej dráhy. Wnt je  $\beta$ -katenín signálna dráha, ktorá hrá významnú úlohu v diferenciácii kostných buniek, ich proliferácii a apoptóze, a nabáda mezenchymálne progenitorové bunky diferencovať sa na osteoblasty. Blokádou Wnt signálnych proteínov sa tlmí aktivita osteoprotegerínu, ktorý je silným inhibítorom kostnej resorpcie a antagonistom RANKL [5,6,7].

**Vitamín D** hrá dôležitú úlohu v metabolizme kostí. Hoci je vitamín D známy približne 80 rokov, jeho aktívny metabolit 1,25-(OH) $_2$ -D3 bol objavený pred menej ako 25 rokmi. Hlavným biologickým účinkom aktívnej formy vitamínu D je udržanie hladín sérového vápnika v normálnom rozmedzí. Zvyšuje črevnú absorpciu kalcia a ovplyvňuje aktivitu kostných buniek. V posledných rokoch sa však čoraz častejšie spomína jeho imunomodulačný účinok. Vitamín D pôsobí cez jadrové steroidné receptory (VDR) vyjadrené na antigén prezentujúcich bunkách, aktívnych T- a B-lymfocytoch. VDR je ligand-dependentný transkripčný faktor, ktorý tkanivovo špecificky moduluje expresiu génov. Primárnym cieľom pre imunomodulačný efekt vitamínu D sú dendritické bunky (DC). Vitamín D inhibuje ich zrenie a diferenciáciu, čo vedie k down-regulácii MHC II kostimulačných molekúl (CD40, CD80 a CD86) a zníženiu produkcie IL-12. Navyše vitamín D zvyšuje tvorbu IL-10 a podporuje apoptózu DC buniek. Spoločne tieto účinky inhibujú DC – závislú aktiváciu T-buniek. Zdá sa, že inhibuje aj diferenciáciu monocytových prekurzorov do nezrelých DC buniek a následne schopnosť nezrelých DC buniek podstúpiť terminálnu diferenciáciu v reakcii na podnety pre ich zrenie. Liečba VDR agonistami inhibuje T-bunky a tvorbu IL17 – prozápalového cytokínu, ktorý je produkovaný bunkami Th17 v mozgu, srdci, čreve a synovií. Pro-diferenciačný, imunomodulačný a protizápalový účinok syntetického VDR agonistu môže byť využitý na liečbu rôznych autoimunitných reumatických ochorení [1,7,8,9].

### Cieľ práce

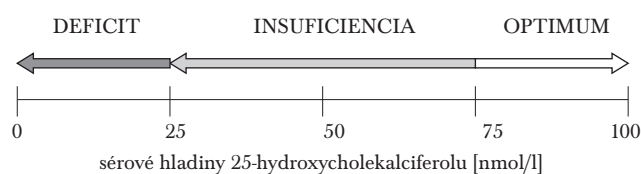
Cieľom našej práce bolo zistiť vzťah kostného metabolizmu a hladiny vitamínu D s aktivitou ochorenia RA.

### Súbor pacientov a metodika

**Súbor pacientov.** Sledovali sme 43 pacientov (33 žien, 10 mužov) z reumatologickej ambulancie V. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave s priemerným vekom 52,4 roka (viď tab. 1). Všetci pacienti

splnili kritéria RA podľa American College of Rheumatology, mali rôznu aktivitu ochorenia, pričom priemerná dĺžka trvania ochorenia bola 8,3 roka. Všetci pacienti užívali štandardné DMARDs. Obligatorne bolo užívanie metotrexátu v priemernej dávke 14,16 mg týždenne, pričom

Obr. 2  
Definícia stavu saturácie 25-hydroxycholecalciferolu



Modifikované podľa Payer J., Killinger Z. Osteoporóza. Bratislava, Herba, spol. s. r. o., 2012:264

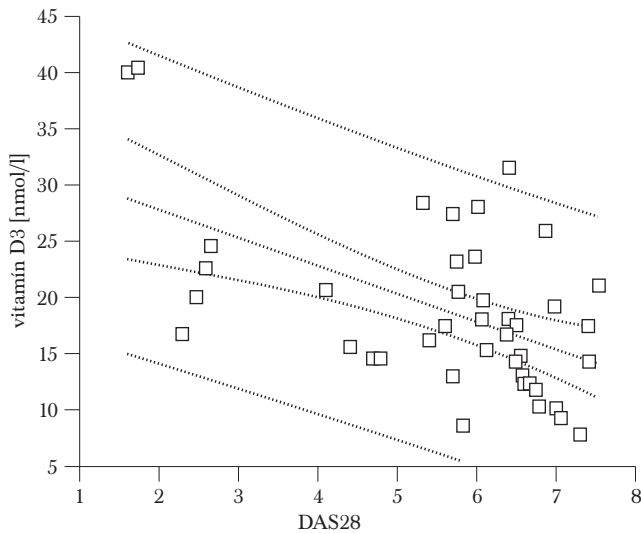
Tabuľka 1  
Charakteristika súboru

počet pacientov	43
ženy/muži	33/10
postmenopauzálna ženy	11
priemerný vek (min/max)	52,4 (29/71)
medián trvania RA v rokoch (min/max)	8,3 (4/12)
priemerná hodnota DAS 28 (min/max)	5,639 (1,6/7,5)
priemerné denné dávky glukokortikoidov (prednison) v mg (min/max)	5,5 (2/10)

Tabuľka 2  
Korelačná tabuľka

		CTx	DAS28	Osteokalcín	Vitamín D
CTx	Correlation Coefficient		0,216	0,512	-0,274
	Significance Level P		0,1637	0,0005	0,0756
	N		43	43	43
DAS28	Correlation Coefficient	0,216		0,038	-0,534
	Significance Level P	0,1637		0,8097	0,0002
	N	43		43	43
Osteokalcín	Correlation Coefficient	0,512	0,038		-0,286
	Significance Level P	0,0005	0,8097		0,063
	N	43	43		43
Vitamín D	Correlation Coefficient	-0,274	-0,534	-0,286	
	Significance Level P	0,0756	0,0002	0,063	
	N	43	43	43	

Graf 1  
Korelácia DAS28 s hladinou vitamínu D3



Tabuľka 3  
Priemerné hodnoty pozorovaných parametrov  
u premenopauzálnych žien a mužov

	N	Mean	95% CI
CTx (ng/l)	32	413,351	359,758–466,947
DAS28	32	5,646	5,066–6,225
OC (µg/l)	32	23,196	19,892–26,501
Vitamín D3 (nmol/l)	32	19,025	16,111–21,939

Tabuľka 4  
Korelačná tabuľka súboru bez postmenopauzálnych žien

		CTx	DAS28	Osteokalcín	Vitamín D
CTx	Correlation Coefficient		0,2533	0,4224	-0,4131
	Significance Level P		0,162	0,016	0,019
	N		32	32	32
DAS28	Correlation Coefficient	0,2533		0,0116	-0,6037
	Significance Level P	0,162		0,950	0,0002
	N	32		32	32
Osteokalcín	Correlation Coefficient	0,4224	0,0116		-0,3761
	Significance Level P	0,16	0,950		0,034
	N	32	32		32
Vitamín D	Correlation Coefficient	-0,4131	-0,6037	-0,3761	
	Significance Level P	0,019	0,0002	0,034	
	N	32	32	32	

niektorí pacienti užívali metotrexát aj v kombinácii s nesteroidnými antiflogistikami, sulfasalazínom alebo cyklosporínom. Všetci pacienti užívali glukokortikoidy (prednizón) v priemernej dennej dávke 5,5 mg v liečbe priemerne 1,5 roka. Do štúdie neboli zaradení pacienti liečení biologickými DMARDs. V našej štúdií bolo 11 postmenopauzálnych žien. Do štúdie boli zaradení len pacienti bez liečby antiprotetikami a vitamínom D.

**Aktivita ochorenia RA.** Aktivitu ochorenia RA sme hodnotili na základe skóre DAS28. Tento index zahŕňa počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnoty sedimentácie a hodnotenie aktivity ochorenia samotným pacientom.

**Kostný metabolizmus.** K stanoveniu úrovne kostnej rešorpcie sme použili  $\beta$ -CTx (C-terminálny telopeptid kolagénu typu I). K hodnoteniu kostnej formácie sme stanovovali osteokalcín (OC) v sére. Analýza kostných markerov bola vykonávaná elektrochemiluminiscenčnou imunoanalýzou (Roche Diagnostics).

**Vitamín D.** Hodnotili sme koncentráciu 25-hydroxycholecalciferolu v sére pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC).

Všetky vzorky séra na stanovenie osteomarkerov a 25(OH) vitamínu D sa štandardne odoberali v období od začiatku marca do konca mája 2011, aby sme predišli sezónnej variabilite vitamínu D.

**Štatistické hodnotenie.** Asociácie medzi spojitostou premenných boli skúmané pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu. Všetky štatistické postupy boli vykonávané pomocou počítačového štatistického programu SPSS verzia 17.0. Výsledok sme hodnotili ako štatisticky významný pri  $P < 0,001$ .

Charakteristiky súboru pacientov sú zhodnotené v *tabuľke 1*.

## Výsledky

Zhodnotenie korelácie medzi DAS28 a parametrami kostného metabolizmu vyjadruje korelačná tabuľka (*tab. 3*).

Korelačnú analýzu aktivity ochorenia RA so sérovou hladinou vitamínu D3 vyjadruje *graf 1*. Korelačný koeficient pre túto analýzu je  $-0,534$  a  $P < 0,001$  signifikantne vysoko významné.

Aby kostný metabolizmus nebol ovplyvnený menopauzálnym statusom, v ďalšom sledovaní sme zo štúdie vyčlenili 11 postmenopauzálnych žien. Priemerné hodnoty pozorovaných parametrov po ich vyradení sú znázornené v *tabuľke 4*.

Následne sme týchto 32 pacientov rozdelili do 4 kvartilov na základe hodnoty skóre DAS28 (*tab. 4*).

18,75 % premenopauzálnych žien a mužov mali insuficientné sérové hladiny 25-hydroxycholecalciferolu a 81,25 % z 32 pacientov mali deficit 25-hydroxycholecalciferolu, pričom ani jeden z týchto pacientov nedosahoval optimálne hladiny 25-hydroxycholecalciferolu v sére.

Vzťahy medzi jednotlivými parametrami v kvartiloch vyjadrujú grafy 2, 3, 4.

## Diskusia

Tvrdenia, že vitamín D vplýva na výskyt autoimunitných ochorení, vychádzali z hypotézy, že dostupnosť ligandu vitamínu D v životnom prostredí (slnečné žiarenie, strava) je faktorom ovplyvňujúcim prevalenciu autoimunitných chorôb. Neskôr sa ukázalo, že aj genetické rozdiely vo VDR môžu byť jedným z mnohých faktorov, ktoré predurčujú jedinca pre rozvoj autoimunitného ochorenia [10]. Výskum VDR sa spočiatku zameriaval predovšetkým na jeho úlohu v regulovaní sérovej hladiny kalcia a kostného metabolizmu. Nedávne výskumy ukázali prítomnosť týchto receptorov aj na bunkách imunitného systému, ako sú makrofágy, dendritické bunky, T- a B-lymfocyty, hlavne po ich aktivácii. Väzba vitamínu D na jeho receptor inhibuje prozápalové procesy potlačením nadmernej činnosti CD4+, Th1, Th2 a Th17 buniek a tvorbu ich pridružených cytokínov ako interleukín-2, interferón- $\gamma$  či TNF- $\alpha$  [11]. Zistenia upozorňujú aj na možné pozitívne ovplyvnenie autoimunitných ochorení vitamínom D. Laragione a spol. zistili, že hľadavce s deficitom vitamínu D sú náchylnejšie na rozvoj vážnejšieho poškodenia v experimentálnom modeli artritídy, ktorý koreluje s rádiografickým a histologickým poškodením [12]. V nedávno publikovanej štúdií autori zistili výrazne nižšie hodnoty vitamínu D u pacientov zle reagujúcich na liečbu a pacientov s vyššou aktivitou RA [13]. Rossini a spol. potvrdili inverzný vzťah medzi aktivitou RA a sérovými hladinami vitamínu D3 a vplyv liečby vitamínom D3 na aktivitu ochorenia RA [10]. Iní autori vychádzajú z hypotézy, že hypovitaminóza D pri autoimunitných ochoreniach, vrátane RA, je skôr dôsledkom ako modifikátorom imunitnej odpovede [7].

V našej štúdií sme preukázali významnú negatívnu koreláciu hladiny vitamínu D3 s aktivitou ochorenia bez ohľadu na menopauzálny status. Vzhľadom však na limitovanú veľkosť súboru a viaceré nižšie uvedené koincidujúce faktory nie je možné preukázaný vzťah považovať za kauzálny.

Výsledná kostná hmota pri RA je ovplyvnená stupňom funkčného postihnutia, kumulatívnym účinkom glukokortikoidov, aktivity ochorenia a dĺžkou trvania ochorenia. Nie je plne objasnené, či osteoporóza pri RA vzniká v dôsledku zníženia kostnej formácie alebo zvýšenia kostnej resorpcie. Markery kostnej resorpcie dávajú oproti tomu viac uniformné výsledky, s významným nárastom u pacientov s RA v porovnaní s kontrolnou skupinou. Deodhar a spol. preukázali vyššiu úroveň osteoresorpcie u pacientov s aktívnym ochorením ako u pacientov s neaktívnym ochorením [7].

