

CLINICAL OSTEOLOGY

ROČNÍK / VOLUME 25 ROK / YEAR 2020

NUMBER / ČÍSLO

1

ISSN 2571-1326 (print) ISSN 2571-1334 (on-line)

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu a Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí

indexed in / indexováno v / indexované v

SCOPUS / Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice / Bibliographia medica
Čechoslovaca / Bibliographia medica Slovaca

Caltrate® D₃

500 mg/1000 IU
žvýkáací tablety

500 mg VÁPNIKU + 1 000 IU VITAMINU D₃

NEJVYŠŠÍ OBSAH VITAMINU D₃ V JEDNÉ TABLETĚ*

- k prevenci a léčbě deficitu vitamínu D₃ a vápníku u starších osob
- k podávání vitamínu D₃ a vápníku v průběhu léčby osteoporózy



dávkování 1× denně

jednotlivě balené žvýkáací tablety

pomerančová příchut'

částečná úhrada

malá spoluúčast pacienta**

Zkrácená informace o přípravku: Caltrate D₃.

Složení – léčivá látka: Jedna žvýkáací tableta obsahuje 500 mg vápníku (ve formě calci carbonas) + 25 mikrogramů colecalciferolu (odpovídá 1000 IU vitamínu D₃). Pomocné látky se známým účinkem: aspartam, sorbitol, isomalt, sacharóza; a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence a léčba deficitu vitamínu D a vápníku u starších osob. Doplnkové podávání vitamínu D a vápníku v průběhu léčby osteoporózy u pacientů, u nichž hrozí riziko deficitu vitamínu D a vápníku. **Dávkování a způsob podání: Dospělí a starší osoby:** Jedna žvýkáací tableta denně. **V těhotenství se Caltrate D₃ nemůže užívat.** Žvýkáací tablety lze užívat kdykoliv, s jídlem i bez jídla (rozžvýkat a spolknout). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hyperkalcémie a hyperkalcémie a nemoci či stavy vedoucí k hyperkalcémii a/nebo hyperkalcérii. Nefrolitiáza. Nefrokalcinóza. Hypervitaminóza D. Těžká porucha funkce ledvin. Vzhledem k vysokému obsahu vitamínu D je použití u dětí i dospívajících kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** Při dlouhodobé léčbě je nutné sledovat hladinu vápníku v séru a měřením sérového kreatininu monitorovat funkci ledvin. Pokud hladina kalcia v moči přesáhne hodnotu 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), je nutné snížit či ukončit léčbu. Podávat s opatrností u imobilizovaných pacientů, nebo u pacientů trpících sarkoidózou nebo se sníženou funkcí ledvin. Obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií. Může být škodlivý pro zuby. **Interakce:** Thiazidová diuretika, systémové kortikosteroidy, fenytoin, barbituráty, orlistat, kyselina šťavelová, kyselina fytová, tetracyklin, železo, zinek, stroncium-ranelát, srdeční glykosidy, bisfosfonáty, fluorid sodný levothyroxin, chinolonová antibiotika. **Těhotenství:** Podávání v těhotenství se nedoporučuje. **Kojení:** Přípravek lze používat během kojení. Kalcium a vitamin D přecházejí do mateřského mléka. Toto je třeba brát v úvahu při doplňování vitamínu D u dítěte. **Nežádoucí účinky:** méně časté: hyperkalcémie; vzácné: nauzea, průjem, bolest břicha, zácpa, flatulence, břišní distenze, říhání, zvracení, vyrážka, pruritus, kopřivka, hyperkalcémie, nefrolitiáza; velmi vzácné: milk-alkali syndrom. **Předávkování:** Může vést k hypervitaminóze a hyperkalcémii. Přetrvávající vysoké hladiny vápníku mohou vést k nevratnému poškození ledvin a kalcifikaci měkkých tkání. Léčba hyperkalcémie: Je nutno ukončit léčbu vápníkem a vitamínem D. Dále je třeba ukončit léčbu thiazidovými diuretiky, lithiem, vitamínem A a srdečními glykosidy. Pacientům s poruchou vědomí se musí provést rehydrataci a podle závažnosti hyperkalcémie také izolovanou či kombinovanou léčbu klíčovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a kortikosteroidy. Musí se monitorovat hladiny elektrolytů v séru, funkce ledvin a diuréza. V závažnějších případech je nutné sledovat EKG a centrální žilní tlak. Extrémní hyperkalcémie může mít za následek kóma a úmrtí. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 90 žvýkáacích tablet. **Datum poslední revize textu:** 25. 4. 2018. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Corporation Austria GmbH, Floridsdorfer Hauptstrasse 1, 1210 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 39/537/16-C. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Caltrate D₃ má nejvyšší obsah vitamínu D v jedné tabletě v rámci léků obsahujících kombinaci vápníku a vitamínu D₃, které jsou dostupné v ČR.

Viz databáze léčivých přípravků SÚKL po zadání vyhledávacích kritérií ATC skupina „A12AX“ – kombinace vápníku a jiných prvků a kritéria „dostupné“.

**Schválená maximální cena výrobce: 529,17 Kč, orientační prodejní cena: 756,80 Kč. Nezávazná doporučená spotřebitelská cena dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 484,67 Kč. Nejvyšší možný doplatek pacienta dle MC 279,69 Kč. Orientační výše doplatku dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 7,56 Kč.

V případě otázek kontaktujte prosím: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, e-mail: cz.info@gsk.com.

Případné nežádoucí účinky prosím hláste na: cz.safety@gsk.com.

Datum vypracování materiálu: 04/2020.

Clinical Osteology

in the years | v letech | v rokoch 1996–2017 Osteological Bulletin | Osteologický bulletin

ročník 25, rok 2020, číslo 1

odborný časopis Spoločnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP
a Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí SLS



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

guidelines | doporučené postupy | odporúčané postupy

Prevenia sekundárnych fraktúr: multiodborové konsenzuálne stanovisko ku klinickým odporúčaním – komentár k preťači | Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition – comment to reprint |

M. Kužma, J. Payer

6

Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition | Prevenia sekundárnych fraktúr: multiodborové konsenzuálne stanovisko ku klinickým odporúčaním |

R.B. Conley, G. Adib, R.A. Adler, K.E. Åkesson, I.M. Alexander, K.C. Amenta, R.D. Blank, W.T. Brox, E.E. Carmody, K. Chapman-Novakofski, B.L. Clarke, K.M. Cody, C. Cooper, C.J. Crandall, D.R. Dirschl, T.J. Eagen, A.L. Elderkin, M. Fujita, S.L. Greenspan, P. Halbout, M.C. Hochberg, M. Javaid, K.J. Jeray, A.E. Kearns, T. King, T.F. Koinis, J.S. Koontz, **M. Kužma**, C. Lindsey, M. Lorentzon, G.P. Lyritis, L. Boehnke Michaud, A. Miciano, S.N. Morin, N. Mujahid, N. Napoli, T.P. Olinginski, J.E. Puzas, S. Rizou, C.J. Rosen, K. Saag, E. Thompson, L.L. Tosi, H. Tracer, S. Khosla, D.P. Kiel

7

Manažment osteoporózy a porúch metabolizmu vápnika v čase pandémie ochorenia COVID-19 | Management of osteoporosis and calcium metabolism disorders during COVID-19 pandemics |

J. Smaha, M. Kužma, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer

28

Doporučení pro pacienty s osteoporózou v době pandemie COVID-19 |

Guidelines for osteoporotic patients during COVID-19 pandemics |

V. Zikán

35

reviews | přehledové články | prehľadové články

Vplyv mentálnej anorexie na kostný metabolizmus | Effect of anorexia nervosa on bone metabolism |

A. Čagalová, L. Tichá, Z. Killinger, L. Podracká

37

Včasní nonrespondéri pri liečbe teriparatidom: retrospektívna analýza |

Early non-responders in teriparatide therapy: retrospective analysis |

P. Masaryk, A. Letkovská

45

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ
SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU
V. INTERNÁ KLINIKA LFUK A UNB
LEKÁRSKA FAKULTA UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

SLS
SKMA



SOMOK



IOF
International
Osteoporosis
Foundation

23. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV

s medzinárodnou účasťou

17. - 19. 9. 2020

DOUBLETREE
by Hilton
Bratislava

www.progress.eu.sk

www.osteo2020.sk

case reports | kazuistiky

Netypické případy sekundární hyperparatyreózy při onemocnění a selhání ledvin: kazuistiky | Atypical cases of secondary hyperparathyroidism in patients with kidney disease and failure: case reports | A. Pokorná, J. Horáček, J. Vávrová, V. Chrobok, P. Čelakovský, R. Šafránek, M. Ryba, P. Řehořková, L. Pavlíková, V. Palička, S. Dusilová Sulková

50



Prevenia sekundárnych fraktúr: multiodborové konsenzuálne stanovisko ku klinickým odporúčaním – komentár k prelači

Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition – comment to reprint

Martin Kužma, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí SLS

✉ **doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.** | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 1. 6. 2020

Komentár

Napriek tomu že vo svete, ako aj v našom stredoeurópskom priestore, máme dostatok možností na diagnostiku, liečbu a ďalší manažment osteoporózy a prevencie fraktúr, množstvo pacientov, ktorí by túto komplexnú starostlivosť potrebovali, sa k uvedenej liečbe nedostane. Preto, Americká spoločnosť pre výskum kostí (ASBMR- American Society for Bone and Mineral Research) podnietila vznik tzv. koalície spoločností/expertov za účelom vytvorenia klinických odporúčaní pre sekundárnu prevenciu fraktúr. Skupina ľudí, ktorí utrpia fraktúru krčka stehrovej kosti alebo stavca, bez pochyb najviac profituje zo špecifickej liečby. **Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí (SOMOK)** Slovenskej lekárskej spoločnosti sa tiež podieľala na vytvorení predložených odporúčaní. Odporúčania sú zhrnuté do 7 základných a 6 doplňujúcich bodov. Autorským kolektívom ako aj autoritami ASBMR bolo doporučené publikovať „reprint“ originálneho článku v referenčných časopisoch jednotlivých participujúcich spoločností.

Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition

Prevenca sekundárných fraktur: multioborové konsenzuálne stanovisko ke klinickým doporučením

Robert B Conley¹, Gemma Adib², Robert A Adler³, Kristina E Åkesson⁴, Ivy M Alexander⁵, Kelly C Amenta⁶, Robert D Blank^{7,8}, William Timothy Brox⁹, Emily E Carmody¹⁰, Karen Chapman-Novakofski¹¹, Bart L Clarke¹², Kathleen M Cody¹³, Cyrus Cooper¹⁴, Carolyn J Crandall¹⁵, Douglas R Dirschl¹⁶, Thomas J Eagen¹⁷, Ann L Elderkin¹⁸, Masaki Fujita¹⁹, Susan L Greenspan²⁰, Philippe Halbout²¹, Marc C Hochberg²², Muhammad Javaid²³, Kyle J Jeray²⁴, Ann E Kearns¹², Toby King²⁵, Thomas F Koinis²⁶, Jennifer Scott Koontz^{27,28}, **Martin Kužma**²⁹, Carleen Lindsey³⁰, Mattias Lorentzon^{31,32,33}, George P Lyritis³⁴, Laura Boehnke Michaud³⁵, Armando Miciano³⁶, Suzanne N Morin³⁷, Nadia Mujahid³⁸, Nicola Napoli^{39,40}, Thomas P Olinginski⁴¹, J Edward Puzas¹⁰, Stavroula Rizou³⁴, Clifford J Rosen^{42,43}, Kenneth Saag⁴⁴, Elizabeth Thompson⁴⁵, Laura L Tosi⁴⁶, Howard Tracer⁴⁷, Sundeep Khosla¹², and Douglas P Kiel⁴⁸

¹Center for Medical Technology Policy, Baltimore, MD, USA

²Osteoporosis Centre, Damascus, Syria

³McGuire VA Medical Center, Richmond, VA, USA

⁴Lund University and Skåne University Hospital, Lund, Scania, Sweden

⁵UConn School of Nursing, University of Connecticut, Storrs, CT, USA

⁶Department of Physician Assistant Studies, Mercyhurst University, Erie, PA, USA

⁷Department of Endocrinology, Metabolism and Clinical Nutrition, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA

⁸Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, NSW, Australia

⁹UCSF Fresno, Fresno, CA, USA

¹⁰Department of Orthopaedics and Rehabilitation, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA

¹¹Division of Nutritional Sciences, University of Illinois, Urbana, IL, USA

¹²Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

¹³American Bone Health, Raleigh, NC, USA

¹⁴University of Southampton, Southampton, UK

¹⁵Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

¹⁶Department of Orthopaedic Surgery and Rehabilitation Medicine, University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA

¹⁷National Council on Aging, New York, NY, USA

¹⁸American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC, USA

¹⁹Science Department, International Osteoporosis Foundation, Nyon, Switzerland

²⁰Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

²¹International Osteoporosis Foundation, Nyon, Switzerland

²²Division of Rheumatology, University of Maryland School of Medicine and VA Maryland Health Care System, Baltimore, MD, USA

²³Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, USA

²⁴Prisma Health Upstate (formerly Greenville Health System), Greenville, SC, USA

²⁵US Bone and Joint Initiative, Rosemont, IL, USA

²⁶Duke Primary Care Oxford, Oxford, NC, USA

²⁷Orthopedics & Sports Medicine, Newton Medical Center, Newton, KS, USA

²⁸Department of Family and Community Medicine, University of Kansas School of Medicine, Wichita, KS, USA

²⁹**5th Department of Internal Medicine, University Hospital, Comenius University, Bratislava, Slovakia**

³⁰Bones, Backs and Balance, LLC, Bristol Physical Therapy, LLC, Bristol, CT, USA

³¹Mary MacKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Victoria, Australia

³²Department of Geriatric Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden

³³Geriatric Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

³⁴Hellenic Osteoporosis Foundation, Athens, Greece

³⁵The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

³⁶Nevada Rehabilitation Institute, Las Vegas, NV, USA

³⁷Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada

³⁸Department of Medicine, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, RI, USA

³⁹Department of Nutrition and Metabolic Disorders, Campus Bio-Medico University of Rome, Rome, Italy

⁴⁰Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

⁴¹HiROC Program/Rheumatology, Geisinger Health System, Danville, PA, USA

⁴²Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

⁴³Maine Medical Center Research Institute, Portland, ME, USA

⁴⁴Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

⁴⁵National Osteoporosis Foundation, Arlington, VA, USA

⁴⁶Department of Orthopaedic Surgery and Sports Medicine, Children's National Hospital, Washington, DC, USA

⁴⁷Center for Evidence and Practice Improvement, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA

⁴⁸Harvard Medical School, Musculoskeletal Research Center, Marcus Institute for Aging Research, Hebrew Senior Life, Boston, MA, USA

✉ **Douglas P Kiel, MD** | kiel@hsl.harvard.edu | www.hms.harvard.edu

Received in original form August 14, 2019; revised form September 8, 2019; accepted September 11, 2019. Accepted manuscript online September 20, 2019. Address correspondence to: Douglas P Kiel, MD, Harvard Medical School, Musculoskeletal Research Center, Marcus Institute for Aging Research, Hebrew SeniorLife, 1 200 Centre Street, Boston, MA 02131, USA. E-mail: kiel@hsl.harvard.edu
Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 35, No. 1, January 2020, pp 36–52.