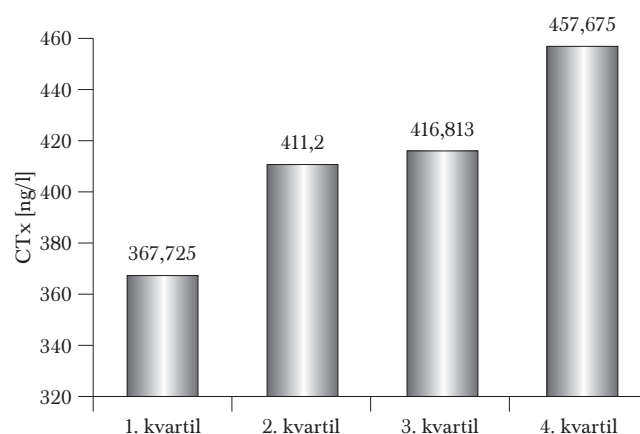
V našej štúdií, po vyčlenení postmenopauzálnych žien a rozdelení pacientov do 4 kvartilov na základe DAS28, nachádzame vyššiu úroveň kostnej resorpcie u pacientov s vyššou aktivitou RA. Poukázali sme aj na tzv. uncoupling

fenomén kostných markerov – so stúpajúcim DAS28, stúpa CTx, no klesá marker kostnej formácie. Vzťah medzi markermi kostného metabolizmu a aktivitou ochorenia nedosiahol štatistickú signifikanciu, na čom sa mohli podieľať aj limitácie našej štúdie. Patrí sem, vzhľadom na charakter sledovaných markerov (vysoká variabilita, inter- a intraindividuálne rozdiely hodnôt osteomarkerov), hlavne nedostatočná veľkosť nášho súboru, ovplyvnená však aj faktom, že do

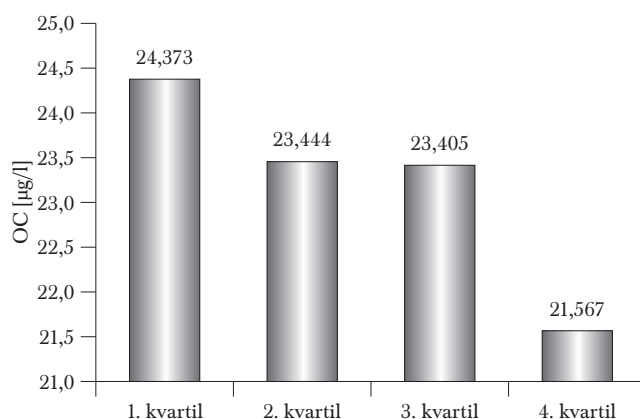
Tabuľka 5  
Rozdelenie pacientov do 4 kvartilov podľa skóre DAS28

	1. kvartil (N-8)	2. kvartil (N-8)	3. kvartil (N-8)	4. kvartil (N-8)
DAS28	3,305	5,673	6,499	7,106
CTx	367,725	411,200	416,813	457,675
Vitamín D3	23,818	20,023	17,091	15,169
OC	24,373	23,444	23,405	21,564

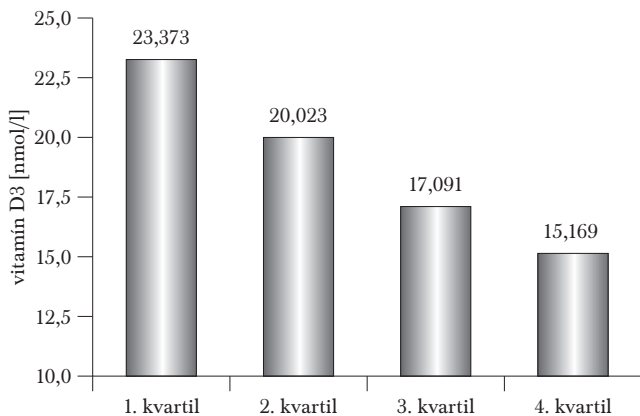
Graf 2  
Zmeny priemerných hodnôt CTx v jednotlivých kvartiloch



Graf 3  
Zmeny priemerných hodnôt OC v jednotlivých kvartiloch



Graf 4  
Zmeny priemerných hodnôt vitamínu D3 v jednotlivých kvartiloch



sledovania sme zaradili len časť pacientov, bez suplementácie vitamínom D a bez antiporotickej liečby. Na nižšej osteoformácii v skupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia RA sa určite spolupodieľalo aj užívanie vyšších dávok glukokortikoidov. V ďalšom sledovaní plánujeme preto nielen rozšíriť veľkosť súboru, ale aj jeho užšiu špecifikáciu v zmysle oddiferencovania vplyvu pohlavia, veku, menopauzálného statusu, dĺžky trvania RA a iných faktorov s potenciálnym vplyvom na kostný metabolizmus. Taktiež plánujeme doplniť denzitometrické vyšetrenie a hodnotenie kvality kosti pomocou stanovenia trabekulárneho kostného skóre u pacientov s RA.

## Záver

Aj keď etiopatogenéza kostných zmien pri RA nie je doteraz presne objasnená, je známe, že sekundárna osteoporóza

za vedie k výraznému nárastu fraktúr a štrukturálne poškodenie je z veľkej časti zodpovedné za vznik deformít kĺbov. Oba faktory sú zodpovedné za vysokú socio-ekonomickú záťaž, ktorú RA predstavuje. Hlavne u pacientov s vyššou aktivitou RA je preto dôležité v priebehu ochorenia častejšie monitorovať zmeny kostnej denzity, kostného obratu a hladinu vitamínu D3. Správna interpretácia parametrov kostného metabolizmu môže viesť k včasnému nasadeniu efektívnej antiporotickej liečby a adekvátnej suplementácie vitamínom D s následným poklesom závažných komplikácií osteoporózy.

## Literatúra

1. Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. Bratislava, Herba, spol. s. r. o., 2012:264.
2. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J et al. Risk of osteoporotic fracture in large population – based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2010;12:R154.
3. Vis M et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48(10):2996–3000.
4. Zwerina J et al. Imbalance of local bone metabolism in inflammatory arthritis and its reversal upon tumor necrosis factor blockade: direct analysis of bone turnover in murine arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2006;8:R22.
5. Diarra D et al. Dickopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* 2007;13(2):136–163.
6. Saldenber-Kermanac N et al. TNF- $\alpha$  antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone* 2004;35:1200–1207.
7. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: A review. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:309–322.
8. Cherniack EP. A Ray of hope for tender joints: vitamin D and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:5–7.
9. Mora JR et al. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology* 2008;8:685–698.
10. Rossini M et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis research and therapy* 2010;12:R216.
11. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *IMAJ* 2010;12:174–175.
12. Laragione T, Shah A, Gulko PS. The vitamin D receptor regulates rheumatoid arthritis synovial fibroblast invasion and morphology. *Mol Med* 2012;18:194–200.
13. Attar SM. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis. Prevalence and association with disease activity in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2012;33(5):520–525.



# Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou

K. LÁDOVÁ, M. VYTRÍSKALOVÁ, J. VLČEK

*Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové*

## SOUHRN

Ládová K., Vytrískalová M., Vlček J.: **Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou**

Nedostatečná adherence k léčbě je všeobecným problémem v terapii chronických onemocnění, zejména těch s asymptomatickým charakterem. Způsobem, jak toto riziko eliminovat, nebo alespoň kontrolovat, je monitorování adherence. K vlastnímu měření adherence jsou využívány metody, které hodnotí objektivní či subjektivní parametry pacientova přístupu k léčebnému plánu. Adherence k léčbě osteoporózy je obvykle měřena pomocí nepřímých metod. Mezi nejjednodušší a v praxi snadno aplikovatelné nástroje patří výpovědi pacienta, včetně dotazníkových šetření a počítání tablet. Obě metody však zatěžuje významné riziko nadhodnocení adherence. Příslibem dalšího pokroku ve výzkumu adherence u osteoporózy jsou dotazníky specificky zaměřené na toto metabolické onemocnění. Za referenční standard nepřímých metod je nyní často považováno elektronické monitorování. Zejména prostřednictvím monitorovacích zařízení typu MEMS (Medication Event Monitoring System) je možné velmi přesně monitorovat adherenci k aktuálně probíhající terapii a sledovat konkrétní datum i čas užití léčiva. S úspěchem je toho využíváno například u specifického režimu antiresorpční terapie osteoporózy. Analýzy záznamů o výdeji léčiv odráží dlouhodobé trendy léčby chronických onemocnění a přináší nejvěrnější obrázek o perzistenci.

V předkládaném článku jsou uvedené nepřímé metody podrobněji popsány. Dále jsou diskutovány jejich výhody a nevýhody a možnosti využití v měření adherence k léčbě osteoporózy.

*Clíčová slova: adherence, compliance, perzistence, elektronické monitorování, dotazník, počítání tablet, databáze, osteoporóza*

## SUMMARY

Ládová K., Vytrískalová M., Vlček J.: **Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis**

Poor adherence to therapy is a widespread problem in the treatment of chronic diseases, particularly asymptomatic conditions. This risk may be eliminated, or at least controlled, by measuring the adherence. There are several methods which can evaluate objective and subjective parameters of the patient's approach to a treatment plan. Adherence to the therapy of osteoporosis is usually measured by indirect methods. Self-reports and pill counts, belonging to the simplest instruments, are easily applicable in clinical practice but there is a high risk of overestimation of the adherence. In the research of adherence to osteoporosis treatment, specific questionnaires on this metabolic disease seem to be very promising. Electronic monitoring is frequently considered a reference standard for indirect methods. Particularly the Medication Event Monitoring System can precisely assess adherence to current therapy by monitoring dates and times of drug administration. This has been successfully used, for example, in specific dosage regimes in antiresorptive therapy for osteoporosis. Prescription refill analysis reflects long-term trends in the therapy of chronic diseases and provides accurate assessment of persistence.

The article provides a description of the above indirect methods, including their advantages and disadvantages and their potential use in measuring adherence to the therapy of osteoporosis.

*Keywords: adherence, compliance, persistence, electronic monitoring, questionnaire, pill counts, database, osteoporosis*

*Osteologický bulletin 2013;18(1):16–21*

**Adresa:** MUDr. Kateřina Ládová, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Došlo do redakce: 3. 10. 2012

Přijato k tisku: 21. 1. 2013

## Úvod

Termín adherence lze definovat jako rozsah, ve kterém se pacient řídí doporučeními zdravotníka nebo standardními léčebnými postupy [1]. Adherence může být chápána jako synonymum compliance [2] nebo může zahrnovat compliance i perzistenci [3,4]. Různorodé chápání těchto pojmů je závislé na oboru, nemoci a na dalších klinických aspektech

a spolupráce pacienta se zdravotníkem nemusí vždy vyjadřovat stupeň aktivity pacienta ve spolurozhodování o léčebném režimu [3,4]. V kontextu s chronickým onemocněním je velmi důležitý termín perzistence, neboli doba trvání léčby od počátku do konce, případně do ukončení pozorování v rámci studie. Významným problémem je pak předčasné přerušení léčby, tzv. non-perzistence. Správná terminologie

a relevantní metodika měření adherence jsou potřebné pro vzájemnou kompatibilitu výzkumných prací a použití v praxi se všemi farmakoekonomickými aspekty [2].

V klinických studiích je adherence obecně vyšší než v běžné klinické praxi, ovšem nelze standardně definovat, jaké procento tvoří adekvátní adherenci k léčbě. U některých závažných onemocnění (např. HIV infekce) se považuje za adekvátní adherence přesahující 95 %, u ostatních onemocnění může být přijatelná kolem 80 % [3,5]. S klesající adherencí roste morbidita a mortalita a také náklady na léčbu [3].

Tak jako není adherence jednoznačně definována, není k dispozici standardní metoda pro její hodnocení. Mezi běžně používané nepřímé metody měření adherence k léčbě patří výpověď pacienta (často dotazníková šetření), elektronická monitorovací zařízení, počítání tablet a vyhodnocování záznamů z databází o výdeji léčiv. Pro úplnost problematiky jsou zde uvedeny i přímé metody měření adherence (monitorování léčiva či jeho metabolitů, monitorování biologických markerů léčiva, přímé pozorování pacienta), pomocí nichž lze sledovat aktuálně užívanou medikaci. Dále však v článku nejsou diskutovány [6].

### Specifika adherence u osteoporózy

Osteoporóza (OP) patří mezi chronická onemocnění s velmi často bezpříznakovým průběhem. Asymptomatická podstata tohoto onemocnění je jedním z faktorů, které mohou negativně ovlivnit pacientovo chování ve vztahu k užívání léčiv. Dalšími aspekty, přispívajícími k non-adherenci v léčbě OP, jsou dlouhodobá léčba, specifický způsob užívání léčiv ve vztahu k potravě a denní době (např. bisfosfonáty), nežádoucí účinky vyskytující se v souvislosti s terapií, složitý léčebný režim (např. potřeba komedikace vápníkem a vitamínem D), chybějící možnosti pro tzv. self-monitoring a v neposlední řadě aspekty spojené s osobností pacienta [4,5]. Přibližně 50 % pacientů s OP nedodrží léčebný režim a/nebo přeruší léčbu během prvního roku [7] a třetina až polovina pacientů se neřídí doporučeními o správném užívání medikace [8]. Přitom dostatečná adherence k léčbě prokazatelně vede ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči [8,9].

Cílem sdělení je shrnout poznatky o použití vybraných metod měření adherence s jejich výhodami a limity a představit je jako nástroje pro měření adherence k léčbě OP.

### Elektronická monitorovací zařízení

Elektronická monitorovací zařízení (EMZ) patří k metodám sledujícím datum a čas, kdy pacient užil svou dávku léčiva (tzv. timing compliance). K tomu jsou uzpůsobeny lékovky, blistrová balení, inhalační dávkovače či oční kapky detekující zmíněné parametry pomocí elektronických mikroprocesorů. Nejčastěji používanými EMZ je Medication Event Monitoring System (MEMS; AARDEX group, Švýcarsko). Představuje víčka se zabudovaným mikročipem, který zaznamenává otevírání příslušné lékovky pro perorální terapii. Nashromážděná data jsou při další návštěvě lékaře ze zařízení přenesena do počítače a analyzována.

Pomocí MEMS je možné sledovat nejen denní dávky, které pacient vynechává, ale také jak často a v jakých interva-

lech, a umožňuje porovnávat různé dávkové režimy. Poskytuje informace o poddávkování léčiva, užití nadbytečných dávek nebo o lékových prázdninách. Jejich použití je vhodné také u složitých dávkových režimů a k identifikování specifického chování pacienta, jako např. „syndrom bílého pláště“, kdy pacient značně zvýší adherenci před naplánovanou návštěvou lékaře. Vedle měření adherence nabízí MEMS možnost vlastního monitoringu prostřednictvím modelů s LCD displejem. Pacient si může sám kontrolovat počet užitých dávek během posledních 24 hodin a čas od posledního otevření lékovky. Jedním z úskalí MEMS je otevírání lékovky bez následné aplikace léčiva – pacient omylem či záměrně otevře nádobku s léčivem, aniž by léčivo užil. Dále MEMS nemonitoruje, zda pacient užil správnou dávku léčiva, a lékovky s čipem mohou být pro pacienta i jinak nevhodné (zvyk užívat léčivo z jiné nádoby či blistru včetně používání dávkovačů na léky). K selhání metody může také vést vědomí, že je pacient neustále kontrolován prostřednictvím elektronického zařízení, či nepraktičnost při cestování. Předjetí těmto nevýhodám lze např. informováním pacientů o metodě [6,10,11]. Přestože se měření adherence prostřednictvím MEMS řadí mezi metody poskytující spolehlivá, konzistentní a kontinuální data o přístupu pacienta k terapii, především finanční náročnost celé metody znesnadňuje její aplikaci v klinické praxi a stejně tak v dlouhodobých studiích s velkým počtem pacientů [6,12].

První záznamy o používání EMZ v klinických studiích se začaly objevovat v polovině 90. let 20. století. Výsledky nepřímých metod nasvědčovaly, že adherence zjištěná pomocí EMZ je nižší, a postavily tuto metodu do pozice referenčního standardu [6]. Review z roku 2010 srovnávalo vzájemnou korelaci mezi EMZ a výpověďmi pacientů a výsledky potvrdily známá fakta. I přes rozdílnost uspořádání jednotlivých studií byla adherence hodnocená výpověďmi pacienta samotného vyšší (80 %) než adherence měřená pomocí EMZ (66 %). Většina studií prokázala střední až vysokou vzájemnou korelaci výsledků těchto metod. Nejčastěji se jednalo o studie léčby HIV, psychóz, hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění, diabetu mellitu či léčby u transplantovaných pacientů. Ve všech případech byla zahrnuta zejména dospělá populace [13]. U dětí užívajících především léčiva v tekutých lékových formách je využití MEMS omezené. Pro astmatické pacienty jsou určeny přístroje typu DOSER nebo MDILog, které měří změnu hmotnosti uniklého léčiva z odpovídající nádoby [10,12]. Pokud nemohou být některé perorální tablety jednoduše přeplněny do MEMS kvůli zachování stability léčiva v blistru, může být blister do MEMS nastříhán nebo mohou být použity EMZ pro blistrová balení. Ta se však ukazují v měření adherence jako méně přesná [14].

Použití MEMS v hodnocení adherence k léčbě OP není časté. V prospektivní roční multicentrické randomizované studii IMPACT [15] byly použity MEMS k měření adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty (BIS) podávanými jednou denně u žen s postmenopauzální OP. Každé tři měsíce bylo víčko s mikroprocesorem přesunuto na nově naplněné lékovky. Metoda elektronického monitorování zde byla použita u pacientů randomizovaných do dvou skupin, z nichž jedna obdržela výsledky stanovení markerů kostní resorpce. Na první návštěvě byla zaznamenána vyšší adherence (pro-

cento pacientů, kteří byli zároveň perzistentní i compliantní) u pacientů, kteří obdrželi výsledky. Vynechávání dávek u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, se v celkovém hodnocení adherence projevilo u obou skupin podobně, stejně jako se přibližně shodovala perzistence. Ta byla u podávání BIS jednou denně v průběhu jednoho roku zhruba 80 %. Vědomí, že je pacient monitorován, mohlo adherenci zvýšit. Studie také potvrdila nezbytnost kombinovat metody hodnocení adherence u chronických onemocnění. Poskytnutí informace o pozitivních výsledcích stanovení markerů (zlepšení) bylo spojeno se zvýšením perzistence, ale jiné výsledky (setrvalý stav, zhoršení) perzistenci neovlivnily nebo snížily. Znalost negativních výsledků se tedy stala pro pacienty překážkou v pokračování léčby [15].

Další šetření se zabývalo změnami hodnot kostní denzity (BMD) v oblasti bederní páteře při užívání risedronátu jednou denně před snídaní nebo během dne (detailněji *tab. 1*). MEMS zde byly využity pro monitorování specifického režimu typického pro BIS a cílem bylo zjistit, zda je účinnost a bezpečnost léčiva podávaného v různých denních režimech porovnatelná. Užívání před snídaní (MEMS zaznamenaly čas mezi 4:00 až 8:59) bylo spojeno s výraznějším navýšením BMD bederní páteře, nicméně rovnocenného efektu by dosáhli i pacienti užívající risedronát během dne, pokud by léčivo užívali přesně dle instrukcí. Různé přírůstky BMD mohly být dále ovlivněny kulturními a stravovacími zvyklostmi, nikoliv však výskytem nežádoucích účinků. Jejich incidence byla u obou režimů stejná [15,16].

Strategií vedoucí ke zlepšení adherence k léčbě je mimo jiné prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Je snaha srovnávat adherenci k týdenním, měsíčním nebo ročním aplikacím léčiva [5]. Kendler a kol. [17] sledovali v roční studii adherence k léčbě denosumabem (60 mg) podávaným subkutánně v půlročních intervalech vzhledem k alendronátu (70 mg) v týdenní dávce. Alendronát byl dispensován v MEMS a non-adherence po 12 měsících byla o 42 % vyšší než u denosumabu. Pacient byl adherentní k léčbě, pokud splnil kritéria zároveň pro compliance a per-

zistenci: obdržel obě dávky denosumabu v 1. a 6. měsíci studie a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu, nebo užil alespoň 80 % tablet alendronátu, alespoň 2 tablety v posledním měsíci a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu. Adherence k léčbě alendronátem byla vyšší (77 %) než v dříve publikovaných studiích [7,9], což je opět možné vysvětlit povědomím pacienta o elektronické kontrole léčebného režimu. K zajištění účinnosti (snížení rizika zlomenin) stanovili tedy autoři u denosumabu potřebu 100% compliance i perzistence, zatímco u alendronátu se předpokládala vyšší variabilita ovlivnění účinnosti adherencí (hranice 80 %). Pokud by ale byla vyžadována i u alendronátu 100% adherence, klesla by adherence z výše uvedených 77 % na pouhých 19 % [17].

### Dotazníková šetření

Tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě je vlastní výpověď pacienta (tzv. self-report), kam patří dotazníky, deníky vedené pacienty nebo rozhovory s pacienty (osobní nebo telefonické interview). Představují levné, snadno aplikovatelné a časově nenáročné nástroje, které lze použít i v dlouhodobých průzkumech s velkým počtem probandů. Avšak právě subjektivita výpovědi pacienta často znemožňuje získat relevantní výsledky, proto je vhodná kombinace s jinými metodami. Hlavní nevýhodou je především nejistota, do jaké míry respondenti odpovídají pravdivě na kladené otázky. Vysoká adherence zde může být známkou nadhodnocení adherence. V rozhovorech se objevuje zejména problém ve schopnosti konstruovat otázky a klást je srozumitelně bez citového zaujetí a v interpretaci odpovědí. Negativně formulované otázky tak mohou významně ovlivnit odpověď respondenta [6,7].

Morisky a kol. vytvořili 4-otázkový dotazník Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), často používaný v klinických studiích, a to i v kombinaci s ostatními nástroji pro měření adherence. Dotazník byl původně zkonstruován jako screeningový nástroj nízké adherence k antihyper-

Tabulka 1  
Nárůst BMD v oblasti bederní páteře v závislosti na compliance k léčbě risedronátem 5 mg jednou denně v různých dávkových režimech

Studie	Trvání (měsíce); zařazení do skupin	Počet center	Populace	Zvýšení BMD v % (počet pacientů)	
				před snídaní <sup>a</sup>	během dne <sup>b</sup>
FLEXIBLE DOSING study Kendler et al. <sup>16</sup>	6; randomizace	49 (USA, Kanada)	celý soubor	2,9 (289)	1,5 (263)
			celý soubor	4,4 (829)	3,2 (201)
IMPACT study Delmas et al. <sup>15, 16</sup>	12; osobní preference	172 (Amerika, Evropa, Afrika, Austrálie)	compliance > 85 % <sup>c</sup>	4,5 (765)	3,6 (151)
			compliance > 99 % <sup>c</sup>	4,4 (546)	4,2 (70)
			důslednost v době užití <sup>d</sup>	4,4 (507)	4,2 (96)

<sup>a</sup> před snídaní – 30 minut před prvním jídlem nebo pitím; <sup>b</sup> během dne – odstup alespoň 2 hod. od jakéhokoli jídla kromě snídaně a alespoň 30 minut před spaním; <sup>c</sup> počet užitých tablet; <sup>d</sup> lékodka MEMS otevřena během definovaného intervalu 1,5 hod.

Tabulka 2  
Dotazníky specificky zaměřené na hodnocení adherence k léčbě osteoporózy

Dotazníkový instrument	ADEOS	OS-MMAS
Oblast hodnocení, koncept	přesvědčení, vnímání, chování, informovanost	převážně chování
Počet otázek	12	8
Odpovědi	ano/ne, 3stupňová Likertova škála	ano/ne, 5stupňová Likertova škála (1 položka)
Možné skóre	0–22	0–8
Korelace výsledků s ostatními metodami	MMAS, MPR (databáze), persistence po dobu 9 měsíců	jiné SR – spokojenost s léčbou, potřeba v terapii OP
Jazyk validované verze	angličtina, francouzština	angličtina

ADEOS – Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment; MMAS – Morisky Medication Adherence Scale; MPR – Medication Possession Ratio; OP – osteoporóza; OS-MMAS – Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale; SR – Self Report

tenzní terapii. Již sami autoři předpokládali, díky jeho jednoduchosti a snadné aplikovatelnosti, použití i u jiných chronických onemocnění. Senzitivita dotazníku, vyjadřující míru pravděpodobnosti zjištění adherence u adherentního pacienta, byla 81 %. Specifita, udávající míru pravděpodobnosti zjištění non-adherence u non-adherentního pacienta, byla pouze 44 % a celková přesnost dotazníku předpovědět nízkou adherenci k léčbě 69 % [18]. Podle review Shi a kol. byl tento dotazník druhým nejčastěji používaným dotazníkem v příslušné literatuře a ukázal dobrou validitu s MEMS [13]. MMAS byl později rozšířen o další 4 otázky zaměřené na chování pacienta (MMAS-8), s 93% senzitivitou a 53% specifitou [19]. Pomocí MEMS byl validován například i dotazník the Brief Medication Questionnaire obsahující tři okruhy otázek týkající se léčebného režimu, důvěry v léčbu a zapomnětlivosti s ohledem na léčebný režim [20].

Jedním z modelů založených na důvěře a postojích pacienta je i teorie plánovaného chování. Jeví se perspektivně v hodnocení adherence k léčbě a prostřednictvím nepřímého dotazování může nadhodnocení adherence omezit [21].

Výpověď pacienta vykazuje střední až silnou korelaci s EMZ a s ostatními nástroji měření adherence. Z toho interview je nejméně kompatibilní s jinými metodami měření adherence (např. nelze vždy zajistit anonymitu) [22]. Nejčastěji byly používány the Adult/Pediatric AIDS Clinical Trial Group, MMAS, the Brief Medication Questionnaire a Vizuální analogová škála. Všechny vykazovaly dobrou validitu s MEMS. Ve srovnání s výše uvedenými instrumenty korelovaly výsledky zjištěné pomocí nepojmenovaných nestandardizovaných dotazníků s MEMS jen slabě. Jejich validita může být tedy shledána jako nedostatečná pro další použití [13].

Ani jeden z uvedených instrumentů nebyl primárně určen pro zjišťování adherence u osteoporotické populace. K měření adherence k léčbě OP byly v nedávné době validovány 2 dotazníkové instrumenty: Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment, ADEOS [23] a Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale, OS-MMAS [24], viz tab. 2. Jedná se o konkurenceschopné průkopníky v hodno-

cení adherence postmenopauzálních žen k chronické perorální léčbě OP a mohou sloužit k získání nových poznatků o adherenci k léčbě OP, které byly dosud zjišťovány jen pomocí nespecifických metod.

### Počítání tablet

Počítání tablet, tzv. pill counts, je další tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě. Počítání tablet bylo označováno jako referenční standard pro ostatní metody, ačkoliv přesnost (tzn. podíl pacientů, kteří jsou správně identifikováni jako adherentní nebo non-adherentní) je obecně srovnatelná, respektive není větší než u ostatních metod [6]. Počítání tablet se spolu s dotazníky používalo k měření adherence již od 70. let minulého století a ani jeden nástroj neprokázal dostatečně vysokou specifitu a senzitivitu. Naopak byla detekována až 40% neshoda mezi oběma metodami [6]. Počítání tablet je kvantitativní metodou, kdy jsou spočítány zbylé dávky léčiva, které pacient nevyužil od posledního výdeje. Nezbytné je u této metody určit přesné datum, odkdy je zahájeno užívání léčiva [25]. Slabou stránkou metody jsou zejména samotní pacienti, kteří mohou záměrně manipulovat léčivem, resp. s počtem tablet. Podílet se na tom může jejich vědomí, že neužívané tablety jsou známkou non-adherence nebo fakt že jsou monitorováni. Nežádoucí chování pacienta může souviset i s vlastním onemocněním [6,26].

Pro počítání tablet je příznačné nadhodnocení adherence k léčbě. Nepraktičnost a časová náročnost metody znesnadňuje její uplatnění v běžné klinické praxi. Dále metoda neumožňuje odhalit příčinu non-adherence či určit do jaké míry (ne)koresponduje pacientovo chování s navrženým dávkovým režimem. Jako technologický pokrok v počítání tablet lze označit EMZ, které samy zaznamenávají užití léčiva, případně vytvoření tzv. i-pill aplikací, které by mohly zjednodušit manipulaci, poskytnout validnější hodnoty a aktivněji zapojit pacienta do péče o své onemocnění. Alternativou počítání tablet je vážení inhalačních přípravků nebo kapek k počtu inhalací, respektive odkapaným kapkám [3,6,26].

Tabulka 3

Nejčastější ukazatele adherence (compliance a perzistence) užívané v analýzách vyzvednutých receptů

Aspekt adherence	Ukazatel	Nejčastěji uváděné výstupy
Compliance	MPR = období pokryté sledovanou medikací/sledované období	MPR v definovaném časovém období % pacientů s MPR $\geq$ 80 % během definovaného období
Perzistence	% pacientů setrvávajících na předepsané medikaci	% pacientů setrvávajících na předepsané medikaci za 12 měsíců křivky persistence ukazující % pacientů setrvávajících na terapii v průběhu 1–2 let (persistence curves)

MPR – Medication Possession Ratio

Počítání tablet je mimo jiné vhodnou doplňující metodou k měření adherence k antiosteoporotické medikaci. Ve studii IMPACT byla detekována průměrná adherence k suplementaci vápníkem a vitamínem D 99 %, nicméně autoři tuto skutečnost nediskutovali, proto lze předpokládat nadhodnocení adherence [15]. Ve studii analyzující adherenci k léčbě denosumabem a perorálními BIS vyšla signifikantní korelace ( $p < 0,001$ ) mezi adherencí měřenou pomocí MEMS (77 %) a počítáním tablet (78 %), což potvrdilo, že pacienti užívali léčivo z MEMS dle pokynů [17].