Available at DOI: <<http://DOI: 10.1002/jbmr.3877>>.

©2019 American Society for Bone and Mineral Research

The article is reprinted with the permission of the first author and the publisher | Článek je přetištěn se souhlasem prvního autora a vydavatele

Abstract

Osteoporosis-related fractures are undertreated, due in part to misinformation about recommended approaches to patient care and discrepancies among treatment guidelines. To help bridge this gap and improve patient outcomes, the American Society for Bone and Mineral Research assembled a multistakeholder coalition to develop clinical recommendations for the optimal prevention of secondary fracture among people aged 65 years and older with a hip or vertebral fracture. The coalition developed 13 recommendations (7 primary and 6 secondary) strongly supported by the empirical literature. The coalition recommends increased communication with patients regarding fracture risk, mortality and morbidity outcomes, and fracture risk reduction. Risk assessment (including fall history) should occur at regular intervals with referral to physical and/or occupational therapy as appropriate. Oral, intravenous, and subcutaneous pharmacotherapies are efficacious and can reduce risk of future fracture. Patients need education, however, about the benefits and risks of both treatment and not receiving treatment. Oral bisphosphonates alendronate and risedronate are first-line options and are generally well tolerated; otherwise, intravenous zoledronic acid and subcutaneous denosumab can be considered. Anabolic agents are expensive but may be beneficial for selected patients at high risk. Optimal duration of pharmacotherapy is unknown but because the risk for second fractures is highest in the early post-fracture period, prompt treatment is recommended. Adequate dietary or supplemental vitamin D and calcium intake should be assured. Individuals being treated for osteoporosis should be reevaluated for fracture risk routinely, including via patient education about osteoporosis and fractures and monitoring for adverse treatment effects. Patients should be strongly encouraged to avoid tobacco, consume alcohol in moderation at most, and engage in regular exercise and fall prevention strategies. Finally, referral to endocrinologists or other osteoporosis specialists may be warranted for individuals who experience repeated fracture or bone loss and those with complicating comorbidities (eg, hyperparathyroidism, chronic kidney disease).

Key words: aging – anabolics – antiresorptives – osteoporosis – secondary fracture prevention

Abstrakt

Fraktury související s osteoporózou jsou v současnosti nedostatečně léčeny („podléčeny“), a to z části pro mylné informace o doporučených postupech v péči o pacienty a z části pro rozdíly v doporučeních pro léčbu. Aby se zvrátil tento nevyhovující stav a zlepšily se léčebné výsledky pacientů, sestavila Americká společnost pro výzkum kostí a kostního minerálu širokou skupinu zainteresovaných odborníků ke koncipování klinických doporučení k optimalizaci prevence sekundárních fraktur v populaci osob ve věku 65 let a starších postižených frakturami krčku kosti stehenní nebo obratlů. Tato skupina připravila 13 doporučení (7 primárních a 6 sekundárních) přesvědčivě potvrzených důkazy z odborné literatury. Skupina doporučuje rozšíření a zintenzívnění komunikace s pacienty o problematice rizika fraktur, o mortalitní i morbiditních dopadech fraktur stejně jako o možnostech snížení tohoto rizika. Podle odhadu se může riziko (včetně pádů) objevovat v pravidelných intervalech v závislosti na fyzioterapii nebo ergoterapii, což je očekávatelné. Perorálně, intravenózně i subkutánně aplikované léky jsou účinné a mohou snížit riziko fraktur. Pacienti samozřejmě potřebují edukaci o přínosech i rizicích těchto různě aplikovaných léků, stejně jako o důsledcích neléčení. Perorální bisfosfonáty alendronát a risendronát představují léčbu první volby a jsou všeobecně dobře tolerovány; možné je zvážit i intravenózně podávanou kyselinu zoledronovou nebo subkutánně podávaný denosumab. Anabolika jsou nákladná, ale mohou být pro vybrané pacienty ve vysokém riziku přínosná. Optimální délka farmakoterapie není známa, ale protože je riziko sekundárních fraktur v raném období po fraktuře velmi vysoké, doporučuje se bezodkladná léčba. Samozřejmostí by měla být adekvátní dieta, případně suplementace vitamínem D stejně tak by měl být samozřejmostí přísun kalcia. Jednotlivci léčení na osteoporózu by měli být běžně opakovaně vyšetřováni vzhledem k riziku fraktur a opakovaně informováni v rámci patientské edukace o osteoporóze a riziku fraktur a o monitorování nežádoucích účinků léčby. Pacienti by měli být důrazně přesvědčováni, aby se vyvarovali kouření a co možná nejvíce omezili konzumaci alkoholu, věnovali se pravidelně fyzické aktivitě a přijali a dodržovali strategie prevence. Závěrem doporučení upozorňuje endokrinology a ostatní odborníky na osteoporózu, aby věnovali pozornost jedincům s opakovanými frakturami anebo úbytkem kostní hmoty a také jedincům s komplikujícími komorbiditami (např. hyperparatyreoidismus nebo chronické onemocnění ledvin).

Klíčová slova: stárnutí – anabolika – antirezorptiva – osteoporóza – sekundární fraktura prevence

Introduction

There has been a growing recognition in recent years that, despite remarkable advances in our understanding of the pathogenesis and treatment of osteoporosis, many patients who warrant pharmacological treatment for the prevention of fractures are either not being offered treatment or are opting not to take medications such as bisphosphonates or other osteoporosis drugs [1,2]. Although one of the reasons for this undertreatment clearly stems from concerns regarding rare side effects of osteoporosis medications, particularly bisphosphonates, other reasons persist as well (e.g. discrepancies among treatment guidelines) [2]. Recognizing this widening “treatment gap,” the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) engaged the Center for Medical Technology Policy (CMTTP) to help develop a consensus of a broad multistakeholder coalition regarding several aspects of osteoporosis treatment. The first, and perhaps most critical, decision the coalition made was to target this effort to a group where there was little controversy that the benefits of treatment almost always outweighed the risks – people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture [3]. By focusing its clinical recommendations on secondary prevention, the coalition sought not only to unequivocally target high-risk patients but also

to establish a “floor” upon which subsequent treatment strategies could be built. The following recommendations are unique in the field because they were developed and supported by professionals from all segments of the osteoporosis treatment community and provide a workable base for building future consensus.

Methodology

Based on a review of existing clinical guidelines and medical literature, CMTTP developed an initial set of draft recommendations, which were reviewed and edited by the coalition co-chairs and ASBMR, the coalition Steering Committee, and the full coalition, sequentially. The cycle was repeated until consensus was reached. The same process was followed to develop accompanying text that provided rationales, more detailed explanations, and supporting references. After the coalition reached agreement on the full document, a technical/scientific editor was hired to condense the paper into an abbreviated manuscript appropriate for publication.

Although the recommendations do not include explicit assessment of the quality of supporting evidence, one of the coalition’s fundamental principles was to follow the evidence and focus where the data are strongest. Because disagreements seem to occur

most frequently when the scientific evidence is lacking or contradictory, we believed that consensus could be achieved even within a very diverse coalition by concentrating efforts where the evidence is clear and strong. Where coalition members have substantially disagreed about the propriety of a proposed recommendation, we generally either removed the recommendation or stated that the most appropriate action is not known and then elaborated on the point in the accompanying text. The recommendations would lose credibility if they adopted strong positions on controversial issues based on opinion rather than on convincing evidence.

Scope and purpose of the recommendations

Consensus recommendations are summarized in [table 1](#) and explicated further in the text that follows. (Coalition member organizations and individuals are listed in [table 2](#)). “Consensus” means general agreement, not that every coalition member approves of every specific element.

These recommendations are not intended to address clinical management of acute fractures or how to optimize recovery; such issues are beyond the scope of this document and this initiative. They focus on patients within a certain age range who have experienced certain osteoporotic fractures that come to clinical attention, although it is critical to emphasize that fracture prevention is also needed for other high-risk populations. These recommendations are intended to complement other fracture prevention efforts, not compromise them.

An important overarching principle for the recommendations is that optimal management should occur in the context of a multidisciplinary clinical system that includes case management to assure patients are appropriately evaluated and treated for osteoporosis and risk of future fractures. A substantial, growing body of literature demonstrates that the most effective organizational approach to secondary fracture prevention is a multidisciplinary case management approach that frequently takes the form of a fracture liaison service (FLS) [\[4–11\]](#). FLS programs are cost-effective or cost-saving in several different practice settings [\[8\]](#), and have been broadly and successfully adopted internationally [\[12,13\]](#). Although there may be settings where FLS programs cannot be fully implemented, the coalition strongly recommends that institutions attempt to establish them. Several organizations, including the American Orthopaedic Association’s Own the Bone [\[14\]](#), the National Osteoporosis Foundation [\[15\]](#), and the International Osteoporosis Foundation’s Capture the Fracture [\[16\]](#), have developed resources to assist with establishing and sustaining FLSs [\[14–18\]](#).

Finally, these recommendations are intended to be used as general guidance only and are specific to clinical situa-

tions in the United States (US). They may not apply to all patients in all circumstances and in other countries, and they are not meant to replace clinical judgment and management decisions reached through informed discussions with patients.

Fundamental recommendations and rationales

Recommendation 1: Communicate three simple messages to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture (as well as to their family/caregivers) consistently throughout the fracture care and healing process:

- Their broken bone likely means they have osteoporosis and are at high risk for breaking more bones, especially over the next 1 to 2 years;
- Breaking bones means they may suffer declines in mobility or independence – for example, have to use a walker, cane, or wheelchair, or move from their home to a residential facility, or stop participating in favorite activities – and they will be at higher risk of dying prematurely;
- Most importantly, there are actions they can take to reduce their risk, including regular follow-up with their usual health care provider as for any other chronic medical condition.

Hip or vertebral fracture in people aged 65 years or older is diagnostic for osteoporosis in the absence of another metabolic bone disease, regardless of bone mineral density (BMD), and is one of the strongest risk factors for subsequent fractures [\[4,19–21\]](#). The risk of subsequent fracture is significantly elevated, especially in the first 1 to 2 years after a fracture, for all patients – even those with high/normal BMD [\[22–24\]](#).

The impact of hip fractures on physical functioning is substantial. Approximately half of hip fracture patients who survive to 1 year do not regain their prior functionality [\[25\]](#) nor does their health status return to prefracture levels [\[26\]](#). Only about one-third to one-half of hip fracture survivors regain prior ambulatory function [\[27–29\]](#), and around 13% may be unable to ambulate at all [\[30\]](#). Of patients surviving 1 year who needed no walking aids prior, approximately 40% require assistance [\[30\]](#).

Loss of autonomy and independence is also reflected in changes of residential settings after fracture. Among more than 43,000 Medicare patients who experienced a hip fracture between 2005 and 2010, 20% of patients who had been living in the community had moved into long-term care at 1 year after fracture [\[25\]](#). Furthermore, because of the expense of long-term care in the US, 80% of those patients became destitute [\[25\]](#). Finally, the 1-year mortality for hip-fracture patients ranges from 15% to 30% for community-dwelling residents [\[25,27,31\]](#) to 40% to 55% for long-term care facility residents [\[25,31\]](#).

Table 1 | Summary of consensus recommendations

The following recommendations pertain to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture. They are directed to all health care professionals who participate in the care of these patients (including, but not limited to, orthopedic surgeons, rheumatologists, endocrinologists, family physicians and primary care providers, fracture liaison service coordinators, geriatricians, occupational therapists, physical therapists, rehabilitation therapists, emergency department physicians, gynecologists, hospitalists, infusion nurses, internists, neurosurgeons, nurse practitioners, dentists, oral and maxillofacial surgeons, pharmacists, physician assistants, radiologists, registered dietitian nutritionists, and chiropractors).

An important overarching principle for the recommendations is that people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture optimally should be managed in the context of a multidisciplinary clinical system that includes case management (one example is a fracture liaison service) to assure that they are appropriately evaluated and treated for osteoporosis and risk of future fractures.

Fundamental recommendations

1. Communicate three simple messages to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture (as well as to their family/caregivers) consistently throughout the fracture care and healing process:

Their broken bone likely means they have osteoporosis and are at high risk for breaking more bones, especially over the next 1 to 2 years;

Breaking bones means they may suffer declines in mobility or independence - for example, have to use a walker, cane, or wheelchair, or move from their home to a residential facility, or stop participating in favorite activities - and they will be at higher risk of dying prematurely;

Most importantly, there are actions they can take to reduce their risk, including regular follow-up with their usual health care provider as for any other chronic medical condition.

2. Ensure that the usual health care provider for a person aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture is made aware of the occurrence of the fracture. If unable to determine whether the patient's usual health care provider has been notified, take action to be sure the communication is made.

3. Regularly assess the risk of falling of people aged 65 years or older who have ever had a hip or vertebral fracture.

At a minimum, take a history of their falls within the last year.

Minimize use of medications associated with increased fall risk.

Evaluate patients for conditions associated with an increased fall risk.

Strongly consider referring patients to physical and/or occupational therapists or a physiatrist for evaluation and interventions to improve impairments in mobility, gait, and balance and to reduce fall risk.

4. Offer pharmacologic therapy for osteoporosis to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture to reduce their risk of additional fractures.

Do not delay initiation of therapy for bone mineral density (BMD) testing.

Consider patients' oral health before starting therapy with bisphosphonates or denosumab.

<p>For patients who have had repair of a hip fracture or are hospitalized for a vertebral fracture:</p>	<p>Oral pharmacologic therapy can begin in the hospital and be included in discharge orders.</p> <p>Intravenous and subcutaneous pharmacologic agents may be therapeutic options after the first 2 weeks of the postoperative period. Concerns during this early recovery period include:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypocalcemia because of factors including vitamin D deficiency or perioperative overhydration. ▪ Acute phase reaction of flu-like symptoms after zoledronic acid infusion, particularly in patients who have not previously taken zoledronic acid or other bisphosphonates. ▪ If pharmacologic therapy is not provided during hospitalization, then mechanisms should be in place to ensure timely follow-up.
---	---

5. Initiate a daily supplement of at least 800 IU vitamin D per day for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture.

6. Initiate a daily calcium supplement for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who are unable to achieve an intake of 1200 mg/d of calcium from food sources.

7. Because osteoporosis is a life-long chronic condition, routinely follow and reevaluate people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who are being treated for osteoporosis. Purposes include:

Reinforcing key messages about osteoporosis and associated fractures;

Identifying any barriers to treatment plan adherence that arise;

Assessing the risk of falling;

Monitoring for adverse treatment effects;

Evaluating the effectiveness of the treatment plan; and

Determining whether any changes in treatment should be made, including whether any anti-osteoporosis pharmacotherapy should be changed or discontinued.

Table 1 | Summary of consensus recommendations

Additional recommendations
8. Consider referring people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who have possible or presumed secondary causes of osteoporosis to the appropriate subspecialist for further evaluation and management.
9. Counsel people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture:
Not to smoke or use tobacco;
To limit any alcohol intake to a maximum of 2 drinks a day for men and 1 drink a day for women; and
To exercise regularly (at least 3 times a week), including weight-bearing, muscle strengthening, and balance and postural exercises, depending on their needs and capabilities, preferably supervised by physical therapists or other qualified professionals.
10. When offering pharmacologic therapy for osteoporosis to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture, discuss the benefits and risks of therapy, including, among other things:
The risk of osteoporosis-related fractures without pharmacologic therapy; and
For bisphosphonates and denosumab, the risk of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw and how to recognize potential warning signs.
11. First-line pharmacologic therapy options for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture, include:
The oral bisphosphonates alendronate and risedronate, which are generally well tolerated, familiar to health care professionals, and available at low cost; and
Intravenous zoledronic acid and subcutaneous denosumab, if oral bisphosphonates pose difficulties.
For patients at high risk of fracture, particularly those with vertebral fractures, anabolic agents may be useful, although consultation with or referral to a specialist would also be appropriate.
12. The optimal duration of pharmacologic therapy for people aged 65 years and older with a hip or vertebral fracture is not known.
General recommendations on stopping and restarting anti-osteoporosis drugs are available to individualize treatment for each patient.
Most published guidelines recommend that the need for therapy with bisphosphonates be reassessed after 3 to 5 years, based on their long half-life in bone and evidence suggesting that the risk of certain rare adverse events may increase with longer duration of treatment.
Stopping denosumab without starting another antiresorptive drug should be avoided because of the possibility of rapid bone loss and increased fracture risk. Similarly, patients stopping anabolic agents also should be placed on an antiresorptive therapy.
13. Primary care providers who are treating people aged 65 years and older with a hip or vertebral fracture may want to consider referral to an endocrinologist or osteoporosis specialist for those patients who, while on pharmacotherapy, continue to experience fractures or bone loss without an obvious cause, or who have comorbidities or other factors that complicate management (e.g. hyperparathyroidism, chronic kidney disease).

Most patients do not realize, that they are at risk for another fracture, that osteoporosis caused their fracture, and that interventions can reduce their risk [32]. Thus, they are not likely to take appropriate steps to address their risk [33]. To communicate risk related messages effectively, all health care professionals should provide consistent and sustained messaging throughout the care pathway, beginning at time of diagnosis and continuing repeatedly [4,5]. These messages also should be communicated to family/caregivers. Providing key information to persons who will be involved with patients' care will increase the likelihood that patients receive it. Mentioning how patients can reduce their risk provides a positive message and sets the stage for additional counseling and interventions. Emphasizing the connection between fracture and osteoporosis elevates the fracture from an unfortunate accident to a sentinel event indicative of an important underlying chronic disorder.

Recommendation 2: Ensure that the usual health care provider for a person aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture is made aware of the occurrence of the fracture. If unable to determine whether the patient's usual health care provider has been notified, take action to be sure the communication is made.

Lack of communication with patients' usual health care providers has consistently been identified as one of the key barriers to providing appropriate management for secondary fracture prevention [4]. Many patients do not understand the long-term significance and importance of their fracture. If usual health care providers are not aware of the occurrence of a fracture and the diagnosis of osteoporosis, they cannot take steps to provide the long-term care that this lifelong, chronic condition requires. Vertebral fractures, in particular, are seldom noted in medical records and reports and, if they are mentioned, are often reported with ambiguous or confusing terminology [34–38]. Additionally, patients are

at highest risk for another fracture in the months immediately after the initial hip or vertebral fracture [39], and steps need to be taken on an urgent basis to reduce that risk. When unable to determine whether the patient's usual health care provider has been notified, sufficient action might entail calling the provider or sending an email or letter. Documenting the action in the patient's medical record ensures better continuity of care.

Recommendation 3: Regularly assess the risk of falling of people aged 65 years or older who have ever had a hip or vertebral fracture.

- At a minimum, take a history of their falls within the last year.
- Minimize use of medications associated with increased fall risk.
- Evaluate patients for conditions associated with an increased fall risk.
- Strongly consider referring patients to physical and/or occupational therapists or a physiatrist for evaluation and interventions to improve impairments in mobility, gait, and balance and to reduce fall risk.

About one-third of community-dwelling persons aged 65 years or older fall each year, with the incidence steadily increasing until age 80 years [40,41]. Up to 15% of falls in older adults result in fractures [40,41] and around 90% of hip fractures result from a simple fall from standing height or less [42,43]. Consequently, several entities, including the Centers for Disease Control and Prevention, stress that the best way to prevent hip fractures is through preventing falls [44–47]. Just as having had one osteoporotic fracture is one of the best predictors of having another fracture, having had a previous fall is one of the best predictors of having another fall [48]. For this reason, asking patients about their history of falls should routinely be part of caring for patients with osteoporosis [21,48,49].

Particular medication classes associated with higher chance of falling are often referred to as fall-risk-increasing drugs (FRIDs). These include loop diuretics, antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, antiepileptics, and opioids [50–52]. Fall risk may vary with the particular agent, however; thus, short-acting benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors may be safer in terms of fall risk than other drugs within their categories [51], and the selectivity of beta-blockers may be a relevant factor [50]. Pharmacists can be helpful in reviewing FRID use and recommending potential alternatives associated with lower risk of falls. Although the association between fall risk and FRIDs is clear and it would seem logical that minimizing FRID use would reduce falls and therefore fractures, the evidence demonstrating this effect is not robust.

Several other risk factors for falls also have been identified, including age; deficits in visual, proprioception, and vestibular systems; decline in lower-extremity physical performance; comorbidity burden; nutritional status; hypoglycemia in patients with type 2 diabetes; fear of falling; and various environmental factors [53–55]. The CDC has published a compendium of 41 effective fall prevention interventions [56] and developed a Stopping Elderly Accidents, Deaths, and Injuries (STEADI) program based on guidelines from the American Geriatric Society and British Geriatrics Society [57,58] that includes a toolkit, algorithm, training videos, and checklists to help clinicians [59]. Additional information on fall prevention is also available through the US Preventive Services Task Force [48] and the National Institutes of Health [60].

Recommendation 4: Offer pharmacologic therapy for osteoporosis to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture to reduce their risk of additional fractures.

- Do not delay initiation of therapy for BMD testing.
- Consider patients' oral health before starting therapy with bisphosphonates or denosumab.
- For patients who have had repair of a hip fracture or are hospitalized for a vertebral fracture:
 - Oral pharmacologic therapy can begin in the hospital and be included in discharge orders.
 - Intravenous and subcutaneous pharmacologic agents may be therapeutic options after the first 2 weeks of the postoperative period. Concerns during this early recovery period include:
 - Hypocalcemia because of factors including vitamin D deficiency or perioperative overhydration.
 - Acute phase reaction of flu-like symptoms after zoledronic acid infusion, particularly in patients who have not previously taken zoledronic acid or other bisphosphonates.
- If pharmacologic therapy is not provided during hospitalization, then mechanisms should be in place to ensure timely follow-up.

Because front-line clinicians are often already overextended and are not generally trained in exercise modalities [61], the coalition recommends that they consider referring patients at potential high risk for falls to physical or occupational therapists or to physiatrists for evaluation and intervention. Patients who report fear of falling or imbalance may also benefit from using an assistive device.

Pharmacologic therapy for osteoporosis reduces the risk of fracture in older patients who have already experienced a hip or vertebral fracture. The occurrence of hip or vertebral fracture is sufficient to establish a diagnosis of osteoporosis regardless of BMD, and, therefore, treat-

ment initiation should not be delayed for testing. **Risk of subsequent fracture is significantly elevated for patients at all levels of BMD** [22,24,62,63] and patients with BMD results that fall outside the “usual” diagnostic parameters for osteoporosis can benefit from pharmacotherapy. Most medical societies and professional organizations urge physicians to offer treatment on the basis of the clinical fracture alone [19–21,49,64,65].

Consider a patient’s oral health before starting pharmacologic therapy because of rare instances of osteonecrosis of the jaw (ONJ) occurring in patients taking bisphosphonates or denosumab for osteoporosis. (Recommendation #10 provides more detailed information about ONJ.) Although the evidence is not robust, it appears that the risk of ONJ can be diminished if any needed oral surgery is completed before initiating antiresorptives [66]. There is no need for a full dental assessment pretherapy, however, except potentially for oncology patients who will be starting high and frequent doses of antiresorptives [67]. For the more typical osteoporosis patient, as noted by the Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, “[d]elaying the initiation of bisphosphonate therapy pending a dental evaluation rarely would seem necessary...” [68].

Patients who have had repair of a hip fracture or are hospitalized for a vertebral fracture can begin taking oral anti-osteoporosis pharmacotherapy in the hospital. Previously, there have been concerns that bisphosphonates might interfere with bone healing and therefore should not be given for some period of time after bone surgery. As evidence has accumulated, however, it has become clear that “[t]he efficacy of bisphosphonates in preventing secondary fractures overwhelms the possible risk of fracture healing impairment associated with the use of bisphosphonates” [69]. Literature reviews and meta-analysis of randomized controlled trials support this conclusion [69–71] and, in the HORIZON trial of intravenous zoledronic acid after hip fracture surgery, no association between zoledronic acid infusion and delayed healing was found, even when patients were provided the drug within the first 2 weeks after surgery [72] (recommendation #11 includes information about how to take oral bisphosphonates that may be particularly relevant for some hospitalized patients.).

Intravenous and subcutaneous anti-osteoporosis pharmacotherapies are associated with other occurrences, however, that can limit their utility in the perioperative period. Intravenous zoledronic acid and subcutaneous denosumab and romosozumab are associated with hypocalcemia [20,73,74], for example, which is a significant risk factor for postoperative delirium in patients undergoing hip fracture repair [75]. These drugs are contraindicated in pa-

tients with hypocalcaemia [74,76,77], and many surgical patients are hypocalcemic in the postoperative period [78–80]. In the key HORIZON Recurrent Fracture Trial, patients with osteoporosis who had recently fractured a hip did not receive their first zoledronic acid infusion until after they had taken calcium and vitamin D supplements for at least 2 weeks [76,81]. For patients who are severely vitamin D deficient, repletion before providing a strong intravenous or subcutaneous antiresorptive medication may be appropriate.

Patients also can experience, in addition to hypocalcemia, an acute-phase reaction (APR) after infusion of zoledronic acid, characterized primarily by fever and muscle pain. APRs usually occur within the first 3 days after infusion and are most common in patients who have never taken bisphosphonates before and are undergoing infusion for the first time [82,83]. Adequate serum levels of vitamin D may be protective [84], and providing acetaminophen to patients for a few days after the infusion can reduce the incidence of symptoms by around 50%, although it cannot completely eliminate the risk [82,83]. APRs that occur in the hospital are particularly problematic because fever in the perioperative period can also signal infection – they therefore can trigger substantial diagnostic evaluation and potential overtreatment of a suspected infection. Finally, teriparatide and abaloparatide are associated with symptomatic orthostatic hypotension [85,86], which can complicate patient management at a time when encouraging mobility is critical, and therefore should be administered at bedtime while the patient is reclining.

Recommendation 5: Initiate a daily supplement of at least 800 IU vitamin D per day for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture.

Vitamin D is a critical nutrient that has an important role in calcium absorption and maintenance of serum calcium and phosphate concentrations [79]. Patients with osteoporosis are often vitamin D-deficient [20]. The best single indicator of a patient’s vitamin D status is serum concentration of 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) [20,87]. Because it reflects not only dietary and supplemental vitamin D but also cutaneously produced vitamin D and it has a sufficiently long half-life [87]. The optimal level of 25(OH)D is a matter of controversy, although serum levels in the range of 20 to 30 ng/mL are generally thought to be sufficient. The safe upper limit is also a matter of debate, and there is substantial disagreement over whether to treat to a specified serum level. In the US, the recommended daily allowance of vitamin D is 600 IU for people aged 51 to 70 years and 800 IU for people older than 70 years [87].

The effect of vitamin D alone on the risk of fracture is not clear [19,21], although there is strong evidence that it does reduce fractures when combined with calcium

supplements in individuals at high risk of deficiency [21]. It is important to note that the published clinical trials of anti-osteoporosis medications virtually all have involved providing vitamin D and calcium supplements to the enrolled patients, and replicating those treatment regimens is an additional and powerful rationale for recommending supplementation [5,21].

Recommendation 6: Initiate a daily calcium supplement for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who are unable to achieve an intake of 1 200 mg/d of calcium from food sources.

Calcium is critical for bone mineralization and strength. The US Recommended Dietary Allowance for calcium is 1200 mg for women aged 50 years or older and men aged 70 years or older [88], although many US adults consume only around half that amount [20]. Studies suggest that obtaining calcium from foods is preferable to taking supplements [20,65], so taking a dietary history before advising supplementation is recommended [20].

Calcium supplements are available in many different forms (e.g. tablets, chews, gums) and often are either calcium carbonate or calcium citrate, although other preparations exist. Whichever form of calcium is used, patients should not take more than 500 to 600 mg at a time in order to maximize absorption [20,88].

Total calcium intake higher than 1 500 mg daily has not been shown to provide additional benefit and potentially could be harmful. Hypercalcemia can contribute to kidney stones, renal insufficiency, and gastrointestinal side effects [20,88]. Whether calcium intake higher than 2 000 mg to 2 500 mg/d increases the risk of myocardial infarction or other cardiovascular events remains somewhat controversial but consumption below that does not appear to raise cardiovascular risk [19,89].

Recommendation 7: Because osteoporosis is a life-long chronic condition, routinely follow and reevaluate people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who are being treated for osteoporosis. Purposes include:

- Reinforcing key messages about osteoporosis and associated fractures;
- Identifying any barriers to treatment plan adherence that arise;
- Assessing the risk of falling;
- Monitoring for adverse treatment effects;
- Evaluating the effectiveness of the treatment plan; and
- Determining whether any changes in treatment should be made, including whether any anti-osteoporosis pharmacotherapy should be changed or discontinued.

Broken bones are a leading cause of hospitalizations in US women aged 55 years or older, ahead of heart at-

tacks, stroke, and breast cancer [90]. Osteoporosis also affects patients' health related quality of life on the same scale as diabetes mellitus, heart disease, arthritis, and chronic obstructive pulmonary disease [91,92]. Osteoporosis and broken bones constitute a chronic life-long condition that needs continuing attention and monitoring.

Follow-up with patients aged 65 years or older with hip/vertebral fractures to reinforce key messages about osteoporosis, including answering any questions that patients may have developed since the previous visit. Providing osteoporosis patients with adequate informational support has been shown to be critical to their health-related quality of life [93]. Moreover, failure to meet patients' educational needs (e.g. medication, self-management, the nature of osteoporosis) has been associated with poor treatment adherence, deterioration of the doctor-patient relationship, and important negative psychosocial consequences [33].

Explore and address any issues with treatment plan adherence that arise [19]. For example, patient adherence with oral bisphosphonates historically has been problematic [94]. Other aspects of treatment plans, such as exercise programs, can also be difficult to accomplish because of changes in health status, transportation issues, lack of facilities, or other problems. Nutritional status, including in adequate calcium, vitamin D, or protein intake, can adversely affect bone health. Treating clinicians need to be aware of these types of barriers and attempt on a regular basis to identify and overcome them.

Routinely assess the risk of falling. That risk can change over time and asking patients whether they have fallen since the last time they were seen takes only a few seconds. Additionally, patients taking bisphosphonates should be reminded and asked about any hip or thigh pain or dental issues (see **Recommendation #10**).