### Analýza záznamů o výdeji léčiv

Metoda známá jako „prescription refill analysis“ představuje velmi přesné měření primární adherence k léčbě (vyzvednutí léčiva v lékárně na základě lékařského předpisu, „willingness to comply“). Analýzy pocházejí nejčastěji z USA, Kanady nebo evropských zemí (např. Nizozemsko), které mají propracovaný systém shromažďování údajů o zdravotní péči. Do velké míry jsou závislé na systému poskytování zdravotních služeb, způsobu preskripce a na úhradách ze zdravotního pojištění. Výhodou metody je sledování obrovského počtu pacientů v delším časovém období (populační studie). Většinou ale není možný monitoring volně prodejných léčiv, léčiv podávaných během hospitalizace a alternativních způsobů distribuce léčiv. Na rozdíl od vlastní výpovědi pacienta, kdy může být adherence monitorována již během počátečních kontaktů s pacientem, lze analýzu záznamů vydaných léčiv provést až s určitým zpožděním. Přestože výdej léčiva negarantuje skutečné užití léčiva, tento typ studie velmi dobře ukazuje dlouhodobé trendy v přístupu k léčbě. Jedná se o nejvhodnější metodu měření perzistence [7,9,27,28,29].

V případě léčby antiosteoporotiky tato metoda odhalila nízkou perzistenci (po roce léčby často menší než 50 %) a delší prodlevy v léčbě [5]. Stále intenzivněji diskutované dlouhodobé přetrvání účinku (snížené rizika zlomenin určitou dobu po přerušení léčby) může zmírňovat negativní důsledky nízké perzistence [30]. Zásadním problémem, který vzhledem k prodlouženým dávkovým intervalům u bisfosfonátů nabývá ještě většího významu, je tedy definování prodlevy (refill gap) ve vyzvednutí receptu, která je ještě přípustná a neznamená přerušení léčby. Dalším důležitým aspektem, který je třeba metodicky řešit, je záměna jednoho léčiva za druhé. Většinou jsou sledováni noví uživatelé léci-

va, protože riziko přerušení léčby je nejvyšší na počátku terapie a postupně klesá. Výběr pacientů začínajících s určitou terapií (podle definovaných kritérií) tak omezuje selekční bias (sledování perzistence „v perzistentní populaci“). Je definováno časové okno (drug-free period) před sledovaným obdobím, ve kterém pacient nemá záznam o vyzvednutí sledované medikace [31]. Metodou analýzy záznamů o výdeji léčiv bohužel nelze dostatečně přesně popsat adherenci k suplementaci vápníkem a vitamínem D. Roli hraje nejen dostupnost léčivých přípravků ve formě volně prodejných léčiv a doplňků stravy, ale i míra úhrady léčivých přípravků ze zdravotního pojištění [32]. Situace může být komplikována i neexistencí lékových záznamů v lékárně nebo omezenou možností sdílení zdravotnické dokumentace. Velkou výhodou metody je naopak používání standardních výstupních ukazatelů compliance a perzistence (tab. 3).

### Závěr

Existují různé nástroje k měření adherence k léčbě, žádný se však neukazuje jako dostatečně vhodný pro hodnocení všech hledisek spojených s (non)adherencí. Metody jsou často nepraktické, finančně náročné a nedostatečně objektivní. Pro získání validních výsledků, které by mimo jiné sloužily k odhalení důvodů non-adherence a přispěly k její eliminaci, je nezbytné tyto nástroje kombinovat. Osteoporóza je onemocnění, jehož často "tichý" charakter oslabuje vnímání rizika nemoci a snižuje motivaci pacientů ke spolupráci se zdravotníky. Je třeba vytvořit jednoduché strategie k detekci non-adherence se zaměřením na zpětnou vazbu, která umožní vnímat a pochopit postoje pacienta k léčbě. Metodou s pravděpodobně největším potenciálem pro měření adherence jsou monitorovací zařízení založená na IT technologiích, která hodnotí nejen míru adherence k perorální léčbě, ale také mohou usnadnit pacientovi kontrolu nad dávkovým režimem. Nejvýznamnějším současným představitelem těchto technologií jsou zařízení typu MEMS, využitelná i u antiosteoporotické terapie. Nadějně se při sledování adherence jeví zejména jejich kombinace s dotazníky specificky zaměřenými na OP.

*Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 265 005).*

## Literatura

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. *World Health Organisation* 2003. [online]. c2012 [cit. 2012-06-20]. [http://www.who.int/topics/family\\_planning/en/](http://www.who.int/topics/family_planning/en/).
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44–47.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
4. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia*. 2009;19:225–230.
5. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:397–403.
6. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21:1074–1090.
7. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1493–1501.
8. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–928.
9. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943–1951.
10. Ingerski LM, Hente EA, Modi AC et al. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. *J Pediatr* 2011;159:528–534.
11. van den Boogaard J, Lyimo RA, Boeree MJ et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. *Bull World Health Organ* 2011;89:632–639.
12. Müller AD, Jaspan HB, Myer L et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav* 2011;15:422–431.
13. Shi L, Liu J, Koleva Y et al. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1097–1107.
14. De Bleser L, De Geest S, Vandebroek S et al. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)* 2010;10:1652–1660.
15. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296–1304.
16. Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG et al. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1895–1902.
17. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011;22:1725–1735.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:348–354.
20. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113–124.
21. Ajzen I. The theory of planned behaviour: reactions and reflections. *Psychol Health* 2011;26:1113–1127.
22. Garber MC, Nau DP, Erickson SR et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004;42:649–652.
23. Breuil V, Cortet B, Cotté FE et al. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:445–455.
24. Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2012;46:659–670.
25. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43, Suppl 1:S79–87.
26. Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral anti-neoplastic agents. *Semin Oncol Nurs* 2011;27:116–132.
27. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G et al. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011;22:1537–1546.
28. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:145–155.
29. Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:315–322.
30. Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2565–2573.
31. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001;10:42–45.
32. Informace pro pacienty a zdravotníky. SUKL. [online]. c2012 [cit. 2012-9-27]. <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-pacienty-a-zdravotnicke-pracovniky>.

# Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) z pohledu osteologa

S. SKÁCELOVÁ

*Osteocentrum, DC Mediscan, Praha*

## SOUHRN

Skácelová S.: **Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) z pohledu osteologa**

Ankylozující spondylitida je chronické revmatické zánětlivé onemocnění, postihující převážně axiální skelet. Prvotní zánětlivé změny subchondrální kosti sakroiliakálních kloubů, diskovertebrálních spojení a apofyzeálních kloubů spojené s erozí kostní tkáně jsou následovány intenzivním osteoformačním procesem, který vede k ankylóze postižených struktur. U pacientů s ankylozující spondylitidou byly prokázány odchylky v složitých systémech podílejících se na regulaci kostní remodelace (RANKL/RANK/OPG, Wnt/Dkk-1, Wnt/Sclerostin a BMP/noggin), v některých případech zprostředkované prozánětlivými cytokiny. Nemocní mají vyšší výskyt osteoporózy, především v oblasti axiálního skeletu, a vyšší prevalenci osteoporotických deformit obratlových těl. Těžké spinální fraktury skrze obratlová těla, jejich výběžky, syndesmofyty i kalcifikované disky, často komplikované neurologickými symptomy, jsou v populaci nemocných časté.

*Klíčová slova: osteoporóza, ankylozující spondylitida, spinální fraktura*

## SUMMARY

Skácelová S.: **Ankylosing spondylitis (Bechterew's disease) from an osteological perspective**

Ankylosing spondylitis is a chronic rheumatic inflammatory disease mostly affecting the axial skeleton. Initial inflammatory changes in subchondral bone of the sacroiliac, vertebral and apophyseal joints associated with bone tissue erosion are followed by intensive bone formation processes leading to ankylosis of the affected structures. Patients with ankylosing spondylitis were shown to have abnormalities in complex systems participating in bone remodeling regulation (RANKL/RANK/OPG, Wnt/Dkk-1, Wnt/sclerostin and BMP/noggin), mediated by anti-inflammatory cytokines in some cases. The patients have higher prevalence rates of osteoporosis, particularly of the axial skeleton, and osteoporotic deformities of the vertebral bodies. Severe spinal fractures affecting the vertebral bodies, their processes, syndesmophytes and calcified discs, often complicated by neurological symptoms, are common in this patient population.

*Keywords: osteoporosis, ankylosing spondylitis, spinal fracture*

*Osteologický bulletin 2013;18(1):22–32*

**Adresa:** MUDr. Simona Skácelová, Osteocentrum, DC Mediscan, Šustova 1930, 148 00 Praha 4-Chodov,  
e-mail: simona.skacelova@gmail.com

Došlo do redakce: 4. 12. 2012

Přijato k tisku: 7. 2. 2013

## Úvod

Ankylozující spondylitida je z pohledu osteologa fascinující onemocnění plné protikladů. V patogeneze choroby se snoubí patologicky vystupňovaná kostní resorpce a erozivní kostní změny s mohutnou osteoformací a tvorbou nových kostních struktur mechanismem enchondrální nebo fibrózní osifikace. Studium patogenetických mechanismů této nemoci tak umožňuje objevovat nové souvislosti mezi zánětlivými ději a kostní remodelací, kdy vzájemné regulační interakce mezi kostní formací a kostní resorpcí jsou zprostředkovány prozánětlivými působky. Z praktického hlediska je podstatná nejen zvýšená prevalence klasických osteoporotických deformit obratlových těl u těchto nemocných, ale také extrémní křehkost ztuhlé páteře vedoucí k těžkým

spinálním frakturám s neurologickými komplikacemi i po minimálním traumatu.

## Charakteristika ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba, AS) je chronické zánětlivé revmatické onemocnění neznámé etiologie, které postihuje především sakroiliakální klouby a axiální skelet. Začíná v mladém věku, typicky ve třetí životní dekádě. Mezi nemocnými převažují muži v poměru 3 : 1. Prevalence AS je odhadována na 0,1 %, v některých geografických oblastech až na 0,5 %. Onemocnění se rozvíjí u geneticky predisponovaných jedinců. Je známa asociace mezi AS a pozitivitou HLA-B27 antigenu. V populaci ne-

mocných s AS najdeme 90–95 % HLA-B27 pozitivních. Prvním symptomem onemocnění bývá zánětlivá bolest dolní části zad, která je klinickým korelátem zánětu sakroiliakálních skloubení. Postižení axiálního skeletu progreduje ascendentním směrem. Pacienti s pokročilejšími formami AS mají bolesti a ztuhlost bederní, hrudní a posléze i krční páteře. Zánětlivé změny postihují apofyzeální a kostovertebrální klouby, diskovertebrální spojení. Pokračující zánět vede k erozivním změnám blízké kostní tkáně a následně k mohutné kostní novotvorbě. Dochází k ankylóze sakroiliakálních, apofyzeálních, kostovertebrálních skloubení. Osifikací anulus fibrosus meziobratlových plotének a přilehlých částí předního podélného spinálního ligamenta vznikají syndesmofyty, které pevně spojují sousedící obratlová těla. Výsledkem je nepohyblivá, ankylotická páteř. V konečné fázi onemocnění je skelet hrudníku a páteře těžce deformován. Bederní lordóza je zcela vyhlazena. Lumbální úsek páteře se při předklonu nerozvíjí. Hrudní páteř se ohýbá do hyperkyfotického oblouku. Ankylóza kostovertebrálních a facetových kloubů omezuje rozsah dýchacích pohybů hrudníku. Předsun hlavy a rigidita krční páteře je příčinou omezení zorného pole pacienta. Do klinického obrazu AS patří také zánětlivé postižení extraspinálních vazivových a šlachových úponů (entezitida). Typická je entezitida Achillovy šlachy. Menší část pacientů trpí artritidou kořenových kloubů končetin (ramen, kyčlí) nebo periferních končetinových kloubů. Onemocnění AS má také své extraskeletální manifestace. Nejběžnější je recidivující akutní přední uveitida. Přibližně 1/3 pacientů má v anamnéze alespoň jednu ataku akutní přední uveitidy [1,2,3] (obr. 1).

### Vývoj kostních a kloubních změn u AS

Využití magnetické rezonance ve vyšetřování skeletu pacientů s ankylozující spondylitidou umožnilo zachytit zánětlivé změny již v časných fázích onemocnění. První známky zánětlivé aktivity byly detekovány v kostní tkáni. Osteitida (kostní edém, edém kostní dřevě) typicky postihuje oblasti předních rohů obratlových těl (spondylitis anterior), krycích destiček obratlových těl a subchondrální kost podél kloubní štěrbin sakroiliakálních skloubení. Pokračující zánět vede k uzuracím kostní tkáně v postižených oblastech. Erozivní změny jsou následovány intenzivními osteoproduktivními změnami, které vedou k pevnému spojení (ankylóze) sousedících kostních struktur.

Zánět sakroiliakálních (SI) skloubení je modelovým příkladem kloubní manifestace AS a také základním patognomickým rysem choroby. Zánětlivá granulační tkáň (pannus) infiltruje subchondrální kost především na straně kosti kyčelní a eroduje ji. Subchondrální kost reaguje výraznou sklerotizací. Záhy převládá fibroproliferativní změny. Fibrózní tkáň vyplní erodovaná místa a kloubní štěrbinu, která tak zaniká. Enchondrální osifikací vzniká nová kostní tkáň. Nově vytvořená kost zprvu přemostuje bývalou kloubní štěrbinu nepravidelnými kostními můstky. Později původní kloubní plochy zcela splynou. Kloub je nahrazen zralou trabekulární kostí.

Obdobným způsobem vzniká ankylóza apofyzeálních kloubů páteře. V těchto kloubech jsou erozivní změny mi-

nimální a převládá subchondrální skleróza. Fibroplastické změny uvnitř kloubů s následnou kartilaginózní přestavbou spolu s osifikací kloubních pouzder vedou k chrupavčité fúzi kloubní štěrbin a znehybnění kloubů. Chrupavka je kalcifikována, degradována a přestavěna na pravidelnou kostní tkáň.