Various sets of clinical guidelines advise on the best way to monitor patients with fracture. Although they agree on many points, they diverge on other issues, such as the role of following BMD over time in patients taking anti-osteoporosis medications. Those in favor of BMD testing every 1 to 2 years contend that identifying patients who continue to lose bone despite treatment is critical because they may have secondary causes of osteoporosis, need changes to their medication regimens, or be taking their medication incompletely or incorrectly [20,65,95,96]. If BMD is stable, the frequency of BMD measurements can be reduced [65,96]. Those who believe BMD monitoring is not needed assert that change in BMD accounts for only a small fraction (< 20%) of fracture risk reduction on therapy [20]. and that most women will have a reduced risk from medication even if their BMD does not increase [19]. They also maintain that evidence of using serial BMD testing to iden-

tify secondary causes of osteoporosis is only anecdotal [65]. The coalition's clinical recommendations do not take a position on this debate. **Recommendation #12** provides additional information about length of pharmacological treatment.

Additional recommendations and rationales

Recommendation 8: Consider referring people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture who have possible or presumed secondary causes of osteoporosis to the appropriate subspecialist for further evaluation and management.

Many postmenopausal women, as well as men, with osteoporosis have factors such as underlying disease or medication use that can contribute to bone weakening [20,64,65,97–102]. Glucocorticoids are probably the most common cause of secondary osteoporosis, but other medications, including proton pump inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, barbiturates, aromatase inhibitors, loop diuretics, and anticoagulants, among others, have been associated with secondary osteoporosis [97–99]. Medical conditions causing osteoporosis include endocrine disorders (e.g. diabetes mellitus, hyperthyroidism, hyperparathyroidism), kidney and liver disease, malabsorption syndromes, and autoimmune disorders, among others [20,97,99].

Theoretically, identifying and addressing these factors could reduce the risk of secondary fracture [97,100]. There is little agreement on the best approach, however, and evidence of the clinical utility of most testing is not available [92,93]. Clinicians nevertheless need to consider the possibility of secondary causes of osteoporosis, conduct an appropriate history and medical examination, and consider referring patients with possible secondary causes to appropriate subspecialists [5,20,65].

Virtually all published clinical guidelines relating to fractures or osteoporosis include recommendations not to use tobacco and to limit alcohol intake because of these substances' impact on bone health. Although tobacco use is discouraged in any amount, the recommended upper limits on alcohol intake affecting bone health vary. The consensus recommendation follows CDC definitions of excessive and heavy drinking: for women, 8 or more drinks per week; for men, 15 or more drinks per week [103].

Recommendation 9: Counsel people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture:

- Not to smoke or use tobacco;
- To limit any alcohol intake to a maximum of 2 drinks a day for men and 1 drink a day for women; and
- To exercise regularly (at least three times a week), including weight-bearing, muscle strengthening, and

balance and postural exercises, depending on their needs and capabilities, preferably supervised by physical therapists or other qualified professionals.

Clinical guidelines are also united with respect to the importance of recommending exercise for patients with osteoporosis [104]. Regular weight-bearing and strength-training exercise can lead to improvements in bone mineral density and also decrease the risk of falls [105–109]. Exercises that focus on balance and trunk muscle strength may be even more effective at preventing falls [20]. Exercise recommendations must be tailored to the individual patient, considering their needs, limitations, and preferences, among other factors, including safety [21,61]. For example, activities that involve forward spine flexion and rotation, side bending, or heavy weights should be approached cautiously because they generate compressive and torsional forces on vertebrae that can result in fracture [20,61].

Although available clinical guidelines are well aligned in terms of types of exercise they advise, they often do not include information about exercise dosage, progression, or contraindications [104]. Thus, physicians should strongly consider referring people aged 65 years or older with hip or vertebral fractures to physical therapists or other qualified professionals for evaluation and exercise plan development.

For patients to make an educated and informed decision about taking anti-osteoporosis medications, they need to understand the risks and benefits of their choices. The prescribing physician needs to take steps to ensure that patients fully understand this material. Guidelines promulgated by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology [20] discuss osteoporosis risk communication strategies and provide examples of effective presentations, and educational materials are available from other organizations as well.

Recommendation 10: When offering pharmacologic therapy for osteoporosis to people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture, discuss the benefits and risks of therapy, including, among other things:

- The risk of osteoporosis-related fractures without pharmacologic therapy; and
- For bisphosphonates and denosumab, the risk of atypical femoral fractures (AFFs) and ONJ and how to recognize potential warning signs.

One of the most important aspects of this recommendation is that patients understand the full extent of risks they face without drug treatment of their osteoporosis. The risk of another broken bone is substantially increased – Medicare patients who had a first fracture

of the hip or spine had a 20% to 25% chance of a subsequent fracture just within the first year [3]. Consequences of second fractures may include loss of independence, the loss of mobility, and increased mortality. Although a full review of how different anti-osteoporosis pharmacologic treatments can reduce these outcomes is beyond the scope of this document, a brief review of evidence concerning bisphosphonates is appropriate because inaccurate perceptions of their benefits and risks are often substantial barriers to appropriate treatment and fracture prevention. Information about a range of available treatments can be found in review articles, such as that by Tu and colleagues [110].

A recent systematic review and meta-analysis examined the effects of bisphosphonates in the specific context of secondary fracture prevention [111]. The analysis included 5 670 participants with osteoporotic fractures from 12 randomized controlled trials with follow-up ranging from 1 month to 3 years. Compared with placebo, bisphosphonates significantly reduced the risk of subsequent fracture (odds ratio [OR] = 0.499) and mortality (OR = 0.662) as well as pain at the fracture site and health-related quality of life. Hip, spine, and wrist fractures all were reduced. These results are consistent with other meta-analyses that have found both clinically important and statistically significant reductions in secondary fractures (hip, vertebral, and nonvertebral) in postmenopausal women taking alendronate [112] or risedronate [113] for at least 1 year.

One of the issues that most concerns patients who have suffered an osteoporotic fracture is the safety of potential therapies and particularly the risk of two specific events: AFFs and ONJ. These conditions have received a great deal of media attention and some survey data suggest that the risks of anti-osteoporosis drugs are overestimated [32]. Because of the importance of this issue to patients, it is important for prescribing physicians to be aware of the evidence and to be sure it is accurately communicated to their patients.

A more detailed case definition is available, but an AFF is a fracture of the femoral shaft or subtrochanteric region that occurs either without any trauma or with low trauma and that has a transverse or short oblique configuration (not including cases of, e.g. pathological fractures due to bone tumors or periprosthetic fractures) [114,115]. AFFs can occur in the general population but are most common in patients who are taking bisphosphonates [116]. There have also been reports of AFF occurring in patients on denosumab and other medications, although many (but not all) of the reported patients also had extensive prior exposure to bisphosphonates [117–121].

It is difficult to be sure of the background incidence of an event as rare as AFF. Moreover, epidemiologic studies describing the incidence of AFF in the general population and in bisphosphonate users vary in the use of radiographic adjudication in their case definitions, as well as study design, treatment and comparator groups, and populations, which adds to the uncertainty. One study of patients in an integrated health care system reported 1) a background incidence in the range of 1 to 2 cases per 100,000 person-years, 2) the risk in patients taking bisphosphonates for 4 to 6 years in the range of 16 cases/100,000 person-years, and 3) the risk in patients taking bisphosphonates for 8 to 10 years in the range of 100 cases/100,000 person-years [122]. An ASBMR task force that reviewed the literature concluded that the incidence of AFF in patients taking bisphosphonates ranges from 3.2 to 50/100,000 person-years, with the incidence increasing with length of treatment [115]. These ranges are roughly consistent and confirm that longer duration of treatment is associated with increased risk of AFF. To place the relative risks in perspective, treatment prevents around 162 osteoporotic fractures for every AFF that occurs [123]. **Recommendation #12** provides additional information about potential long-term use of pharmacologic treatments.

Research continues into other risk factors. Metabolic factors, such as impaired response of parathyroid hormone to hypocalcemia, and bone mechanical/geometric factors (e.g. neck-shaft angle) have been suggested as contributing to the risk of AFF [124,125]. Patients who are Asian [114,117], relatively younger (< 65 to 70 years old) [124,126], with higher bone mineral density [127], or have used glucocorticoids for 1 year or more [128] may also have an increased AFF risk. Genetic risk factors may exist as well, although evidence is still developing [129].

It should be noted that in around 70% of the AFF cases reviewed by an expert task force, patients reported a prodrome of thigh or hip pain [115]. Although it is not known whether AFF can be prevented, patients should be told to urgently report thigh or hip pain and should receive radiographic evaluation [21,114,124,125]. Dual-energy X-ray absorptiometry technology is a useful evaluation technique for detecting cortical thickening in the spectrum of AFF [130,131] and some newer densitometers can provide a single energy image of almost the entire femur.

The first reports of ONJ in patients taking bisphosphonates were published in 2003 [132]. The only other anti-osteoporosis drug associated with an increased risk of ONJ is denosumab [133], and the risk appears to be comparable to that associated with bisphosphonates [134]. The exact incidence of ONJ remains unknown but is believed to be 0.001% or less annually in

the general population [66,135]. In patients with osteoporosis who are taking usual doses of bisphosphonates, the incidence is estimated to be only slightly higher – somewhere in the range of 0.001% (1/100,000) and 0.01% (1/10,000) [66,123]. More than 90% of the medication related cases occur in patients who have advanced cancer and bone metastases and are taking substantially higher drug doses, more frequently, and often intravenously, to prevent skeletal complications [67,123,135]. Denosumab-related ONJ, for example, has rarely been reported in patients who do not have cancer and who are being treated only for osteoporosis [136]. Similarly, in a systematic review and meta-analysis of cancer patients on bisphosphonates, the risk of ONJ was not significantly increased for patients on oral bisphosphonates – only for those taking the drugs intravenously [137]. In short, the risk of ONJ for patients with osteoporosis taking bisphosphonates or denosumab appears to be only slightly higher than for the general population and the benefit/risk ratio for bisphosphonates remains extremely favourable [2,66].

Risk factors for ONJ can be divided into four main categories: 1. drug-related (type, dose, duration); 2. local (e.g. operative treatment, anatomic factors, concomitant oral disease); 3. demographic and systemic (e.g. age, sex, comorbid conditions); and 4. genetic [138]. The risk factors themselves vary, with one set of factors identified for cancer patients taking high doses of antiresorptives and another set of factors identified for osteoporosis patients taking lower doses. The International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, supported by 14 international societies, names dental extraction and suppuration as the two most important risk factors for osteoporosis patients on bisphosphonates or denosumab [66]. (More information on the risk factors for oncology patients as well as other factors that may increase risk can be found in the International Task Force's most recent review article) [66]. Although roughly one-third of ONJ cases do not have any clear preceding event, the most common preceding events are local bone infection or trauma [66,67,134,139].

There are steps that clinicians and patients can take to try to reduce the risk of ONJ. First, prescribing clinicians should consider a patient's oral health before beginning bisphosphonates or denosumab. Additionally, osteoporosis patients can best minimize their risk of ONJ while taking bisphosphonates or denosumab by optimizing and maintaining their dental health. The recommendations are the same as for the general population: maintaining good oral hygiene is of paramount importance and patients should visit their dentist regularly [66,67,138,140]. Minor dental procedures like fillings, inlays, crowns, and scaling can be performed routinely

and even procedures like tooth extractions and implant surgery can be performed if needed on osteoporosis patients taking antiresorptives [66,67].

Whether interrupting antiresorptive therapy ("taking a drug holiday") before undergoing a more extensive dental procedure affects the risk of ONJ is not known [135,140]. Some dental practitioners assert that there are theoretical reasons to suspect that a 2-month drug-free period before undergoing invasive dental treatment may be appropriate for patients with longer (>4 years) exposure histories [138]. Nevertheless, the International Task Force, among other professional groups and academics [138,140,141] observes that there is "currently no evidence that interruption of drug therapy in patients requiring dental procedures reduces the risk of ONJ or the progression of the disease" [66].

Patients should be made aware of key signs and symptoms of ONJ, for example jaw or tooth pain, numbness or tingling of the lower lip or chin, loose teeth, signs of infection (swelling, pus exudation, redness, etc.), bad breath, bare bone in the mouth. However, in many cases there is no clear preceding dental event. Although patients should contact their dentists about these signs and symptoms, the clinician who prescribes the bisphosphonate or denosumab is responsible in the first instance for providing the information to the patient.

Finally, more detailed patient management recommendations from the dental perspective are available [66,138], and the published literature includes descriptions of protocols for dental procedures that may reduce the risk of ONJ [142].

Recommendation 11: First-line pharmacologic therapy options for people aged 65 years or older with a hip or vertebral fracture include:

- The oral bisphosphonates alendronate and risedronate, which are generally well tolerated, familiar to health care professionals, and available at low cost; and
- Intravenous zoledronic acid and subcutaneous denosumab, if oral bisphosphonates pose difficulties.

For patients at high risk of fracture, particularly those with vertebral fractures, anabolic agents may be useful, although consultation with or referral to a specialist would also be appropriate.

Almost all clinical guidelines that address how to reduce the risk of fractures in patients with osteoporosis recommend bisphosphonates as first-line therapies [5,19,20,49,64,65,143]. Alendronate and risedronate are oral bisphosphonates, which function as antiresorptives and have been shown to reduce the risk of hip, vertebral, and nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women [5,19,20]. They also are generally well toler-

ated, easier for patients to self-administer compared with an injection or infusion, and available in generic forms and therefore relatively low cost [5,143]. Although the evidence of their effectiveness in men is less robust, the evidence, focused mostly on bone mineral density endpoints, supports their use in men [21,95]. Oral bisphosphonates are usually taken on a weekly or monthly basis after an overnight fast, and patients must then remain upright and wait at least 30 minutes before ingesting other foods or medicines [20,64]. If patients cannot remain upright for that duration, have esophageal disease that could delay tablet transit, or have problems with gastrointestinal absorption, different medications would likely be more appropriate. All bisphosphonates are known to affect kidney function (regardless of the route of administration) and should be used cautiously, or not at all, in patients with estimated glomerular filtration rates below 30 to 35 mL/min.

Zoledronic acid also has broad antifracture efficacy (reducing the risk of hip, vertebral, and nonvertebral fractures) and is a useful first-line option for patients who have difficulty with oral bisphosphonates. Pretreating patients with acetaminophen 1 or 2 hours before infusion or for a few days after infusion can reduce the risk of a flu-like acute phase reaction (e.g. fever, headache, muscle aches) that otherwise occurs in 30% to 40% of patients during their first infusion [20,64,144–146]. Denosumab is a monoclonal antibody that binds to the cytokine RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), thereby inhibiting osteoclasts and functioning primarily as an antiresorptive [147,148]. It also has broad antifracture efficacy, particularly for preventing vertebral fractures, which it reduces by approximately 70% over 3 years [148]. Denosumab is administered by subcutaneous injection every 6 months and is thought to be appropriate for patients with renal insufficiency, although any calcium deficiency, vitamin D deficiency, or secondary hyperparathyroidism should be resolved first and patients with severe insufficiency should be monitored for hypocalcemia [20,64,149,150]. Unlike bisphosphonates, denosumab is not incorporated into the bone matrix and its antiresorptive effects do not continue after treatment is discontinued; rapid transition to another therapy after discontinuation of denosumab is recommended to prevent the risk of fractures from subsequently increasing [64,151].

Depending on individual medical circumstances and other factors, the anabolic agents teriparatide, abaloparatide, and romosozumab may also be useful front-line therapies [19–21,64,74,152–154]. Although favourable fracture healing effects of teriparatide and abaloparatide have been observed in animal models, less is known about their effects in the immediate post-fracture period. In gen-

eral, anabolic agents have not been recommended as first-line therapies because it is not clear whether they reduce the risk of hip fractures [19–21,95,154], although a recent meta-analysis suggests that they might [155]. They also have substantial costs and are administered by subcutaneous injection – daily for teriparatide and abaloparatide and monthly for romosozumab. They are usually reserved for patients with severe osteoporosis (particularly those with vertebral fractures), for treating glucocorticoid-induced osteoporosis, and for patients in whom alternative therapies are contraindicated [5,21,65,74,95,152]. Use of teriparatide and abaloparatide is generally limited to 2 years because of risk of osteosarcoma (based on rodent studies only, however) and a limited anabolic window, whereas use of romosozumab is limited to 1 year. Because their efficacy falls when stopped, patients should receive an antiresorptive therapy to preserve or perhaps enhance their risk reduction after anabolic drugs are discontinued [20,64,74,152].

It is critical to note this recommendation is general in nature and does not necessarily apply to any specific patient. Choice of therapy should be determined on an individual basis by patients and their physicians. More complete information on the benefits and risks of all potential anti-osteoporosis medications can be found in professional clinical guidelines, the medical literature, and the FDA-approved product labels.

Recommendation 12: The optimal duration of pharmacologic therapy for people aged 65 years and older with a hip or vertebral fracture is not known.

- General recommendations on stopping and restarting antiosteoporosis drugs are available to individualize treatment for each patient.
- Most published guidelines recommend that the need for therapy with bisphosphonates be reassessed after 3 to 5 years, based on their long half-life in bone and evidence suggesting that the risk of certain rare adverse events may increase with longer duration of treatment.
- Stopping denosumab without starting another antiresorptive drug should be avoided because of the possibility of rapid bone loss and increased fracture risk. Similarly, patients stopping anabolic agents also should be placed on an antiresorptive therapy.

The optimal length of pharmacological treatment, particularly for bisphosphonates, is not known [19–21,49,65]. Many of the pivotal trials had durations of a few years, and the small number of trials with longer duration (up to 10 years) provide suggestive but limited data [21,123]. In light of available data and their limitations, periods of bisphosphonate use longer than 3 to 5 years (3 years for intravenous bisphosphonates, 5 years for oral) are gen-

erally recommended only for patients at high risk of osteoporotic fracture [19–21,95,123], although there is not universal consensus on this approach [156].

“Drug holidays,” or periods of time when pharmacologic therapy is not given, have been suggested as a clinical approach to address the uncertainty [116], but data are only now emerging on their effects in various populations and results are inconsistent [157]. Experiences of one large cohort of women aged 50 years or older who had used a bisphosphonate suggest that the risk of AFF is reduced by around 40% in the first year of the drug holiday and reduced by around 80% by later years [158]. A drop in risk of AFF, however, would need to be balanced against any increase in the risk of osteoporotic fractures during the holiday and some recent studies indicate that this risk could increase by 30% to 40% within a short time of stopping the medication [159,160]. Other studies, however, have not found an increased risk of osteoporotic fractures in bisphosphonate users who discontinued the drugs for a year or more [161]. Differences in study definitions, patient populations, and methodologies, among other factors, make these results difficult to interpret, but future data may help clarify the expected outcomes.

Unlike bisphosphonates, denosumab is not incorporated into the bone matrix and its antiresorptive effects do not continue after treatment is discontinued; rapid transition to another therapy after discontinuation of denosumab is recommended to prevent the risk of fractures from subsequently increasing [64,151].

Use of the anabolic drugs teriparatide and abaloparatide for more than 2 cumulative years during a patient’s lifetime is not recommended, primarily because of the potential risk of osteosarcoma (based on rodent studies) [86,162] and use of romosozumab is limited to 1 year [74]. Additionally, gains in BMD are lost rapidly when anabolic drugs are stopped, and patients should be continued on an antiresorptive therapy to preserve or perhaps enhance their risk reduction after anabolic drug discontinuation [20,64,74,152].

Recommendation 13: Primary care providers who are treating people aged 65 years and older with a hip or vertebral fracture may want to consider referral to an endocrinologist or osteoporosis specialist for those patients who, while on pharmacotherapy, continue to experience fractures or bone loss without an obvious cause, or who have comorbidities or other factors that complicate management (e.g. hyperparathyroidism, chronic kidney disease).

The decision whether to refer a patient to an endocrinologist or other osteoporosis specialist will usually be made on a case-by-case basis, taking into account factors such as the patient’s specific clinical situation and

comorbidities, the physician’s time, resources, and experience, and the availability of an appropriate specialist or FLS program among others. Although less common conditions, like hypercalciuria, hyperparathyroidism, and various malabsorption disorders, may prompt consideration of referral, even some relatively common conditions, like diabetes or chronic kidney disease, can significantly complicate osteoporosis care and may also provide a basis for referral [20]. This recommendation assumes that any issues of therapy adherence have already been addressed.

Conclusion

These consensus recommendations represent the first step toward global efforts to reduce the burden of secondary osteoporotic fractures with their devastating effects on survival, function, and quality of life. The ASBMR Secondary Fracture Prevention Initiative will next launch an action plan including: 1. support, coordination, and expansion of existing secondary fracture prevention registries and data collection; 2. expansion of the use of case management/fracture liaison services; 3. development and dissemination of educational materials for patients and health care professionals; 4. improvement of the diagnosis of and communication about patients with vertebral fractures; 5. exploration of potential uses of reimbursement and financial incentives; 6. continuation of the development of specific quantifiable goals and identification of quality measures; 7. exploration of potential uses of new technologies and staying abreast of the evolution of clinical standards; 8. continuation of the development of pilot programs for preventing secondary fracture for testing in integrated health care delivery systems; 9. building relationships with key organizations that are not coalition members; and 10. continuation of coalition and stakeholder coordination. This set of next steps may be ambitious, but the alternative is to continue along the current path that has neglected to protect patients from a future of suffering.

Disclosures

KA has received consultant fees from Amgen, Eli Lilly, Merck, Renapharma, Sandoz, and UCB; RB has received consultant fees from Novo-Nordisk, UpToDate, McGraw Hill, and Elsevier; CC has received consultant fees from Amgen, Nestle, Servier, Lilly, and UCB; DK has received consultant fees from Solarea Bio; ML has received consultant fees from Amgen, Lilly, UCB Pharma, Radius Health, Meda, Consilient Health, GE-Lunar, and Tromp Medical. KS has received consulting fees from Abbvie, Amgen, Ironwood/AstraZeneca, Bayer, Gilead, Horizon, Kowa, Radius, Roche/Genentech, SOBI, Takeda, and Teijin; SG has received grants from Amgen; MKJ has

Table 2 | Coalition organizational members and representatives

Academy of Nutrition and Dietetics
Karen Chapman-Novakofski
*Agency for Healthcare Research and Quality
Howard Tracer (*Government liaison)
NOTE: <i>These recommendations do not represent the views and policies of AHRQ. The findings and conclusions in this document are those of the authors, who are responsible for its content. No statement in this article should be construed as an official position of AHRQ or the U.S. Department of Health and Human Services.</i>
American Academy of Orthopaedic Surgeons
W Timothy Brox
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation
Armando S Miciano
American Academy of Physician Assistants
Kelly Amenta
American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology
Ann E Kearns
American Association of Nurse Practitioners
Ivy Alexander
American Bone Health
Kathleen Cody
American College of Physicians
Carolyn J Crandall
American College of Rheumatology
Kenneth Saag
American Geriatrics Society
Nadia Mujahid
American Medical Society for Sports Medicine
Jennifer Koontz
Stephanie Kliethermes
American Occupational Therapy Association
Carol Siebert
American Orthopaedic Association
Douglas Dirschl
Kristin Olds Glavin
American Physical Therapy Association
Carleen Lindsey
American Society of Bone and Mineral Research
Sundeep Khosla (co-chair) Douglas P Kiel (co-chair) Bart L Clarke
Ann L Elderkin
American Society of Health-System Pharmacists
Laura Boehnke Michaud
Dutch Society of Calcium and Bone Metabolism
Sandrine Bours Endocrine Society Cliff Rosen
Fragility Fracture Network
Nicola Napoli
Geisinger Health System
Tom Olenginski
Hellenic Osteoporosis Foundation
George P Lyritis
Stavroula Rizou

Table 2 | Coalition organizational members and representatives**International Osteoporosis Foundation**

Masaki Fujita

International Society for Clinical Densitometry

Robert Blank

National Bone Health Alliance

Robert Adler

Debbie Zeldow

National Council on Aging

Kathleen Cameron

Thomas Eagen

***National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases**

Faye H Chen (*Government liaison)

***National Institute on Aging**

Lyndon Joseph (*Government liaison) National Osteoporosis Foundation Susan Greenspan

Elizabeth Thompson

National Osteoporosis Society (UK)

Hilary Arden

Susan Hamilton

National Quality Forum

Elisa Munthali

Andrew Lyzenga

Orthopaedic Trauma Association

Kyle Jeray

Osteoporosis Australia

Greg Lyubomirsky

Osteoporosis Canada

Suzanne Morin

Slovak Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases

Martin Kužma

Swedish Osteoporosis Society

Mattias Lorentzon

Kristina Åkesson

Syrian National Osteoporosis Society

Gemma Adib

United States Bone and Joint Initiative

Marc Hochberg

Toby King

University of Rochester Department of Orthopaedics and Rehabilitation

Edward Puzas

Emily Carmody

Additional Members

Laura L Tosi

Thomas F Koinis

received grants from Amgen; BC has received grants from Shire/Takeda; DK has received grants from National Dairy Council and Radius Health; KS has received grants from Amgen, Ironwood/AstraZeneca, Horizon,

SOBI, and Takeda. MH has received royalties from Elsevier as Editor, *Rheumatology* 7e and as Editor-in-Chief, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, and has received stock or stock options from Wolters Kluwer. RB

has received nonfinancial support from Amgen, Abbott Laboratories, Abbvie, and Amgen; BC is a Data Monitoring Board Member for Bristol Myers-Squibb; MH has received personal fees and nonfinancial support from Eli Lilly, Novartis Pharma AG, Pfizer, and Wolters Kluwer as a contributor to UpToDate; KS is Secretary of the American College of Rheumatology.

Acknowledgments

Authors' roles: Literature review: RC. Drafting manuscript: RC, SK, DK, and AE. Revising manuscript content: GA, RA, KEA, IA, KCA, RB, WB, EC, KC-N, BC, KC, RC, CC, CJC, DD, MD, TE, AE, MF, SG, PH, SH, MH. M.J. KJ, AK, SK, DK, TK, TFK, JK, MK, CL, GL, LM, AM, SM, NM, NN, TO, JP, SR, CR, KS, ET, LT, and HT. Approving final version of manuscript: GA, RA, KEA, IA, KCA, RB, WB, EC, KC-N, BC, KC, RC, CC, CJC, DD, MD, TE, AE, MF, SG, PH, SH, MH. M.J. KJ, AK, SK, DK, TK, TFK, JK, MK, CL, GL, LM, AM, SM, NM, NN, TO, JP, SR, CR, KS, ET, LT, and HT.

Non-author contributors: Lyndon Joseph, PhD, National Institute on Aging, participated in developing the clinical recommendations and reviewing manuscript content. Emily A Kuhl, PhD, Right Brain/Left Brain, LLC, participated in technical editing of the manuscript. Dexter Waters, MSPH, Center for Medical Technology Policy, participated in the literature review.

References

1. Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(8): 1485–7.
2. Khosla S, Cauley JA, Compston J et al. Addressing the crisis in the treatment of osteoporosis: a path forward. *J Bone Miner Res* 2017; 32(3): 424–30.
3. Weaver J, Sajjan S, Lewiecki EM, Harris ST, Marvos P. Prevalence and cost of subsequent fractures among U.S. patients with an incident fracture. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(4): 461–71.
4. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* 2012; 27(10): 2039–46.
5. Lems WF, Dreinhofer KE, Bischoff-Ferrari H et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 802–10.
6. Wu CH, Tu ST, Chang YF et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: a systematic literature review and meta-analysis. *Bone* 2018; 111: 92–100.
7. Wu CH, Chen CH, Chen PH et al. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. *Osteoporos Int* 2018; 29(5): 1023–27.
8. Wu CH, Kao IJ, Hung WC et al. Economic impact and cost effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1227–42.
9. Dunn P, Webb D, Olinginski TP. Geisinger high-risk osteoporosis clinic (HiROC): 2013–2015 FLS performance analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29(2): 451–7.
10. Olinginski TP, Maloney-Saxon G, Matzko CK et al. High-risk osteoporosis clinic (HiROC): improving osteoporosis and post-fracture care with an organized, programmatic approach. *Osteoporos Int* 2015; 26(2): 801–10.
11. Greenspan SL, Singer A, Vujevich K et al. Implementing a fracture liaison service open model of care utilizing a cloud-based tool. *Osteoporos Int* 2018; 29(4): 953–60.
12. Stephenson S, National Osteoporosis Society. Establishing and implementing a fracture liaison service. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl 2): 30 (SPO 118).
13. (FLS-DB) FLS. Fracture liaison service database: commissioner's report 2018 [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/fracture-liaison-service-database-commissioners-report-2018>>.
14. American Orthopaedic Association. What is own the bone? [Internet]. Available at WWW: <https://www.ownthebone.org/OTB/About/What_Is_Own_the_Bone.aspx>. Accessed October 29, 2018.
15. National Osteoporosis Foundation. Fracture Liaison Service (FLS) Certificate Program [Internet]. Available at WWW: <<https://www.cme.nof.org/Training.aspx>>. Accessed March 5, 2019.
16. International Osteoporosis Foundation. Capture the fracture with new resources and increased outreach [Internet]. 2017. Available at WWW: <<https://www.iofbonehealth.org/about-us/annual-report/capturefracture-new-resources-and-increased-outreach>>. Accessed October 29, 2018.
17. Mace H, NHS England. A national approach to reducing fragility fractures [Internet]. 2016. Available at WWW: <<https://www.england.nhs.uk/blog/henry-mace/>>.
18. National Bone Health Alliance. Fracture prevention central. 2015. Available at WWW: <<http://www.nbha.org/fpc>>. Accessed October 29, 2018.
19. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD. Clinical guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166(11): 818–39.
20. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016 – executive summary. *Endocr Pract* 2016; 22(9): 1111–8.
21. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1): 43.
22. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114(11): 919–23.
23. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2): 375–82.
24. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298(23): 2761–7.
25. Tajeu GS, Delzell E, Smith W et al. Death, debility, and destitution following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(3): 346–53.
26. Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, Gosens T, Den Ouden BL, De Vries J. Quality of life after hip fracture in the elderly: a systematic literature review. *Injury* 2016; 47(7): 1369–82.
27. Kim SM, Moon YW, Lim SJ et al. Prediction of survival, second fracture, and functional recovery following the first hip fracture surgery in elderly patients. *Bone* 2012; 50(6): 1343–50.
28. Hansson S, Rolfson O, Akesson K, Nemes S, Leonardsson O, Rogmark C. Complications and patient-reported outcome after hip fracture. A consecutive annual cohort study of 664 patients. *Injury* 2015; 46(11): 2206–11.
29. Dailiana Z, Papakostidou I, Varitimidis S, Michalitsis S, Veloni A, Malizos K. Surgical treatment of hip fractures: factors influencing mortality. *Hippokratia* 2013; 17(3): 252–7.
30. Mariconda M, Costa GG, Cerbasi S, et al. Factors predicting mobility and the change in activities of daily living after hip fracture: a 1-year prospective cohort study. *J Orthop Trauma* 2016; 30(2): 71–7.
31. Buecking B, Eschbach D, Knobe M et al. Predictors of noninstitutionalized survival 1 year after hip fracture: a prospective observational study.