Počátek přeměny pohyblivé, ohebné páteře v rigidní sloupec pevně spojených obratlových těl hledíme v oblasti diskovertebrálních junkcí, odkud vycházejí osteoformační změny. Meziobratlové ploténky jsou tvořeny převážně vazivovou chrupavkou. Po svém obvodu jsou obkrouženy hustým vazivovým prstencem (anulus fibrosus). Na horní a dolní ploše každého disku je tenká okrajová vrstvička hyalinní chrupavky, která srůstá s kostí těla sousedícího obratle. Při progresi onemocnění do oblasti páteře zjišťujeme nejprve osteitidu předních rohů obratlových těl a subchondrální kosti v místech diskovertebrálních spojení. Postižená kost je granulační zánětlivou tkání erodována. Reparativní schopnost kosti je u nemocných AS nepřiměřeně vysoká a vede k patologickým projevům kostní novotvorby. Vyvíjí se výrazná reaktivní sklerotizace v místech původních uzurací. Nově vytvořená kostní tkáň vyrovnává přední konkavitu obratlového těla (kvadratické obratle). Zánětlivá tkáň destrukující diskovertebrálních spojení se přeměňuje ve vazivo, které dále podléhá chondroidní metaplazii a kalcifikaci. Mechanismem enchondrální osifikace vláken anulus fibrosus vznikají jemné kostní vertikálně probíhající můstky (syndesmofyty), které spojují sousední obratle. Část předního podélného spinálního ligamenta přiléhající k intervertebrálním diskům rovněž podléhá osifikaci. Bývají přítomny

Tabulka 1  
Rizikové faktory zlomenin obratlů u nemocných s AS

Věk	
Délka trvání onemocnění	
Funkční postižení	BASFI
	OCW
Rentgenová progresie	mSASSS
	BASRI
BMD	T-skóre v oblasti kyčle
	BMD v pásmu osteoporózy (kyčel, předloktí, lumbální páteř)

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Index (index funkčního postižení), OCW – occiput to wall distance (v cm, hodnotí míru pohyblivosti krční páteře), mSASSS – modified Stokes Ankylosing Spondylitis Score (modifikované Stokesovo skóre, popisuje rentgenovou progresi onemocnění, hodnotí nálezy na předních rozích obratlových těl v úsecích C2-Th1 a Th12-S1 ve smyslu přítomnosti erozí, sklerózy, kvadratické, syndesmofytů), BASRI – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (metoda hodnotící rentgenovou progresi), BMD – bone mineral density (denzita kostního minerálu)

kalcifikace meziobratlových plotének. V imobilizovaných páteřních segmentech se rychle vyvíjí osteoporóza obratlových těl. V konečné fázi vidíme na rentgenovém snímku typický obraz „bambusové páteře“. Prořídnutí trámčiny obratlových těl může být natolik závažné, že vede ke klasickým osteoporotickým bikonkávním nebo klínovitým deformitám. Rigidní páteř je vulnerabilní, náchylná k atypickým spinálním frakturám skrze obratlová těla a výběžky, disky a syndesmofyty [4,5] (obr. 2).

### Interakce mezi imunitním systémem a kostní tkání

Mezi skeletem a imunitním systémem je mnoho styčných ploch. Vzájemné interakce umožňuje anatomická blízkost. V hemopoetické kostní dřeni jsou uloženy společné progenitorové buňky pro imunitní i kostní tkáň. Mezi buněčnými liniemi obou systémů probíhá čilá komunikace prostřednictvím cytokinové regulační sítě. Bohatě vaskularizovaný periost, fibrózní šlachové enteze, syndesmofyty a sychond-

rosy (např. diskovertebrální junkce) jsou dalšími významnými místy, kde dochází ke kooperaci mezi kostními buňkami a buňkami imunitního systému. Systémový zánět je spojen s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů v aktivovaných imunitních buňkách. Nadbytek prozánětlivých cytokinů pak aktivuje regulační systémy kostní remodelace a vychyluje jejich rovnováhu patologickým směrem [6].

Patofyziologický mechanismus zánětem akcelerované kostní resorpce je známý. Je zprostředkovan systémem RANK/RANKL/OPG (receptor aktivující nukleární faktor kappa B/ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B/osteoprotegerin). Aktivované imunitní buňky zánětlivého pánvu, především T-lymfocyty a makrofágy produkují zánětlivé cytokiny – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17) a celou řadu dalších. Tyto cytokiny podněcují osteoblasty a synoviální fibroblasty k tvorbě faktoru stimulujícího kolonie makrofágů (M-CSF), molekuly nezbytné pro diferenciaci prekurzorů osteoklastů z buněk monocytomakrofágové linie kostní dřeni. Zánětlivé cytokiny také navozují zvýšenou expresi RANKL v osteoblastech. Zdrojem RANKL jsou také samotné aktivované T-lymfocyty, monocyty, makrofágy, synoviální fibroblasty, dendritické buňky. Narůstající koncentrace RANKL v kostním mikroprostředí podporuje diferenciaci osteoklastů v jejich zralé formy schopné efektivní osteoresorpce. Výsledkem je destrukce kosti v lokálním měřítku a systémový úbytek kostní hmoty [7] (obr. 3).

Cytokin RANKL považován za klíčový pro řízení osteoklastické kostní resorpce. Systém RANKL/RANK/OPG však není jediným regulačním systémem kostní remodelace. Do popředí zájmu se dostávají metabolické signální dráhy ovlivňující osteoblastogenezi, především systémy Wnt/DKK-1 a BMP/noggin.

Zkratkou Wnt je označována velká skupina glykoproteinů, které mají funkci růstových faktorů a ovlivňují diferenciaci a proliferaci mnoha druhů buněk. Toty růstové faktory mají své signální cesty. Tzv. kanonická  $\beta$  – cateninová signální dráha hraje významnou roli v regulaci osteoblastogeneze. K aktivaci této dráhy dochází po vazbě Wnt

Obr. 1

Charakteristický postoj pacienta v pokročilém stadiu AS (autorka kresby: Alena Skácelová)



U nemocných v pokročilém stadiu onemocnění jsou ankylotickým procesem zasaheny všechny páteřní segmenty. Fyziologická zakřivení v sagitální rovině mizí. Páteř tvoří rigidní oblouk s vrcholem v horním hrudním úseku. Předsun hlavy a znehybnění krční páteře ve flekčním postavení významně omezují zorné pole postiženého. Typické je i mírné vyklenutí břicha a semiflexe v kyčelních a kolenních kloubech.

Obr. 2

Charakteristický RTG obraz ankylotické páteře, tzv. „bambusová“ páteř. RTG snímek bederní a dolní hrudní páteře v laterální projekci (autorka snímku: prim. MUDr. J. Gatterová, Revmatologický ústav v Praze)



proteinu (ligandu) na membránový koreceptor s názvem Frizzled a koreceptor LRP 5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5/6). Po navázání se v cytoplasmě buňky spustí kaskáda dějů, které mají za následek inhibici enzymu GSK-3 $\beta$  (glykogen synthasa kinasa -3 $\beta$ ) degradujícího  $\beta$ -catenin. Koncentrace  $\beta$ -catenin v cytoplasmě stoupá a  $\beta$ -catenin vstupuje do buněčného jádra a účastní se transkripce cílových genů. Po aktivaci kanonické  $\beta$ -cateninové signální dráhy stoupá proliferace a aktivita osteoblastů, při její inhibici je tomu naopak. Tato signální cesta je dále regulována celou řadou působků. Důležitým inhibítorem této dráhy je protein Dickkopf-1 (Dkk-1). Po interakci mezi LRP 5/6, Dkk-1 a transmembránovým proteinem Kremen dochází k internalizaci koreceptoru LRP 5/6. Koreceptor se tím stává fakticky nedostupný pro vazbu Wnt ligandu. Wnt/ $\beta$ -cateninová kaskáda je blokována a transkripce genů podporujících proliferaci a aktivaci osteoblastů je potlačena. Dalším inhibítorem Wnt/ $\beta$ -cateninové signální dráhy je sclerostin, protein kódovaný SOST genem a secernovaný osteocyty. Sclerostin se váže na LRP 5/6, a zabráňuje tak vazbě Wnt proteinů na tento koreceptor. Kanonickou signální dráhu jsou také schopny zablokovat proteiny ze skupiny sFRP (secreted frizzled-related protein), a to prostřednictvím vazby na koreceptor Frizzled [8,9] (obr. 4).

Mezi oběma systémy řízení kostní remodelace, tedy RANKL/RANK/OPG a Wnt/Dkk-1, existují vzájemné regulační vazby. Blokáda Dkk-1 vede například ke zvýšené expresi OPG. Příbuzný protein Dkk-2 (Dickkopf-2) ovlivňuje expresi RANKL a M-CSF. Zdá se, že Wnt signální dráha stimuluje kostní formaci a do jisté míry také inhibuje kostní resorpci a naopak.

Osa Wnt/LRP/Dkk-1 je úzce provázána se zánětlivými ději. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že důležitým spouštěčem tvorby Dkk-1 je TNF $\alpha$ . V zánětem postižené kostní tkáni nadbytek cytokinu TNF $\alpha$  podporuje osteoklastickou kostní resorpci a prostřednictvím stimulace DKK-1 také oslabuje přirozené reparativní osteoformační mechanismy. Experimentální podání antiDkk-1 protilátek TNF $\alpha$  transgenním myším ochránilo zvířata před zánětem navozenou kostní ztrátou. Lze

tedy dovést, že podání antiTNF $\alpha$  protilátek na jedné straně snižuje expresi RANKL a potlačuje nadměrnou osteoresorpci, na straně druhé snižuje expresi Dkk-1 a umožňuje nastartovat osteoformaci.

Kostní morfogenetické proteiny (BMP, bone morphogenetic proteins) jsou skupinou růstových faktorů a cytokinů, které indukují kaskádu enchondrální osifikace, podléjí se na regulaci růstu a vývoje skeletu. Antagonistou BMP signalizace je Noggin. BMP jsou schopny aktivace více signálních intracelulárních kaskád, mezi nejčastěji zmiňované patří Smad nebo MAPK (mitogen activated protein kinasa) signalizace. MAPK signální dráha může být aktivována také proinflamačními cytosiny, a tvoří tak spojovací článek mezi zánětem a aktivací BMP. Výsledky některých prací přinesly důkazy o tom, že prozánětlivé cytokiny jako interleukin 1 (IL-1) a TNF $\alpha$  podporují expresi BMP v mezenchymálních buňkách [11,12].

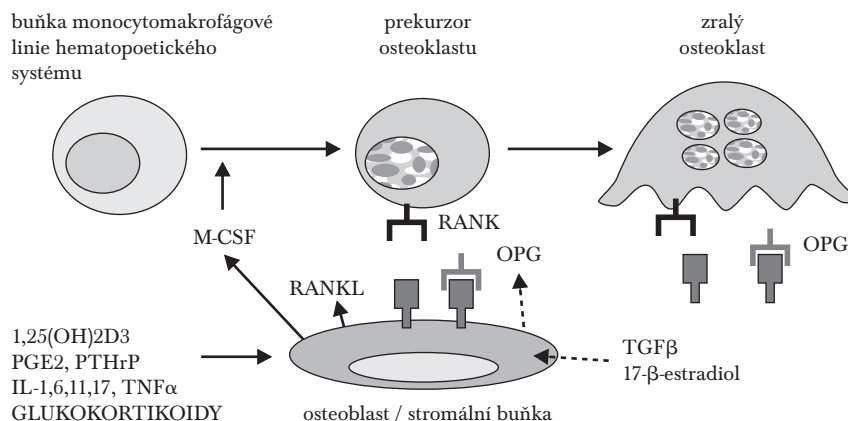
### Patofyziologie kostní remodelace u nemocných AS

Vystupňovaná reparativní schopnost kostní tkáně vedoucí k patologickým

projevům osteoformace je pro AS charakteristická. Projevuje se tvorbou osteofytů, osifikací vazů a kloubních pouzder, fúzí postižených kloubů v místech původně zasažených zánětem a erozemi. Osteoformační změny vznikají mechanismem enchondrální osifikace (např. růst syndesmofytů, fúze kloubů) nebo přímou osifikací (osifikace předního spinálního vazu, kloubních pouzder apofyzeálních kloubů). V prvním případě dochází nejprve k diferenciaci progenitorových buněk v chondrocyty, jejich růstu, hypertrofii a apoptóze. Na jejich místo vcestují z krevního oběhu osteoblasty, které vytvoří novou kostní tkáň. V druhém případě se prekurzorové buňky diferencují přímo v osteoblasty. Na regulaci těchto procesů se podílí výše popsané systémy Wnt/Dkk-1, Wnt/Sclerostin a BMP/noggin.

Ve vzorcích séra zdravých osob a nemocných s AS byla zkoumána koncentrace Dkk-1 navázaného na LRP 6 receptor (tzv. funkční koncentrace DKK-1). Hladina Dkk-1/LRP 6 byla u nemocných s AS významně nižší ve srovnání se zdravými lidmi [10]. Autoři jiné práce se zaměřili na srovnání cirkulujících hladin Dkk-1 a koncentrace Dkk-1 ve vazbě na LRP 6 (Dkk-1/LRP 6) v séru nemocných s AS a zdravých kontrol-

Obr. 3  
Indukce osteoresorpcce prozánětlivými cytokiny  
(upraveno podle: Holstead Jones D, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(SupplIII):ii32-ii39)



IL-1,6,11,17 – interleukiny 1,6,11,17, TNF – tumor nekrotizující faktor, M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů, RANK – receptor aktivující nukleární faktor kappa B, RANKL – ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B, OPG – osteoprotegerin, vazebný receptor pro RANKL, který na principu kompetitivní inhibice blokuje vazbu RANKL-RANK

ních osob. Měření potvrdilo předchozí nález snížené funkční hladiny Dkk-1/LRP 6 u nemocných AS, překvapivě však ukázalo vyšší hladinu volného cirkulujícího DKK-1 u nemocných AS ve srovnání s kontrolní skupinou. V další práci byl u pacientů s AS sledován vliv antiTNF $\alpha$  léčby na hladiny cirkulujícího Dkk-1. Blokáda TNF byla spojena se signifikantním vzestupem hladiny cirkulujícího solubilního Dkk-1. Funkční koncentrace (Dkk-1/LRP 6) však zůstala nezměněna. Zdá se tedy, že jde spíše o funkční poruchu schopnosti Dkk-1 inhibovat Wnt dráhu [13,14].