- onal study to develop the Marburg rehabilitation tool for hip fractures (MaRTHi). *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(37): e7820.
32. Boudreau DM, Yu O, Balasubramanian A et al. A survey of women's awareness of and reasons for lack of post fracture osteoporotic care. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(8): 1829–35.
 33. Raybould G, Babatunde O, Evans AL, Jordan JL, Paskins Z. Expressed information needs of patients with osteoporosis and/or fragility fractures: a systematic review. *Arch Osteoporos* 2018; 13(1): 55.
 34. Adams J CE, Clunie G et al. Clinical guidance for the effective identification of vertebral fractures [Internet]. 2017. Available at WWW: <<https://theros.org.uk/media/100017/vertebral-fracture-guidelines.pdf>>. Accessed September 4, 2019.
 35. Majumdar SR, Kim N, Colman I et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 905–9.
 36. Bartalena T, Rinaldi MF, Modolon C et al. Incidental vertebral compression fractures in imaging studies: lessons not learned by radiologists. *World J Radiol* 2010; 2(10): 399–404.
 37. Li Y, Yan L, Cai S, Wang P, Zhuang H, Yu H. The prevalence and under-diagnosis of vertebral fractures on chest radiograph. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19(1): 235.
 38. Mitchell RM, Jewell P, Javaid MK, McKean D, Ostlere SJ. Reporting of vertebral fragility fractures: can radiologists help reduce the number of hip fractures? *Arch Osteoporos* 2017; 12(1): 71.
 39. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 99–102.
 40. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(10): 1236–42.
 41. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146.
 42. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999; 28(3): 190–4.
 43. Morrison A, Fan T, Sen SS, Weisenfluh L. Epidemiology of falls and osteoporotic fractures: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 9–18.
 44. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Unintentional Injury Prevention. Hip fractures among older adults [Internet]. 2016. Available at WWW: <<https://www.cdc.gov/homeandcommunity-safety/falls/adulthipfx.html>>. Accessed October 31, 2018.
 45. Mayo Clinic. Hip fracture – symptoms and causes [Internet]. 2019. Available at WWW: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hipfracture/symptoms-causes/syc-20373468>>. Accessed June 26, 2019.
 46. Johns Hopkins Medicine. Hip fractures: five powerful steps to prevention [Internet]. 2019. Available at WWW: <<https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/hip-fractures-five-powerfulsteps-to-prevention>>. Accessed June 26, 2019.
 47. Slear T. Prevent a hip fracture – avoid falls osteoporosis [Internet]. 2011. Available at WWW: <<http://www.aarp.org/health/conditions-treatments/info-10-2011/prevent-hip-fracture.html>>. Accessed June 26, 2019.
 48. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319(16): 1696–704.
 49. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 3–44.
 50. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: I. cardiovascular drugs. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(4): 371 e1–9.
 51. Seppala LJ, Wermelink A, deVries M et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(4): 371 e11–7.
 52. Seppala LJ, van der Velde N, Masud T et al. EuGMS task and finish group on fall-risk-increasing drugs (FRIDs): position on knowledge dissemination, management, and future research. *Drugs Aging* 2019; 36(4): 299–307.
 53. Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(7): 898–902.
 54. Nyman SR, Ballinger C, Phillips JE, Newton R. Characteristics of outdoor falls among older people: a qualitative study. *BMC Geriatr* 2013; 13: 125.
 55. Gazibara T, Kurtagic I, Kusic-Tepavcevic D et al. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics* 2017; 17(4): 215–23.
 56. Stevens JA. ACDC compendium of effective fall interventions: what works for community-dwelling older adults. 3rd ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2015.
 57. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, AGS/BGS. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(1): 148–57.
 58. Johnston YA, Bergen G, Bauer M et al. Implementation of the Stopping Elderly Accidents, Deaths, and Injuries Initiative in primary care: an outcome evaluation. *Gerontologist*. 2018 Sep 20. Available at DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/geront/gny101>>.
 59. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Unintentional Injury Prevention. Make STEADI part of your medical practice [Internet]. 2017. Available at WWW: <<https://www.cdc.gov/steadi/index.html>>. Accessed October 31, 2018.
 60. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Once is enough: a guide to preventing future fractures [Internet]. 2015. Available at WWW: <<https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/fracture>>. Accessed October 31, 2018.
 61. Kerr C, Bottomley C, Shingler S et al. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017; 28(5): 1597–607.
 62. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. *Bone* 1999; 25(5): 613–9.
 63. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric* 2015; 18(Suppl 2): 2–9.
 64. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359–81.
 65. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1802–22.
 66. Khan AA, Morrison A, Kendler DL et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20(1): 8–24.
 67. Otto S, Pautke C, Vanden Wyngaert T, Niepe ID, Schiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018; 69: 177–87.
 68. Khan AA, Sandor GK, Dore E et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1391–7.
 69. Vannucci L, Brandi ML. Healing of the bone with anti-fracture drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(17): 2267–72.
 70. Xue D, Li F, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2014; 9: 45.
 71. Hak DJ. The biology of fracture healing in osteoporosis and in the presence of anti-osteoporotic drugs. *Injury* 2018; 49(8): 1461–5.

72. Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2329–36.
73. Body JJ, von Moos R, Niepel D, Tombal B. Hypocalcaemia in patients with prostate cancer treated with a bisphosphonate or denosumab: prevention supports treatment completion. *BMC Urol* 2018; 18(1): 81.
74. Amgen Inc. EVENITY full prescribing information [Internet]. 2019. Available at WWW: <https://www.evenityhcp.com/gclid=CjwKCA-jw0tHoBRBhEiwAvP1GFek5AYoqD210IPZFIFRUIDT4NLSdzly1cEgj-Py1BQCQTOxsBPh-hoCKsAQAvD_BwE&gclid=aw.ds>. Accessed June 27, 2018.
75. Wang LH, Xu DJ, Wei XJ, Chang HT, Xu GH. Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries. *BMC Psychiatry* 2016; 16(1): 418.
76. Novartis. Highlights for prescribing information for reclast [Internet]. Available at WWW: <<https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/reclast.pdf?>>. Accessed December 6, 2018.
77. Amgen Inc. Highlights and full prescribing information for Prolia® (denosumab) [Internet]. Available at WWW: <https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/prolia/prolia_pi.pdf>. Accessed December 6, 2018.
78. Gai P, Sun H, Sui L, Wang G. Hypocalcaemia after total knee arthroplasty and its clinical significance. *Anticancer Res* 2016; 36(3): 1309–11.
79. Binkley N, Coursin D, Krueger D et al. Surgery alters parameters of vitamin D status and other laboratory results. *Osteoporos Int* 2017; 28(3): 1013–20.
80. Lepage R, Legare G, Racicot C et al. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2654–8.
81. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18):1799–809.
82. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4380–7.
83. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 321–35.
84. Crotti C, Watts NB, De Santis M et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy. *Endocr Pract* 2018; 24(5): 405–10.
85. Eli Lilly and Company. FORTEO – teriparatide injection, solution [Internet]. 2002. Available at WWW: <<http://uspl.lilly.com/forteo/forteo.html>>. Accessed November 13, 2018.
86. Radius Health Inc. TYMLOS (abaloparatide) injection HCP: for postmenopausal women with a recent osteoporotic fracture: help reduce the risk of fractures [Internet]. 2018. Available at WWW: <https://www.tymloshcp.com/gclid=CjwKCAjwio3dBRAqEiWA-HWsNVQBJ1_9BzeEKy7X1IKQqAJFb9Xwj_592nLgDHDw_4Sx_rMem-gHFmoRoCXLYQAvD_BwE>. Accessed September 20, 2018.
87. National Institutes of Health. Vitamin D – fact sheet for health professionals [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>>. Accessed September 16, 2018.
88. National Institutes of Health. Calcium – fact sheet for health professionals [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>>. Accessed November 6, 2018.
89. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016; 165 (12): 867–8.
90. Singer A, Exuzides A, Spangler L et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(1): 53–62.
91. Sawka AM, Thabane L, Papaioannou A et al. Health-related quality of life measurements in elderly Canadians with osteoporosis compared to other chronic medical conditions: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1836–40.
92. Voko Z, Gaspar K, Inotai A et al. Osteoporotic fractures may impair life as much as the complications of diabetes. *J Eval Clin Pract* 2017; 23(6): 1375–80.
93. Huang CY, Liao LC, Tong KM et al. Mediating effects on health related quality of life in adults with osteoporosis: a structural equation modeling. *Osteoporos Int* 2015; 26(3): 875–83.
94. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 374(3): 254–62.
95. Lagari V, Gavcovich T, Levis S. The good and the bad about the 2017 American College of Physicians Osteoporosis Guidelines. *Clin Ther* 2018; 40(1): 168–76.
96. International Society for Clinical Densitometry. 2019 ISCD official positions – adult – International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [Internet]. 2019. Available at WWW: <<https://www.iscd.org/officialpositions/2015-iscd-official-positions-adult/>>. Accessed November 13, 2018.
97. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3): R131–51.
98. Skjodt MK, Ostadahmadli Y, Abrahamson B. Longterm time trend sinuse of medications associated with risk of developing osteoporosis: nationwide data for Denmark from 1999 to 2016. *Bone* 2019; 120: 94–100.
99. International Osteoporosis Foundation. Secondary osteoporosis [Internet]. 2017. Available at WWW: <<https://www.iofbonehealth.org/secondary-osteoporosis>>. Accessed September 16, 2018.
100. Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC et al. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 331–8.
101. Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2011; 22(6): 1845–53.
102. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4431–7.
103. Division of Population Health, Centers for Disease Control and Prevention. CDC – fact sheets – alcohol use and your health [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>>. Accessed November 28, 2018.
104. Armstrong JJ, Rodrigues IB, Wasiuta T, MacDermid JC. Quality assessment of osteoporosis clinical practice guidelines for physical activity and safe movement: an AGREE II appraisal. *Arch Osteoporos* 2016; 11: 6.
105. Howe TE, Shea B, Dawson LJ et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD000333.
106. Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD008618.
107. Gomez-Cabello A, Ara I, Gonzalez-Aguero A, Casajus JA, Vicente Rodriguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med* 2012; 42(4): 301–25.
108. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in postmenopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 2007; 30(2): 79–88.
109. Bolam KA, van Uffelen JG, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: a systematic review. *Osteoporos Int* 2013; 24(11): 2749–62.
110. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: a review of treatment options. *P T* 2018; 43(2): 92–104.

111. Lee SY, Jung SH, Lee SU, Ha YC, Lim JY. Can bisphosphonates prevent recurrent fragility fractures? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(5): 384–90 e1.
112. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD001155.
113. Wells G, Cranney A, Peterson J et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004523.
114. Al-Ashqar M, Panteli M, Chakrabarty G, Giannoudis PV. Atypical fractures: an issue of concern or a myth? *Injury* 2018; 49(3): 649–55.
115. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1–23.
116. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev* 2019; 40(2): 333–68.
117. Starr J, Tay YKD, Shane E. Current understanding of epidemiology, pathophysiology, and management of atypical femur fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16(4): 519–29.
118. Khaw KS, Yong TY. Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab. *J Bone Miner Metab* 2015; 33(3): 355–8.
119. Ramchand SK, Chiang CY, Zebaze RM, Seeman E. Recurrence of bilateral atypical femoral fractures associated with the sequential use of teriparatide and denosumab: a case report. *Osteoporos Int* 2016; 27(2): 821–5.
120. Selga J, Nunez JH, Minguell J, Lanza M, Garrido M. Simultaneous bilateral atypical femoral fracture in a patient receiving denosumab: case report and literature review. *Osteoporos Int* 2016; 27(2): 827–32.
121. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26(12): 2773–83.
122. Dell RM, Adams AL, Greene DF et al. Incidence of atypical non-traumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27(12): 2544–50.
123. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 16–35.
124. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Joint Res* 2017; 6(3): 144–53.
125. Taormina DP, Marciano AI, Karia R, Egol KA, Tejwani NC. Symptomatic atypical femoral fractures are related to underlying hip geometry. *Bone* 2014; 63: 1–6.
126. Khaw KS, Shibu P, Yu S C, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and postoperative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(1): 83–91.
127. Black DM, Li BH, Ryan DS, Dell RM, Adams AL. Bisphosphonate use and risk of AFF varies by pre-treatment BMD level: results from the Southern California Osteoporosis Cohort Study (SOCS). 2018 American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting; September 28–October 1, 2018; Montreal, Canada.
128. Koh JH, Myong JP, Yoo J et al. Predisposing factors associated with atypical femur fracture among postmenopausal Korean women receiving bisphosphonate therapy: 8 years' experience in a single center. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 3251–9.
129. Nguyen HH, van de Laarschot DM, Verkerk A, Milat F, Zillikens MC, Ebeling PR. Genetic risk factors for atypical femoral fractures (AFFs): a systematic review. *JBM Plus* 2018; 2(1): 1–11.
130. van de Laarschot DM, Smits AA, Buitendijk SK, Stegenga MT, Zillikens MC. Screening for atypical femur fractures using extended femur scans by DXA. *J Bone Miner Res* 2017; 32(8): 1632–9.
131. Kim S, Yang KH, Lim H, et al. Detection of prefracture hip lesions in atypical subtrochanteric fracture with dual-energy x-ray absorptiometry images. *Radiology* 2014; 270(2): 487–95.
132. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced a vascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115–7.
133. Center for Scientific Information, ADA. Osteoporosis medications and medication-related osteonecrosis of the jaw [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/osteoporosis-medications>>. Accessed November 7, 2018.
134. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: a multicenter case series. *J Cranio-maxillofac Surg* 2018; 46(9): 1515–25.
135. Abed HH, Al-Sahafi EN. The role of dental care providers in the management of patients prescribed bisphosphonates: brief clinical guidance. *Gen Dent* 2018; 66(3): 18–24.
136. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology* 2018; 106(4): 469–80.
137. Lee SH, Chan RC, Chang SS et al. Use of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis among cancer patients: a systemic review and meta-analysis of the observational studies. *Support Care Cancer* 2014; 22(2): 553–60.
138. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938–56.
139. Chiu WY, Yang WS, Chien JY, Lee JJ, Tsai KS. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One* 2018; 13(4): e0196419.
140. Aparecida Cariolato F, Carelli J, de Campos MT, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP. Recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *J Evid Based Dent Pract* 2018; 18(2): 142–52.
141. Diniz-Freitas M, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(2): e250–9.
142. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int* 2018; 29(10): 2315–21.
143. Dell R, Greene D. A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1277–83.
144. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2007; 356(18): 1809–22.
145. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 389–98.
146. Okimoto NSA, Matsumoto H et al. Design of a multicenter, randomized, open label, parallel group study to evaluate the efficacy of loxoprofen on acute-phase reactions in Japanese primary osteoporosis patients treated with zoledronic acid. *J Clin Trials* 2017; 7(6): 1000336.
147. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66(12): 1139–46.
148. Cummings SR, SanMartin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–65.
149. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. *Intern Med* 2017; 56(24): 3271–6.
150. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166(9): 649–58.
151. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomi-