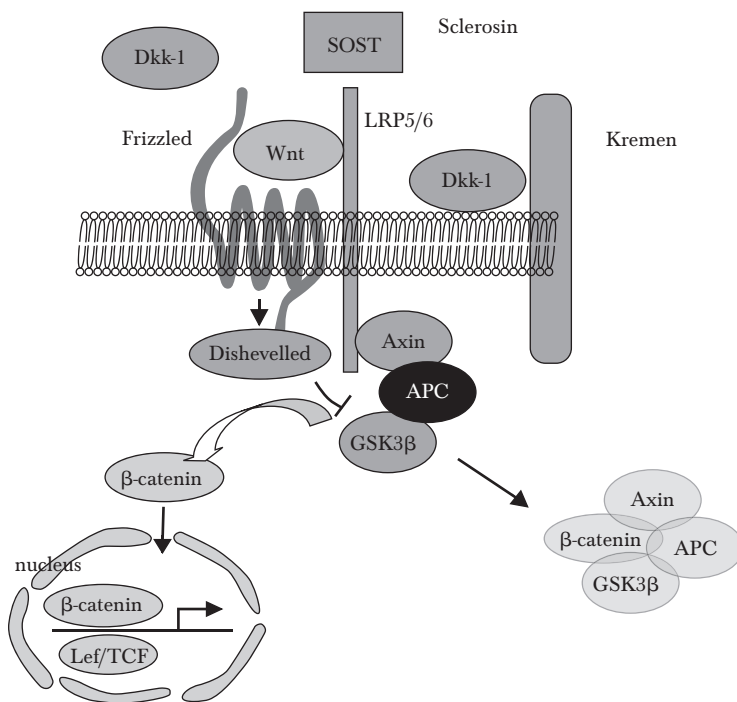
V séru nemocných AS byla také zjištěna snížená hladina sklerostinu, dalšího z inhibitorů Wnt kanonické signální dráhy [15].

## Vztah mezi zánětlivou aktivitou AS a tvorbou syndesmofytů

Osteoformační změny, které vedou k imobilizaci páteře, jsou považovány za základní projev strukturální progresse onemocnění AS. Zda jsou syndesmofyty projevem zánětu nebo zda je proběhlý zánět (osteitida, spondylitida) spouštěčem patologicky vystupňované reparativní reakce kosti, je stále předmětem dohadů. Léčba inhibitory TNF $\alpha$  sice účinně potlačuje projevy zánětlivé aktivity onemocnění. Vliv inhibitorů TNF $\alpha$  na tvorbu syndesmofytů nebyl prokázán [16, 17,18].

K hodnocení zánětlivých změn je využíváno vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Prostý rentgenový snímek je nejvýhodnější k posuzování strukturálních změn. Pravděpodobnost vzniku syndesmofytů je mnohem vyšší u obratlových těl dříve postižených spondylitidou. Na druhé straně většina syndesmofytů se tvoří v místech, kde předchází zánětlivá aktivita jednorázovým MR vyšetřením prokázána nebyla [19]. Lze spekulovat o vhodném načasování MR, neboť zánět v okamžiku vyšetření nemusel být aktivní, mohl již proběhnout nebo naopak ještě nenastal. Na druhé straně strukturální změny jednou vzniklé budou na rentgenovém snímku zjevné a neměnné trvale.

Obr. 4  
Wnt/ $\beta$ -catenin kanonická signální dráha  
(upraveno podle: Jonson et al. J Bone Miner Res 2004;11:1749–1757)



Wnt – Wnt proteiny (název Wnt vznikl spojením slov wingless a int-1, termínů používaných při výzkumu Wnt signalizace u *Drosophila*), Dkk-1 – Dickkopf-1 je antagonistou Wnt, po jeho navázání na transmembránový protein Kremen dojde k internalizaci LRP 5/6 koreceptoru (odstraní LRP 5/6 koreceptoru z povrchu buňky a učiní ho tak nedosažitelným pro Wnt signalizaci), Krm – Kremen, transmembránový protein, LRP 5/6 – low density lipoprotein-related protein 5 nebo 6, koreceptor pro Wnt proteiny, Frizzled – koreceptor pro Wnt proteiny, sFRP – secreted frizzled-related protein, vazbou na Frizzled zabráňuje interakci mezi Frizzled a Wnt proteiny, GSK-3 $\beta$  – glykogen synthasa kinasa-3 $\beta$ , enzym umožňující degradaci  $\beta$ -catenin v rámci komplexu Axin/APC/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin, Dishevelled – protein, inhibitor enzym GSK-3 $\beta$ , APC – adenomatous polyposis coli, TCF – transkripční faktor pro T-lymfocyty, Lef – lymfoid enhancer factor

## Osteoporóza a AS

Úbytek kostní hmoty ve smyslu poklesu denzity kostního minerálu (BMD) postihuje predilekčně axiální skelet. Nastává již v časných fázích onemocnění [20,21]. U nemocných s délkou trvání choroby méně než 10 let byla zjištěna snížená BMD (T-skóre < -1,0) v 54 % případů pro oblast bederní páteře a v 51 % případů pro oblast krčku femoru. Prevalence osteoporózy resp. osteopenie byla 39 %, resp. 16 % pro oblast lumbální páteře a 38 %, resp. 16 % pro oblast krčku femoru. Tato data pocházejí ze souhrnné analýzy 7 prací, nedávno publikované kolektivem nizozemských autorů [22].

Kostní ztráta je v prvních letech choroby spojena především se zánětlivou aktivitou a je pravděpodobně navozena zvýšenou tvorbou proinflamačních cytokinů. Z prozánětlivých působků, které hrají významnou roli v zánětlivém procesu u AS, je třeba jmenovat především TNF $\alpha$  a IL-6 [23]. Léčba TNF inhibitory infliximabem vedla k poklesu hladin zánětlivých parametrů (CRP, IL-6) a k redukci známek zánětu při MRI vyšetření páteře [24,25]. Léčba infliximabem vedla k signifikantnímu vzestupu BMD v oblasti páteře (o 3,6 %) a v oblasti kyčle (o 2,2 %) již po 6 měsících podávání u nemocných s aktivním onemocněním ze skupiny spondylartritid, do které patří také AS. Vzestup BMD lumbální páteře koreloval s poklesem sedimentace erytrocytů (FW) [26]. Stejný fenomén byl popsán i u nemocných s aktivním onemocněním ze skupiny spondylartritid léčených

etanerceptem, solubilním receptorem TNF $\alpha$ . Vývoj BMD u pacientů byl po 24 týdnech terapie porovnán s vývojem BMD u kontrolní skupiny, neléčené biologickým preparátem. U pacientů na biologické terapii byl zaznamenán vzestup BMD v oblasti kyčle o 1,6 %, v oblasti bederní páteře o 1,1 %, zatímco u pacientů na konvenční terapii se projevil pokles BMD lumbální páteře o 1,4 % a kyčle o 1,3 %. U nemocných léčených etanerceptem současně došlo ke snížení parametrů zánětlivé aktivity [27].

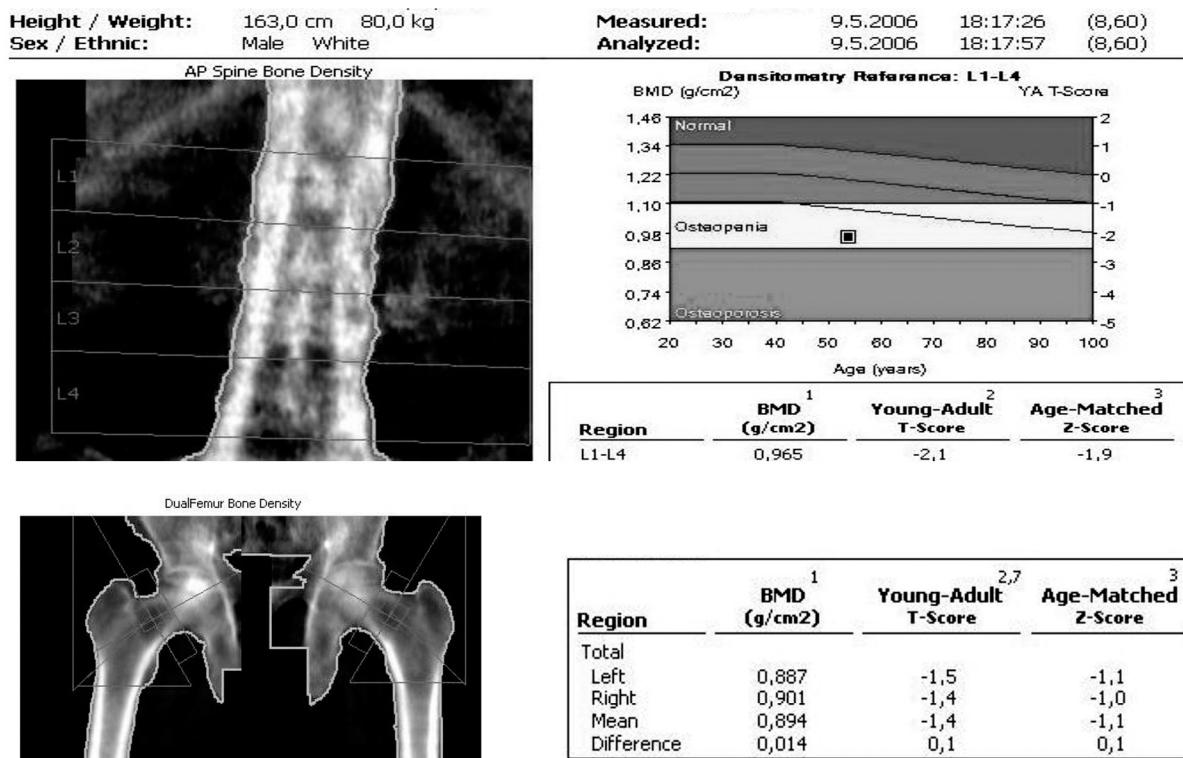
V roce 2008 byla uveřejněna práce, která analyzovala některé výsledky z randomizovaného placebem kontrolovaného klinického hodnocení ASSERT (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy). Kohorta 279 pacientů s aktivní AS byla randomizována rozdělena do léčebné a placebové větve v poměru 8 : 3. U pacientů léčených infliximabem byl po 24 týdnech zjištěn vyšší vzestup BMD bederní páteře (2,5 %,  $p < 0,001$ ) a kyčle (0,5 %,  $p = 0,033$ ) ve srovnání s placebovou skupinou (0,5 %, resp. 0,2 %). Vstupní hladiny IL-6, osteocalcinu (OC), kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a markeru kostní resorpce CTx významně korelovaly s přírůstkem BMD lumbální páteře v 24. a ve 102. týdnu u pacientů léčených infliximabem. Vysoké vstupní hladiny OC a časný vzestup BALP po dvou týdnech významně korelovaly s vzestupem BMD bederní páteře ve 102. týdnu a se vzestupem BMD kyčle ve 24. i 102. týdnu biologické léčby [28,29,30].

U pacientů s déletrvající chorobou, kteří mají syndesmo-fyty, se na rozvoji osteoporózy podílí i imobilizace a rigidita osového skeletu (páteřní segmenty, SI skloubení). V ankylozou znehybněných segmentech páteře dochází k nápadnému prořídnutí trámčiny obratlových těl. Klesá i BMD v oblasti proximálního femoru. Příčinou je nejspíše eliminace pozitivního stimulačního vlivu pohybu na kost kostní remodelaci v lokálním měřítku. Diagnostika osteoporózy metodou DXA (dual X-ray absorptiometry) naráží v pokročilých stadiích AS na určitá úskalí. Syndesmo-fyty a kalcifikace disků nadhodnocují hodnoty BMD naměřené v oblasti bederní páteře. Spolehlivější informací o stupni mineralizace lumbální páteře může poskytnout měření obsahu kostního minerálu v trabekulární kosti obratlového těla (BMC, bone mineral content) metodou qCT (kvantitativní počítačová tomografie). Platí, že diskrepance mezi výsledky měření mineralizace bederní páteře pomocí metody DXA a qCT roste s mohutností přítomných patologických osifikací. Hodnota BMC (metoda qCT) trámčiny obratlových těl lumbální páteře je významně nižší u pacientů s pokročilejší fází onemocnění se syndesmo-fyty. [31].

V klinické praxi je rutinně využívána k hodnocení stavu mineralizace skeletu metoda DXA. U pacientů s ankylozickou bederní páteří diagnostiku osteoporózy opíráme o hodnoty BMD naměřené v oblasti celkového proximálního femoru nebo krčku stehenní kosti [32,33]. Nepřekvapí, že pokles BMD nalezneme v časných stadiích onemocnění

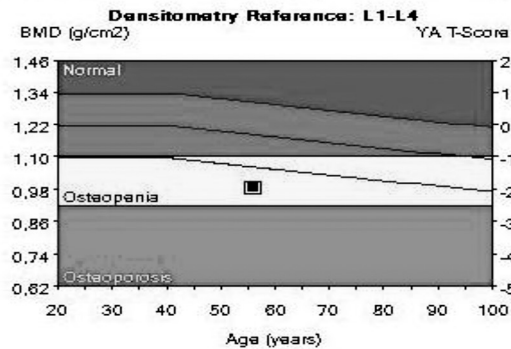
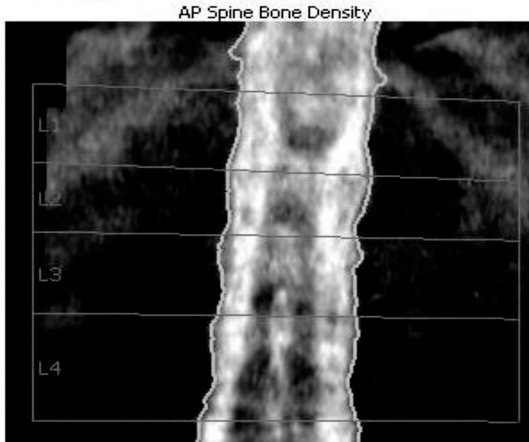
Obr. 5

Výsledky denzitometrického vyšetření u nemocného s aktivní, pokročilou ankylozující spondylitidou v rozmezí dvou let

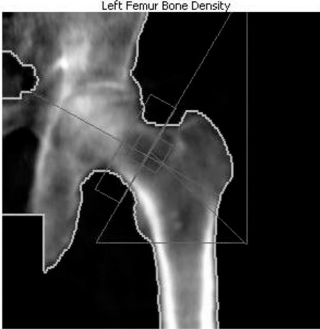


Obr. 5 – pokračování

Height / Weight: 163,0 cm 77,0 kg Measured: 19.5.2008 8:40:26 (11,40)  
 Sex / Ethnic: Male White Analyzed: 19.5.2008 8:42:22 (11,40)



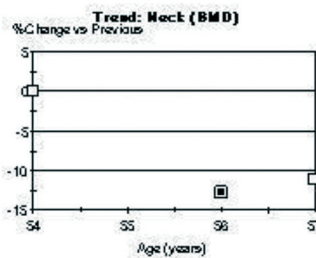
Region	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Young-Adult T-Score <sup>2</sup>	Age-Matched Z-Score <sup>3</sup>
L1-L4	0,985	-2,0	-1,6



ANCILLARY RESULTS [Left Femur]

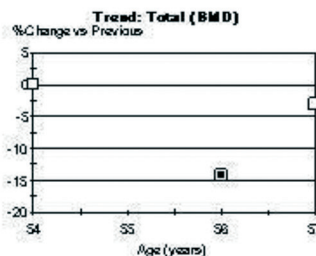
Region	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Young-Adult T-Score <sup>2</sup> (%)	Age-Matched Z-Score <sup>3</sup> (%)	BMC (g)	Area (cm <sup>2</sup> )
Neck	0,731	68	-2,6	76	5,20
Upper Neck	0,616	67	-2,3	77	2,56
Lower Neck	0,843	-	-	-	2,64
Wards	0,513	53	-3,4	64	1,54
Troch	0,605	65	-3,0	68	8,35
Shaft	0,915	-	-	-	13,51
Total	0,760	69	-2,4	73	25,66

Birth Date: 25.10.1951 56,5 years Referring Physician: R  
 Height / Weight: 163,0 cm 77,0 kg Measured: 19.5.2008 8:45:48 (11,40)  
 Sex / Ethnic: Male White Analyzed: 1.12.2009 9:47:56 (12,10)



Measured Date	Age (years)	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Change vs Previous (g/cm <sup>2</sup> )	Change vs Previous (%)
19.3.2009	57,3	0,650	-0,081 *	-11,1 *
19.5.2008	56,5	0,731	-0,108 *	-12,9 *
9.5.2006	54,5	0,839	-	-

1 - Statistically 68% of repeat scans fall within 1SD (± 0,012 g/cm<sup>2</sup> for Left Femur Neck)



Measured Date	Age (years)	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Change vs Previous (g/cm <sup>2</sup> )	Change vs Previous (%)
19.3.2009	57,3	0,736	-0,024	-3,2
19.5.2008	56,5	0,760	-0,127 *	-14,3 *
9.5.2006	54,5	0,887	-	-

1 - Statistically 68% of repeat scans fall within 1SD (± 0,010 g/cm<sup>2</sup> for Left Femur Total)

V oblasti bederní páteře je hodnota BMD nadhodnocena přítomností patologických osifikací (syndesmofytů) a pohybuje se v pásmu osteopenie. V oblasti celkového proximálního femoru vlevo došlo v průběhu dvou let k signifikantnímu poklesu BMD. V oblasti obou krčků stehenní kosti je patrný setrvalý pokles BMD mezi lety 2006–2009.

častěji v oblasti lumbální páteře než kyčle zatímco v pokročilých fázích AS je tomu naopak [34]. Hodnota BMD (metoda DXA) v oblasti kyčle koreluje s délkou trvání onemocnění, jeho aktivitou, přítomností syndesmofytů i vertebrálních fraktur [35,36] (obr. 5).

### Osteoporotické fraktury u nemocných s AS

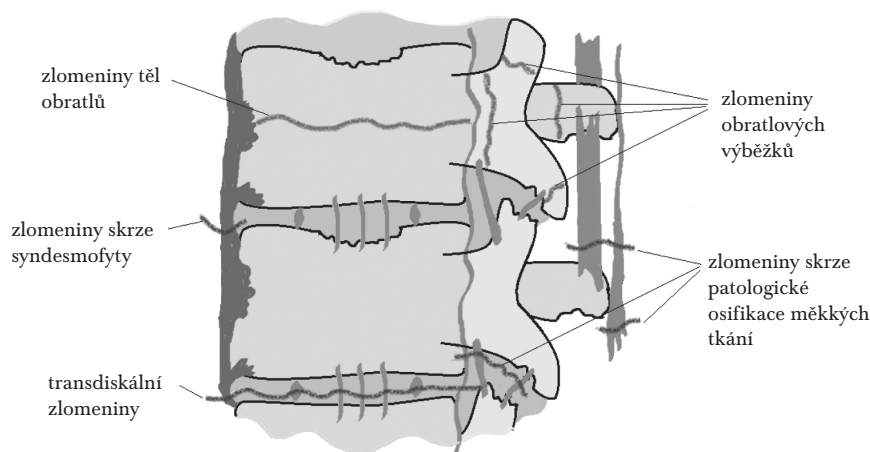
Zvýšené riziko nízkozátěžových fraktur proximálního femoru a osteoporotických vertebrálních kompresí ve srovnání se zdravou populací bylo zaznamenáno u řady chronických zánětlivých chorob. Weiss a spolupracovníci [37] ve své rozsáhlé epidemiologické studii využili dat z švédského národního nemocničního registru (Swedish National Hospital Discharge Register, SNHDR) a zkoumali výskyt fraktur kyčle a klinických zlomenin obratlových těl v kohortě 53 108 nemocných (z toho 66 % žen) s revmatickými zánětlivými chorobami nebo s idiopatickými střevními záněty, hospitalizovaných pro tyto zlomeniny v letech 1987–2004. U 89 % nemocných (střední věk 72 let) byla dokumentována fraktura kyčle, u 12 % pacientů (střední věk 41 let) pak klinická obratlová zlomenina. Ke každému nemocnému se zlomeninou bylo přiřazeno 7 kontrolních osob stejného věku a pohlaví, žijících ve stejné zeměpisné oblasti. Srovnávací skupina tak čítala 370 602 osob. Skupina pacientů s frakturou byla při analýze rozdělena podle diagnóz. Pacientů s revmatickými zánětlivými chorobami bylo celkem 3 884 a měli téměř 3× vyšší riziko utrpět jednu z uvedených zlomenin (OR 3, 95% CI 2,9–3,2). Mezi revmatiky bylo nejvyšší riziko zlomeniny zaznamenáno právě u pacientů s AS. Celkem bylo identifikováno 256 nemocných s AS. Jejich šance utrpět nízkozátěžovou frakturu kyčle nebo klinickou zlomeninu obratle byla 4× vyšší než u zdravých osob (OR 4, 95% CI 3,4–4,6), přičemž riziko klinické fraktury obratle bylo více než 7× vyšší než u kontrolní populace (OR 7,1; 95% CI 6–8,4)!

V jiné retrospektivní studii [38] zahrnující 758 pacientů s AS bylo dokumentováno zvýšené riziko klinické vertebrální fraktury (OR 3,26; 95% CI 1,51–7,02). Výskyt zlomenin předloktí a kyčle nebyl u nemocných s AS signifikantně vyšší než v kontrolní skupině. Obdobné výsledky potvrdily i další publikované práce. Zdá se, že zvýšený výskyt nízkozátěžových zlomenin je u AS omezen na axiální skelet [39, 40,41].

Klinické zlomeniny obratle jsou v populaci nemocných AS však jen pomyslnou špičkou ledovce. Většina vertebrálních kompresí zůstává nedagnostikována. Podle nedávno publikované práce [42] má vertebrální deformity až 1/3 nemocných s AS. Takto vysoký výskyt vertebrálních kompresí

byl nalezen ve skupině 176 pacientů ve Španělsku. V kohortě převažovali muži (78,4 %). Střední věk pacientů byl 48 let ( $48 \pm 13,1$ ). Délka trvání choroby byla 22 let ( $22,5 \pm 12,6$ ). Bočné rentgenové snímky thorakolumbální páteře byly analyzovány morfometricky v rozsahu Th7-L5. Závažnost kompresí byla hodnocena semikvantitativně podle Genanta. Celková prevalence vertebrálních kompresí byla 32,4 % (95% CI 25,5–39,3 %). Většina fraktur byla lokalizována v oblasti hrudní páteře (82 %). Převažovaly deformity lehkého stupně (tedy snížení předního, středního nebo zadního rozměru výšky obratlového těla o 25–30 %). Bylo jich 64,8 %. Výskyt morfometrických deformit koreloval s rostoucím věkem, délkou trvání a mírou mobility krční páteře (occiput to wall distance, OCW). Pozitivní korelaci mezi věkem nemocných, délkou trvání a pokročilostí choroby prokázali i další autoři. Ghaziani a spol. [35] ve svém souboru 80 nemocných dokumentovali asociaci mezi zvýšeným výskytem vertebrálních fraktur a vyšším věkem pacientů, delší dobou trvání choroby, zvýšenou mírou funkčního postižení (funkční index BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), rentgenovou progresí choroby (radiologický indexy BASRI- Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index a mSASSS- modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), T-skóre v oblasti kyčle a nálezem BMD v pásmu osteoporózy v kterémkoliv z měřených oblastí. Metodou mnohočetné regresní analýzy pak identifikovali délku trvání choroby a její rentgenovou progresi (mSASSS) jako nezávislé prediktory vertebrálních fraktur (středního a těžkého stupně podle Genanta). V obdobné práci z roku

Obr. 6  
Spinální fraktury u AS  
(upraveno podle: Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.  
Clin Exp Rheumatol 2009;27Suppl.55:S62–S67)



Pro ankylozující onemocnění páteře jsou charakteristické lomné linie procházející nově vytvořenými kostními strukturami (syndesmofyty, osifikované spinální vazy, osifikovaná kloubní pouzdra apofyzeálních kloubů) a kalcifikovanými intervertebrálními disky, atypické fraktury obratlových těl a výběžků.

2012 [43] byl výskyt vertebrálních fraktur (klinických i morfometrických) spojen s vyšším věkem, děletrvajícím onemocněním AS, stupněm funkčního postižení, rentgenovou progresí (přítomnost syndesmofytů) a nízkou BMD v oblasti centrální (bederní páteř v rozsahu L1–4, krček femoru, celkový proximální kyčel) i periferní (distální předloktí nedominantní horní končetiny). Zejména hodnoty BMD v oblasti krčku stehenní kosti a celkového proximálního femoru vykazovaly nejsilnější asociaci s výskytem osteoporotických vertebrálních deformit.

Pacienti jsou však vystaveni vyššímu riziku vertebrálních kompresí již velmi časně (v prvních měsících průběhu choroby). Tyto údaje vyplynuly z nedávné práce nizozemských autorů [44]. Autoři sledovali výskyt v kohortě 113 pacientů s časnou spondylartritidou. Průměrná délka trvání choroby byla 7,2 měsíců. Ve vyšetřované skupině bylo 71 % nemocných s AS. Střední věk pacientů byl 37,2 let. Alespoň jedna vertebrální deformita (redukce výšky obratlového těla o  $\geq 20\%$ ) byla diagnostikována celkem u 15 % sledovaných. Většina kompresí byla v úsecích Th 6–8 a Th 10–12. Výskyt kompresí významně koreloval s BMD lumbální páteře. Jiné rizikové faktory nalezeny nebyly (tab. 1).

Obr. 7

Stav po osteosyntéze pro nestabilní spinální zlomeninu v úrovni L2, L3 u nemocného s AS

(autorka snímku: prim. MUDr. J. Gatterová, Revmatologický ústav v Praze)



RTG bederní páteře v laterální a předozadní projekci.

Stav po laminektomii L2, dekompresi a transpedikulární stabilizaci L1-2-3-4 S4 pro závažnou spinální frakturu s rozlomením obratlového těla L2, s posunem fragmentů v úrovni lomné linie ventrolaterálně se zúžením páteřního kanálu, s odlomením příčných výběžků L3 a trnového výběžku L2. Úrazový mechanismus byl nízkozátěžový – zakolísání a pád při vstávání ze židle.

### Spinální fraktury u AS

Prostě osteoporotické kompresivní fraktury obratlových těl představují pouze jeden z možných typů zlomenin postihujících páteř nemocných s AS. Ankylotická páteř v pokročilých stadiích choroby ztrácí svou pružnost a ohebnost. Z biomechanického hlediska se se svými parametry spíše podobá dlouhým kostem končetin. Po minimálním traumatu nebo i bez předchozího násilí dochází k netypickým frakturám obratlových těl, dorzálních oblouků a pediklů obratlových těl, jejich spinálních i příčných výběžků. Zlomeniny skrze nově vytvořenou kostní tkáň (syndesmofyty, osifikované spinální vazy, fúzované apofyzeální klouby, kalcifikované intervertebrální disky) jsou pro toto onemocnění charakteristické. Takovéto zlomeniny jsou nestabilní a svou povahou predisponují k poranění míchy. Mortalita v souvislosti se spinální frakturou je u pacientů s AS signifikantně vyšší ve srovnání s ostatní populací, podle některých literárních údajů dosahuje 18–32 %. Takto vysoká mortalita je zapříčiněna respiračními komplikacemi (pneumonie) [45].

V roce 2009 byl publikován systematický přehled literatury [46] věnované spinálním frakturám u nemocných s ankylozujícími chorobami páteře, AS a difúzní idiopatickou skeletální hyperostózou (DISH). Spinální fraktury jsou až 4× častější u pacientů s AS než v běžné populaci. Jejich prevalence dosahuje 5–15 %. Většina spinálních fraktur u pacientů s AS vzniká nízkozátěžovým mechanismem, např. pádem z výšky stojícího nebo sedícího člověka. Pouze ve 31 % případů jde o trauma v důsledku přiměřeného násilí. Zlomeniny bývají nejčastěji loka-

lizovány v oblasti krční páteře (81,2 % případů), zatímco v hrudním, resp. lumbálním segmentu páteře byly zjištěny jen v 10,7 %, resp. v 7,8 % případů. Fraktury skrze obratlová těla byly zastoupeny přibližně stejně jako zlomeniny skrze kalcifikované intervertebrální disky (transdiskální). Drtivá většina spinálních fraktur tedy postihuje krční páteř, především v jejím dolním úseku nebo přechod krční a hrudní páteře. Proč tomu tak je? Páteř pacientů v terminálním stadiu choroby vytváří rigidní oblouk s největším zakřivením právě v úseku dolní krční a horní hrudní páteře. Fixovaná progresivní kyfóza je příčinou typického postoje nemocných (předklon, předsun hlavy, omezení zorného pole) a odchýlného stereotypu chůze při poruše stability. Pacienti jsou velmi náchylní k pádům. Krční páteř je ztuhlá ve flekční poloze, a proto náznak extenze nebo dokonce hyperextenze vede zákonitě k jejímu rozlomení (*obr. 6*).