- zed placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33(2): 190–8.
- 152.** Haas AV, LeBoff MS. Osteoanabolic agents for osteoporosis. *J Endocr Soc* 2018; 2(8): 922–32.
- 153.** Kanis J A, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Review of the guideline of the American College of Physicians on the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2018; 29(7): 1505–10.
- 154.** FDA Office of New Drugs, FDA Office of Surveillance and Epidemiology, FDA Office of Clinical Pharmacology. FDA briefing document: meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. 2019. Available at WWW: <<https://www.fda.gov/media/121257/download>>. Accessed June 27, 2019.
- 155.** Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado Rodriguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019; 120: 1–8.
- 156.** Ott SM. Long-term bisphosphonates: primum non nocere. *Menopause* 2016; 23(11): 1159–61.
- 157.** Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med* 2019; 171(1): 37–50.
- 158.** Adams AL, Ryan DS, Geiger EJ, Dell RM, Black DM. Do drug holidays reduce atypical femur fracture risk? Results from the Southern California Cohort Study (SOCS). 2018 American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting; 2018; Montreal, Canada.
- 159.** Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int* 2017; 28(12): 3431–8.
- 160.** Curtis JR, Li Z et al. The impact of the duration of bisphosphonate drug holidays on hip fracture rates. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; 2018; San Diego, CA, USA.
- 161.** Adams AL, Adams JL, Raebel MA et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2018; 33(7): 1252–9.
- 162.** Eli Lilly and Company. FORTEO – osteoporosis injection – HCP [Internet]. 2018. Available at WWW: <<https://www.forteo.com/hcp>>. Accessed September 20, 2018.

Manažment osteoporózy a porúch metabolizmu vápnika v čase pandémie ochorenia COVID-19

Management of osteoporosis and calcium metabolism disorders during COVID-19 pandemics

Juraj Smaha, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Juraj Smaha** | smaha1@uniba.sk | www.unb.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 22. 5. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 29. 5. 2020

Abstrakt

Počas pandémie COVID-19 je veľmi dôležité, aby sa ľudia s osteoporózou a poruchami metabolizmu vápnika vyvarovali vzniku fraktúr a aby mali zabezpečenú adekvátnu zdravotnú starostlivosť. Osteológovia často musia modifikovať svoj doterajší prístup tak, aby zamedzili šíreniu ochorenia COVID-19 a zároveň naďalej dokázali zabezpečiť optimálny manažment metabolických ochorení skeletu. Neurgentnú starostlivosť je potrebné odložiť na neskôr, pacientov je nutné vyšetrovať distančnou formou prostredníctvom telefonických rozhovorov alebo internetovej komunikácie, vhodné je podporovať tzv. „selfmanažment“ ochorenia. Manažment pacientov na špecifickej antiporotickej liečbe môže byť počas pandémie COVID-19 problematický. Podanie intravenózných bisfosfonátov možno pravdepodobne odložiť aj na viac ako 6–9 mesiacov. Pacienti užívajúci denosumab by mali pokračovať v liečbe, no keď interval podania denosumabu presiahne 7 mesiacov, je nevyhnutné urýchlene zabezpečiť prechod na perorálne bisfosfonáty. Riziko vzniku zlomeniny sa zvyšuje prakticky okamžite po vynechaní liečby. Optimalizácia prísunu vitamínu D môže znížiť riziko akvirácie respiračnej infekcie a zmierniť priebeh vírusového ochorenia. U pacientov s hypoparatyreózou alebo hyperparatyreózou je možné mnohé vyšetrenia a intervencie odložiť na neskôr, mnohí pacienti môžu byť vyšetřovaní distančnou formou.

Kľúčové slova: COVID-19 – denosumab – hyperparatyreóza – kyselina zoledrónová – osteoporóza – pandémia – vitamín D

Abstract

During the COVID-19 crisis it is very important for people with osteoporosis and calcium metabolism disorders to prevent fractures and to have guidance and support in managing their diseases. Osteologists have to make rapid changes to services in order to help prevent spread of the virus while maintaining best clinical practice possible. Non-urgent appointments should be postponed, remote consultations should be promoted and patients should be empowered to self-manage their conditions safely. Management of patients on specific parenteral antiporotic treatments could be problematic. IV bisphosphonates infusions can be delayed for at least 6–9 months during the pandemics. Patients on denosumab should continue planned therapy, if more than 7 months have passed after last denosumab administration alternative management with oral bisphosphonates should be followed quickly because of immediate increased risk of fracture. Vitamin D supplementation may probably protect patients from viral respiratory infections and alleviate the course of disease. Many diagnostic and therapeutic interventions of patients with hypo- or hyperparathyroidism should be postponed and most of the patients should be managed via remote consultations.

Key words: COVID-19 – denosumab – hyperparathyroidism – osteoporosis – pandemics – vitamin D – zoledronic acid

Fultium D₃

10 000 IU/ml • perorální kapky, roztok
coleciferolum (vitamin D₃)



VITAMIN SLUNEČNÍHO SVITU

- Vitamin D₃ stimuluje resorpci vápníku ve střevě, ukládání vápníku do kostní tkáně (osteoidu) a inhibuje jeho vylučování ledvinami
- K prevenci a léčbě deficitu vitamínu D
- Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy
- Vhodný k léčbě dětí, mladistvých i dospělých
- Vhodný i pro těhotné a kojící ženy, protože deficit vitamínu D škodí matce i dítěti

Zkrácená informace o přípravku Fultium D₃ 10 000 IU/ml perorální kapky, roztok

Indikační skupina: vitamin D a analoga. **Složení:** jeden ml perorálního roztoku obsahuje colecalciferolum 10 000 IU (odpovídá 250 mikrogramu/ml vitamínu D₃). Jedna kapka obsahuje colecalciferolum 250 IU (odpovídá 6,25 mikrogramu vitamínu D₃). **Indikace:** prevence a léčba deficitu vitamínu D u dospělých, dospívajících a dětí s identifikovaným rizikem. Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficitem vitamínu D nebo s rizikem insuficience vitamínu D. **Dávkování a způsob užívání:** **Dospělí** – Prevence deficitu vitamínu D a osteoporózy: Doporučená dávka je 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. Léčba deficitu vitamínu D: Nejvyšší dávky musí být upraveny na základě požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 4 000 IU (16 kapek/den). **Pediatrická populace** – Prevence: U dospívajících (12 až 18 let) s identifikovaným rizikem se doporučuje dávka 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. U dětí mladších 12 let není možné dosáhnout doporučeného dávkování podáváním tohoto přípravku. Léčba deficitu u dětí a dospívajících: Dávka je třeba upravit podle požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 1 000 IU/den u kojenců mladších než 1 rok, 2 000 IU/den u dětí ve věku 1–10 let a 4 000 IU/den u dospívajících > 11 let. Alternativně je možné řídit se při dávkování národními doporučeními pro prevenci a léčbu deficitu vitamínu D. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypervitaminóza D. Nelrolitiáza. Onemocnění nebo stav vedoucí k hyperkalcemii a/nebo hyperkalcii. Těžká porucha funkce ledvin. **Významné interakce:** fenytoin, barbituráty, glukokortikoidy, digitalis a další srdeční glykosidy, iontoměničič na bázi pryskyřic jako je kolestyramin, laxativa jako je parafinový olej, cytostatikum aktinomycin a imidazolová antimykotika, ketokonazol. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: hyperkalcemie a hyperkalcii, vzácné: pruritus, vyrážka a kopřivka. **Těhotenství a kojení:** Deficit vitamínu D škodí matce i dítěti. Není známo žádné riziko při podávání doporučených dávek vitamínu D, pro embryo/plod. V případě deficitu vitamínu D je možné užívat doporučené dávky přípravku i v období kojení, je však zapotřebí vzít v úvahu veškerý další příjem vitamínu D u dítěte. **Upozornění:** Pacientům s poruchou funkce ledvin je vitamin D možné podávat s opatrností a je zapotřebí monitorovat hladiny vápníku a fosfátů. Je nutné zvážit riziko kalcifikací v měkkých tkáních. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není vitamin D ve formě cholecalciferolu metabolizován normální cestou a mají se používat jiné formy vitamínu D. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících léčivé přípravky k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Během dlouhodobého podávání denní dávky převyšující 10 000 IU vitamínu D musí být monitorovány sérové hladiny vápníku a renální funkce, především u starších pacientů. **Balení na trhu:** perorální kapky, roztok 1×10 ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Datum poslední revize textu:** 25. 7. 2019. **Registrační číslo:** 86/593/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Úvod

Pandémia ochorenia COVID-19 spôsobená novým koronavírusom SARS-CoV-2 ovplyvnila poskytovanie zdravotnej starostlivosti na celom svete. Exponenciálne rastie nielen počet nakazených, ale aj počet vedeckých prác o COVID-19. Za posledné 3 mesiace sa objavilo viac ako 7 000 takýchto vedeckých článkov [1]. Stále častejšie sa však objavujú hlasy poukazujúce na tzv. „collateral damage“: na pacientov s „bežnými“ ochoreniami, ktorí v dôsledku reprofilizácie oddelení/nemocníc a reštriktívnych epidemiologických opatrení nedostali adekvátnu zdravotnú starostlivosť [2].

Špecialista v bežnej klinickej praxi musí v súčasnosti vyvažovať na jednej strane riziko, že vystaví pacienta novej infekcii vírusom, a na druhej strane riziko, že pacientovi počas pandémie nezabezpečí adekvátnu zdravotnú starostlivosť o jeho chronické ochorenia.

Výnimkou, samozrejme, nie sú ani pacienti s metabolickými ochoreniami skeletu a poruchami metabolizmu vápnika. Samotná prítomnosť osteoporózy nezvyšuje riziko nákazy, avšak osteoporóza je ochorenie postihujúce prevažne ženy po 50., so signifikantnou podskupinou žien po 70. roku veku. Táto skupina pacientov trpí často ďalšími komorbiditami (diabetes mellitus, artériová hypertenzia, chronické ochorenie obličiek), a preto sa jedná o vysoko rizikóvu skupinu vzhľadom na možnú akvizíciu ochorenia COVID-19. Manažment pacientov s metabolickými ochoreniami skeletu sa odohráva prevažne v ambulantnej sfére, pacienti potrebujú často liečbu, ktorú je možné podať iba v ambulantných podmienkach a jej dlhodobjšie vynechanie môže viesť k závažným dôsledkom. Aj keď Slovenská aj Česká republika zatiaľ pandémiu ochorenia COVID-19 zvládajú po epidemiologickej stránke úspešne a postupne sledujeme aj uvoľňovanie obmedzení, možno predpokladať, že určitá forma obmedzení hlavne v sfére poskytovania ambulantnej zdravotnej starostlivosti ešte relatívne dlho pretrvá (zrejme až do vyvinutia účinnej vakcíny) [3]. Navyše stačí vzplanutie jedného ohniska nákazy, zavlečenie infekcie zo zahraničia alebo príchod druhej vlny pandémie (pri pravdepodobne minimálnej premorenosti našej populácie) a môžeme byť svedkami znovuzavedenia rozsiahlych epidemiologických opatrení.

Preto sme presvedčení, že je nevyhnutné mať pripravený plán pre krízový manažment metabolických ochorení skeletu [4]. V nasledujúcom texte sumarizujeme odporúčania odborných spoločností o manažmente osteoporózy a porúch metabolizmu vápnika za obmedzených podmienok v čase pandémie ochorenia COVID-19.

Vitamín D

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že vitamín D hrá kľúčovú úlohu v redukcii rizika akvizície respiračných

ochorení [5]. Vitamín D má aj imunomodulačný účinok, tlmí zápalovú odpoveď, čo môže mať v rámci ochorenia COVID-19 význam pri tzv. cytokínovej búrke, ktorú toto ochorenie často vyvoláva [6]. Deficit vitamínu D je rizikovým faktorom rozvoja syndrómu akútnej dychovej tiesne (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome) a miery jeho závažnosti [7]. Nedávna štúdia preukázala negatívnu koreláciu medzi priemernou hodnotou sérového vitamínu D v populácii a počtu obetí COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov. Zatiaľ čo na Slovensku bola priemerná hodnota D(25)OH 81,5 nmol/l a počet úmrtí asociovaných s COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov bol 0,4, v Španielsku bola hodnota D(25)OH 42,5 nmol/l a počet úmrtí prepočítaných na milión obyvateľov bol 314 [8]. V observačnej štúdii z troch juhoázijských nemocníc bola prevalencia deficitu vitamínu D vyššia u pacientov s ťažším priebehom ochorenia COVID-19. Títo pacienti mali 8-násobne vyššie riziko rozvoja závažnej formy ochorenia [9]. V literatúre sa už dokonca objavili konkrétne odporúčané dávky a cieľové koncentrácie 25(OH)D v krvi v snahe zabrániť rozvoju infekcie vírusom chrípky alebo SARS-CoV-2: 10 000 IU vitamínu D₃ denne za účelom rýchleho zvýšenia koncentrácie 25(OH)D nad 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) [10]. Zatiaľ nemáme žiadne randomizované klinické štúdie o vzťahu medzi deficitom vitamínu D a infekciou COVID-19. **Optimalizácia prísunu vitamínu D sa však vo všeobecnosti javí ako bezpečná a efektívna forma prevencie respiračných ochorení, navyše adekvátne hodnoty vitamínu D v krvi sú esenciálnymi komponentami manažmentu metabolických ochorení skeletu.**

Osteoporóza

Všeobecné odporúčania

Vo všeobecnosti platí, že pacienti by mali pokračovať v špecifickej antiporotickej liečbe bez obmedzenia. Zatiaľ neexistujú dôkazy, že by antiporotická liečba ovplyvnila priebeh ochorenia či už v pozitívnom alebo negatívnom zmysle. Ochorenie COVID-19 však spôsobuje u mnohých pacientov závažný hyperkoagulačný stav, preto treba v takomto prípade prehodnotiť užívanie estrogénov a raloxifénu (mierne zvyšujú trombotický potenciál) [11]. Zahájenie liečby perorálnymi bisfosfonátmi možno zrealizovať distančnou formou (prostredníctvom telefonického rozhovoru alebo videorozhovoru – tzv. „virtuálnej vizity“). Zahájenie liečby by sa nemalo odložiť najmä u pacientov s vysokým rizikom osteoporotických fraktúr. Denzitometrické vyšetrenia možno odložiť na neskôr a pokračovať v nich vtedy, keď národné zdravotnícke authority umožnia realizáciu elektívnych zdravotných výkonov [12].