Poranění míchy je u pacientů s AS až 11,4× častější než v běžné populaci [47,48]. K míšnému traumatu dochází dislokací kostních úlomků, krvácením (epidurální hematom), vpáčením osifikovaných ligament, hernií meziobratlové ploténky. Neurologický deficit byl přítomen v době diagnózy spinální fraktury u 67,2 % pacientů. U dalších 13,9 % nemocných došlo k vývoji neurologických symptomů se zpožděním několika dnů až týdnů (< 3 měsíce) [46]. Zvláště cervikální fraktury jsou u AS považovány za výrazně nestabilní s vysokým rizikem neurologického deficitu včetně paraplegie (29–91 %) a s téměř dvakrát vyšší mortalitou (35 %) než u zdravé populace [49].

Diagnostika spinální fraktury u pacientů s ankylozující chorobou páteře je obtížná a opoždění správné diagnózy je časté. Podle jedné z prací 17,1 % spinálních fraktur nebývá rozpoznáno do 24 hodin [46]. Důvodů je více. Chronická bolest zad s občasnými akutními exacerbacemi je dominujícím subjektivním steskem nemocných s AS. Ke spinální fraktuře obvykle dochází bez adekvátního násilí. Pacient ani lékař tedy na možnost zlomeniny nepomyslí. Prostý rentgenový snímek spinální frakturu vzhledem k její atypičnosti a nepřehlednosti terénu většinou neodhalí, podle jedné studie až v 60 % případů [50].

V diagnóze spinální fraktury může nejlépe pomoci CT (počítačová tomografie) vyšetření, zejména pak 3D CT rekonstrukce. MR vyšetření pak může přinést další informace o stavu ligament, intervertebrálních disků, míchy, nervových kořenů. MR vyšetření také zobrazí intraspinalní krvácení nebo edém kostní dřevě jako známku skrytého poranění. Je nezastupitelné v odlišení zánětlivé discitidy od transdiskální fraktury.

V léčbě spinálních fraktur u nemocných s AS je upřednostňována časná chirurgická intervence. Nestabilita úlomků, jejich nevyhovující postavení a neurologické symptomy jsou indikací k fixačním výkonům. Konzervativní léčba by měla být vyhrazena pro pacienty, u kterých celkový interní stav stabilizační výkon nedovoluje. Imobilizace spojená s konzervativní léčbou totiž příčinou progresivního zhoršení bolestí a ztuhlosti páteře nemocného. Rigidita kostovertebrálních a sternokostálních skloubení vede k omezení dýchacích pohybů hrudníku a k restriktivní ventilaci poruše. Časté respirační infekty dále zhoršují prognózu imobilizovaných pacientů [51] (*obr. 7*).

## Terapie osteoporózy u AS

V současné době nejsou pro medikamentózní terapii osteoporózy u AS vypracována doporučení. Samotná inhibice zánětlivého procesu antiTNF $\alpha$  léčbou je podle mnoha literárních pramenů spojena se vzestupem BMD [26,27,28,29,30]. Kolektiv korejských autorů [52] ve své práci retrospektivně zkoumal vliv různých terapeutických přístupů na BMD u nemocných s AS. V jejich souboru 90 pacientů se střední délkou nemoci 8,2 let byla nejzřetelnější tendence k nárůstu BMD u nemocných léčených současně bisfosfonáty a inhibitory TNF. Vzestup BMD dobře koreloval s poklesem reaktantů akutní fáze (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein).

## Literatura

1. Van der Linden S, Van der Heijde D, Landewé R. Classification and epidemiology of spondylarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1103–1108.
2. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1109–1114.
3. Maksymowych WP. Etiology, pathogenesis and aetiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1115–1130.
4. Resnick D. Ankylosing spondylitis. In: Resnick D, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:267–287.
5. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondylarthropathies: paging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1131–1142.
6. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis Res Ther 2011;13:242.
7. Holstead Jones D, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(SupplIII):ii32–ii39.
8. Sipes W, Pietschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signaling pathways of osteoclasto- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. Curr Med Chem 2008;15(2):127–136.
9. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, Van Hul W. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. J Bone Miner Res 2004;19(11):1749–1757.
10. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer E et al. Dickkopf 1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156–163.
11. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. J Clin Invest 2005;115:1571–1579.
12. Carter S, Braem K, Lories JR. The role of bone morphogenetic proteins in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskel Dis 2012;4(4):293–299.
13. Daoussis D, Lioussis SN, Solomou EE, Tsanaktis A, Boukia K, Karampetsou M et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010;62:150–158.
14. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? Semin Arthritis Rheum 2011;41:170–177.
15. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, Haibel H, Baraliakos X, Hempfing A, Redwaleit M, Sieper J, Schett G. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2009;60(11):3257–3262.
16. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanismus. Clin Exp Rheumatol 2009;27(Suppl.55):S33–S35.
17. Lories RJ, Luyten FR, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondylarthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:221suppl.55):S62–S67.
18. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 2009;27(Suppl 55):S62–S67.
19. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2008;10(5):R104.
20. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? Lancet 1989;2:1483–1485.
21. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, Marcus R, McGuire JL. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. Am J Med 1997;103:233–241.
22. Van der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems FW, Dijkman BAC, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. Clin Rheumatol 2012;31:1529–1535.

23. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Canette J, Llena J et al. Serum cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$ ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–931.
24. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, van der Heijde D, Braun J. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:511–517.
25. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 43:1346–1352.
26. Allali F, Breban M, Porcher R, Mailliefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondylarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347–349.
27. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondylarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1020–1021.
28. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar Atul, Wagner C, Baker DG, Han John, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):175–182.
29. Barnabe Ch, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2008;39:116–122.
30. Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2011;22:1023–1036.
31. Korkosz M, Gasowski J, Grzanka P, Gorczowski J, Pluskiewicz W, Jeka S, Grodzicki T. Baseline new bone formation does not predict bone loss in ankylosing spondylitis as assessed by quantitative computed tomography (qCT)-10-year follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:121.
32. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290–1298.
33. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26:115–120.
34. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011;22:421–433.
35. Ghazlani I, Ghazi M, Noujajai A, Mounach A, Rezaqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772–776.
36. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A, Ardicoglu O. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? *Med Princ Pract* 2009;18:470–476.
37. Weiss JR, Wick MC, Ackermann PV, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases—a case control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 2010;37:2247–2250.
38. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–1842.
39. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877–1882.
40. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatol* 2000;39:85–89.
41. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990;300:563–565.
42. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:893–897.
43. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilem E, Hedber M, Carlsten H, Forsblad-D'Elia H. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol* 2012;39:1987–1995.
44. Van der Weijden MAC, van der Horst-Bruinsma, van Denderen JC, Dijkman BAC, Heymans MKW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int* 2012;23:1683–1690.
45. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine* 2010;35(11):E458–E464.
46. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145–156.
47. Alaranta H, Luoto S, Konttinen YT. Traumatic spinal cord injury as a complication to ankylosing spondylitis. An extended report. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:66–68.
48. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management and avoidance. *Neurosurg Focus* 2008;24(1):E12.
49. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2011;150484. Epub 2011 Jun 30.
50. Anwar F, Al-Khayer A, Joseph G, Fraser MH, Jigajinni MV, Allan DB. Delayed presentation and diagnosis of cervical spine injuries in long-standing ankylosing spondylitis. *Eur Spine J* 2011;20(3):403–407.
51. Heyde CE, Fakler JK, Hasenboehler E, Stahel PF, John T, Robinson Y, Tschoeke SK, Kayser R. Pitfalls and complications in the treatment of cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Patient Saf Surg* 2008;2:15.
52. Kang KY, Lee KY, Kwok SI, Ju JH, PKS, HYS, Kim HY, Park SH. The change of bone mineral density according to treatment agents in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:188–193.

## Zpráva z jednání výboru SMOS dne 8. března 2013

Přítomni: prof., doc., MUDr.: J. Blahoš, P. Broulík, P. Horák, P. Kasalický, I. Kučerová, Š. Kutílek, V. Palička, J. Rosa, F. Šenk, V. Vyskočil

Omluveni: prof. MUDr. M. Bayer, V. Kuba

Hosté: B. Procházka, agentura BPP

### Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 30. listopadu 2012: schválen bez připomínek, některé z bodů jsou i na programu dnešního jednání.
2. Příprava druhé části Doporučených postupů v péči o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doc. Vyskočil předložil upravený a doplněný text, který byl následně členy výboru drobně komentován, upraven a schválen. Závěr: Doc. Vyskočil upravené znění textu obratem rozešle členům výboru k závěrečnému posouzení a za 10 dnů (18. března) jej prof. Palička po zapracování komentářů zašle spoluautorským odbornostem (revmatologie, ortopedie).
3. Výbor schválil konání těchto odborných akcí:
  - a) odborné sympozium dne 24. dubna v Praze, Břevnovský klášter,
  - b) odborné sympozium (Bone Academy) „Léčba osteoporózy a kortikální kost“, Praha, hotel Hilton, 25. dubna (přednášející: V. Palička, V. Vyskočil, E. Seeman),
  - c) odborný seminář „Bone Academy“ s přednáškami dne 4. dubna (Praha), 14. května (Plzeň), 6. června (Brno), 13. června (Praha), 9. října (Ostrava),
  - d) programový blok v rámci XX. Výročního kongresu České internistické společnosti ve dnech 2.–5. října 2013, Praha. Předběžně odsouhlaseny přednášky P. Broulík: osteomalacie, P. Horák: GIOP
  - e) spoluúčast na CEE Summit 2013 v Bukurešti v závěru roku 2013.

Úkol: přidělení kreditních bodů pro tuzemské akce zajistí cestou ČLS JEP sekretářka SMOS.
4. Výbor s potěšením vzal na vědomí informaci, že ECTS kongres v roce 2014 se uskuteční díky aktivitě prof. Štěpána v Praze ve dnech 17.–20. května a souhlasil s tím, že SMOS bude při přípravě spolupracovat v roli Local Organising Committee.
5. Výbor podrobně probral přípravu XVI. Mezinárodního kongresu českých a slovenských osteologů, který se bude konat ve dnech 12.–14. září 2013 v Olomouci. Záštitu nad kongresem převzala IOF (International Osteoporosis Foundation), z místních osobností JM rektor Univerzity Palackého prof. Mašláň, spectabilis děkan LF UP prof. Kolář a ředitel FN doc. Havlík. Pan Procházka informoval o místě konání (NH Olomouc Congress) a jeho kapacitách, o technickém zabezpečení.

Výbor schválil časový rozvrh:

### 12. 9.

Zahájení ve 13.00, včetně slavnostní úvodní přednášky. Odborné bloky 14.00–15.45, 16.15–18.00. Večerní společenský program: oficiální uvítání s drobným občerstvením, procházka historickou částí Olomouce s prohlídkou barokních varhan v kostele Sv. Mořice.

### 13. 9.

Odborný program v blocích 09.00–10.45, 11.15–13.00, 14.00–15.45, 16.15–18.00. Přestávka na oběd 13.00–14.00. Společenský program večer v kongresovém hotelu.

### 14. 9.

Odborný program v blocích 09.00–10.30, 11.00–12.30, následně ukončení kongresu.

Hlavní témata a jejich garanti:

- Metabolismus kostní tkáně u maligních chorob (P. Horák),
- Metabolismus vápníku a vitamínu D (F. Šenk),
- Zobrazovací techniky a jejich přínos v osteologii (P. Kasalický),
- Endokrinní choroby a jejich vztah k metabolismu kostní tkáně (P. Broulík),
- Poruchy metabolismu kostní tkáně v dětském věku (M. Bayer),
- Prospěšnost, úskalí a limity dlouhodobé léčby I (J. Rosa),
- Prospěšnost, úskalí a limity dlouhodobé léčby II (V. Vyskočil)
- Varia (V. Kuba, Š. Kutílek).

Výbor schválil konání odborného bloku pro NLP s názvem „Role NLP v klinické osteologii“. Tento blok bude garantovat pracovnice Osteocentra FN Olomouc (upřesní P. Horák) a bude probíhat paralelně s ostatními odbornými bloky v pátek.

Výbor předpokládá zařazení bloků, zaměřených na dlouhodobou léčbu na sobotní dopoledne.

Bude možná registrace po celou dobu trvání kongresu, i registrace jednodenní. Finančně bude odlišena výše registračního poplatku pro členy a nečleny SMOS, pro mladé lékaře (do 35 let) a pro NLP.

Abstrakta budou vydána v Osteologickém bulletinu (nutno zohlednit v rozpočtu).

Termíny: Před koncem března po vyjádření SMOS (a doplnění jmen garantů) budou uzavřeny podklady pro první oznámení, předány BPP, které zajistí okamžitou distribuci. Dead-line pro přihlášky k aktivní účasti a abstrakta je 31. května (výbor SMOS bude zasedat 7. června).

6. Výbor vzal na vědomí informaci o situaci Osteologického bulletinu. S potěšením konstatoval, že stoupl počet potenciálních článků, na druhé straně však musel konstatovat havarijní finanční stránku časopisu a praktic-

ky vymizení inzerce. TRIOS vyžádal informaci o finančním krytí ze strany SOMOK; výbor následně situaci posoudí a předběžně souhlasí s další finanční podporou časopisu do výše max. 100 000,- Kč v roce 2013 (mimo již zaplacenou částku).

#### 7. Různé:

- Trvá aktivita (J. Rosa, V. Palička) k vypracování stanoviska k osteonekrózám čelisti při dlouhodobé léčbě antiresorptivy a společný postup se stomatology a stomatochirurgy.
- Obdobné stanovisko bude připravovat V. Vyskočil k problematice atypických fraktur femuru.
- Trvá snaha dosáhnout zařazení odborníků v klinické osteologii (oficiální zkratka odbornosti „ost“) do preskripčních

oprávnění pro antiresorptiva, osteoanabolika, vápník, vitamín D a hořčík.

- Odborný kurz Klinická osteologie (včetně pediatrické části) proběhne ve dnech 13.–17. května v IPVZ v Praze. Kurz je povinný pro uchazeče o atestaci, je však otevřen všem zájemcům o obor.
- Od počátku dubna bude inovována databáze pacientů s osteoanabolickou léčbou deriváty PTH.

Předseda ukončil jednání v 16.30, příští zasedání výboru bude 7. června 2013 od 14.00 v zasedací místnosti ČLS JEP v Praze.

Zapsala: sekretářka SMOS, ověřil V. Palička  
V Hradci Králové dne 10. března 2013