OSTEOPORÓZA A PORUCHY MATEBOLIZMU VÁPNIKA POČAS PANDÉMIE COVID-19

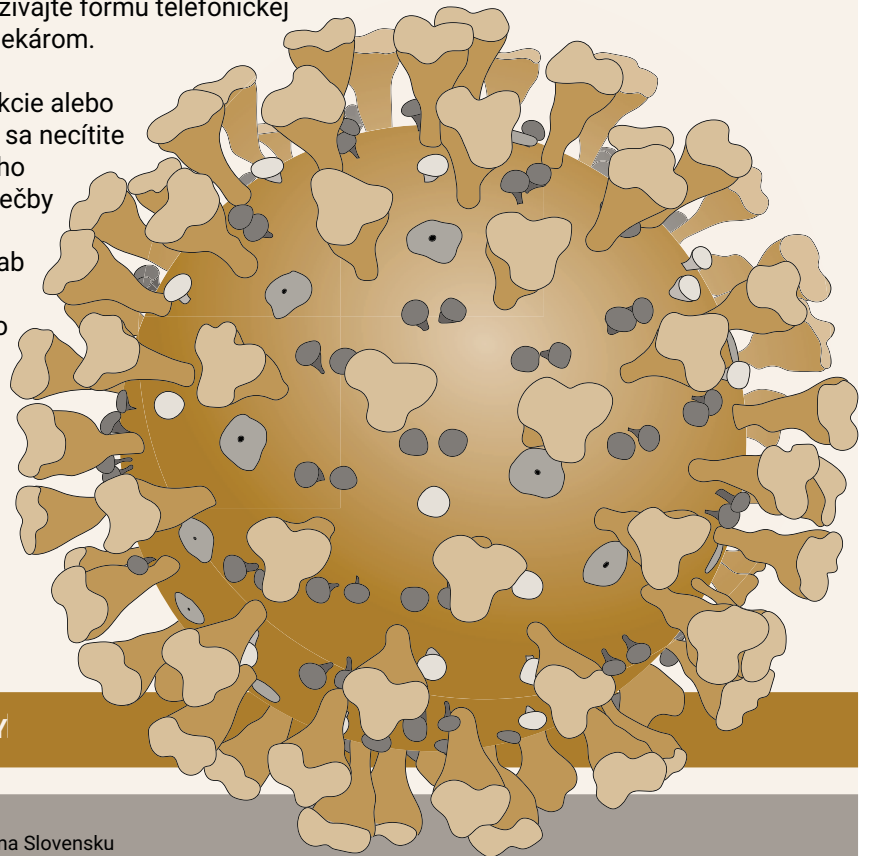
Osteoporóza, poruchy metabolizmu vápnika a **ani špecifická antiporotická liečba nezvyšujú Vaše riziko nákazy koronavírusom SARS-CoV-2 ani nespôsobujú ťažší priebeh ochorenia**. Zostaňte v bezpečí a dodržiavajte bezpečnostné opatrenia vyhlásené zdravotníckymi autoritami.

Viac než kedykoľvek predtým je dôležité **zostať bez zlomenín**. Prevencia pádov je rozhodujúca, ubezpečte sa, že v domácom prostredí nemáte žiadne prekážky.

Optimalizujte svoj prísun vápnika a vitamínu D. **Nepreerušujte liečbu osteoporózy**, ktorá Vám bola predpísaná, v prípade obáv kontaktujte lekára – využívajte formu telefonického alebo e-mailovej komunikácie s Vaším lekárom.

Ak sa Vám zruší termín na podanie injekcie alebo infúzie na liečbu osteoporózy, prípadne sa necítite dobre, aby ste absolvovali podanie Vášho lieku, tak dočasné oddialenie podania liečby nebude mať zásadný vplyv na zdravie Vašich kostí. Ak však užívate denosumab a Vaša injekcia sa odloží o viac ako 4 mesiace neváhajte kontaktovať Vášho lekára – dohodne s Vami adekvátny alternatívny postup.

Udržujte telefonický alebo e-mailový kontakt s rodinou a priateľmi – fyzická izolácia neznamená sociálnu izoláciu. Neobávajte sa požiadať o pomoc, ak potrebujete nakúpiť, vyzdvihnúť lieky alebo inú službu.



UŽITOČNÉ INTERNETOVÉ STRÁNKY

www.koronainfo.sk
stránka o aktuálnej situácii pandémie COVID-19 na Slovensku

www.osteoporozaslovenska.sk
stránka slovenskej Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí s mnohými informáciami o osteoporóze aj pre pacientov (prevencia, výživa, liečba, praktické rady, návody cvikov, novinky)

www.endo.sk
stránka Slovenskej endokrinologickej spoločnosti, na ktorej je možno nájsť Metodické usmernenie hlavného odborníka MZSR pre endokrinológiu o manažmente endokrinných ochorení (vrátane metabolických ochorení skeletu) v čase pandémie COVID-19

www.smos.cz
na stránke Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu možno nájsť odporúčanie pre pacientov s osteoporózou v čase pandémie COVID-19 (v češtine)

www.iofbonehealth.org/news/covid-19-and-osteoporosis
odporúčania International Osteoporosis Foundation pre pandémiu COVID-19 (v angličtine)

www.theros.org.uk/information-and-support/coronavirus-and-osteoporosis/
stránka Kráľovskej spoločnosti pre osteoporózu s rozsiahlym materiálom pre pacientov s osteoporózou (v angličtine)

www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions/
stránka Spoločnosti pre endokrinológiu Spojeného kráľovstva s letámkami pre pacientov o podávaní denosumabu a kyseliny zoledrónovej a najčastejšie otázky a odpovede týkajúce sa pacientov s ochorením prítisných teliesok v čase pandémie COVID-19 (v angličtine)

Veľmi dôležitá je edukácia pacientov, dobre informovaný a poučený pacient je kompliantnejší s liečbou a schopnejší tzv. „selfmanažmentu“ svojho ochorenia, čo môže byť počas pandémie COVID-19 kľúčové. Zoznam dôležitých internetových stránok s informáciami o metabolických ochoreniach skeletu pre pacientov spracovaný do formy letáku nájdete na [predchádzajúcej strane](#).

Špecifické odporúčania pre manažment pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemajú prístup k inej ako perorálnej antiporotickéj liečbe počas pandémie COVID-19

Denosumab

Pacienti by mali pokračovať v liečbe denosumabom ako majú zavedené. Vyšší kostný obrat, strata minerálovej kostnej hustoty a zvýšené riziko vertebrálnych fraktúr sú dobre zdokumentované komplikácie po vysadení liečby denosumabom [13]. Pred podaním denosumabu sa nevyžaduje štandardné laboratórne vyšetrenie (vápnik, vitamín D, kreatinín) ak predchádzajúce výsledky boli vyhovujúce, a lekár považuje klinický stav pacienta za stabilizovaný. Laboratórne vyšetrenie sa doporučuje u pacientov s nestabilnými renálnymi parametrami, s pokročilým obličkovým ochorením (štádium 4 až 5 dľa KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes), s malabsorpciou, s hypoparatyreózou a u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká [12]. **U pacientov sa môže interval podania denosumabu predĺžiť na 7 mesiacov. V prípade nemožnosti podania denosumabu treba zvážiť prechod**

na perorálne bisfosfonáty [14]. U pacientov s ochoreniami gastrointestinálneho traktu treba zvážiť mesačne ibandronát alebo týždenne/mesačne rizedronát.

Teriparatid

U pacientov, u ktorých s liečbou nemožno pokračovať, je možné odložiť podanie teriparatidu o 2–3 mesiace. Po vysadení teriparatidu sa hodnota kostnej minerálovej hustoty postupne znižuje [15]. V prípade dlhšieho časového intervalu je vhodné prejsť na podávanie orálnych bisfosfonátov.

Intravenózne bisfosfonáty

Mnohé štúdie poukazujú na fakt, že protektívny efekt bisfosfonátov pretrváva mesiace, možno až roky po ich podaní [16]. Preto za situácie, kedy nemožno zabezpečiť intravenózne podávanie bisfosfonátov, by odloženie liečby aj o niekoľko mesiacov (6–9 mesiacov) nemalo byť pre pacientov škodlivé. Intravenózne podanie kyseliny zoledrónovej môže viesť k prejavom podobným chrípke [17]. Keďže tieto prejavy sú podobné symptomatológii pri ochorení COVID-19, niektoré pracoviská sa za účelom minimalizovania možných nedorozumení počas pandémie rozhodli kyselinu zoledrónovú intravenózne nepodávať [18].

Ochorenia prítitných teliesok

Hyperparatyreóza

Akútna intervencia u pacientov s primárnou hyperparatyreózou je indikovaná iba zriedka. Zväčša totiž ide o pomaly sa rozvíjajúce ochorenie a pacienti majú ty-

Tab. | Stratifikácia rizika u pacientov s hyperparatyreózou vyžadujúcich chirurgickú intervenciu. Upravené podľa [21]

úroveň	chirurgický manažment	pacient s hyperparatyreózou
1a	emergentná operácia do 24 hodín	
1b	urgentná operácia do 72 hodín	
2	operácia môže byť bezpečne odložená až o 4 týždne	hyperkalciémia > 3 mmol/l farmakoterapiou nekontrolovateľná
		suspektný karcinóm prítitného telieska
		rehospitalizácia za účelom farmakoterapie hyperparatyreózy
		tehotné ženy so signifikantnou hyperkalciémiou (iCa > 2,85 mmol/l) ideálne v 2. trimestri tehotenstva
3	operácia môže byť bezpečne odložená až o 3 mesiace	hyperkalciémia u pacientov po transplantácii so zhoršujúcimi sa renálnymi funkciami
		pacienti s recidivujúcou symptomatickou nefrolitiázou
4	operácia môže byť bezpečne odložená o viac ako 3 mesiace	ostatní pacienti vyžadujúci chirurgický výkon na prítitných telieskach

Ca – calcium/vápnik PTH – parathormon

picky hyperparatyreózu už niekoľko rokov pred stanovením diagnózy. Manažment väčšiny pacientov znesie odklad do normalizácie epidemiologickej situácie a prípadnú paratyreoidektómiu možno odložiť na neskôr. Pacienti by mali byť edukovaní o symptómoch hyperkalciémie (najmä anorexia, nauzea, zvracanie, bolesti brucha, bolesti kostí, zmeny kognitívnych funkcií atď.). Pacienti sú obzvlášť náchylní na rozvoj dehydratácie počas interkurentných ochorení a pri horúčnatých stavoch, mali by byť teda dôsledne edukovaní o dodržiavaní adekvátneho pitného režimu. Rutinné laboratórne kontroly sa nedoporučujú, manažment by mal prebiehať predovšetkým distančne a na základe zhodnotenia symptómov a klinických prejavov hyperkalciémie. U pacientov so symptomatickou hyperkalciémiou, u ktorých z organizačných dôvodov nie je možné zrealizovať paratyreoidektómiu, treba zvážiť liečbu cinacalcetom [18]. Stratifikácia rizika u pacientov s hyperparatyreózou vyžadujúcich chirurgickú intervenciu je uvedená v tab. Manažment akútnej hyperkalciémie v obmedzených podmienkach počas pandémie COVID-19 znázorňuje schéma.

Hypoparatyreóza

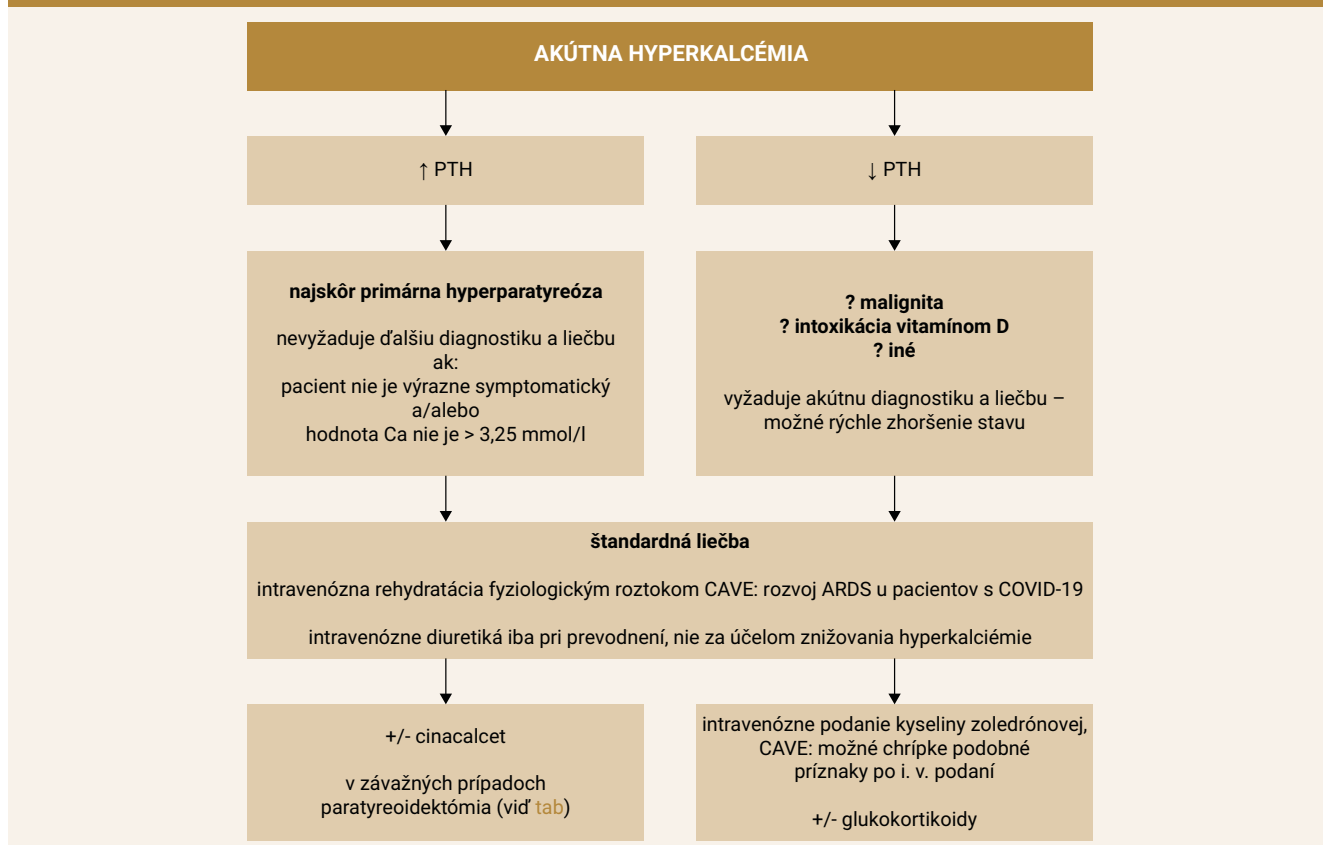
U pacientov s hypoparatyreózou je nevyhnutné zabezpečiť adekvátny a neprerušovaný prísun preparátov

vápnika a vitamínu D. Interkurentné infekcie môžu u týchto pacientov veľmi významne narušiť homeostázu sérového vápnika. Pacienti musia byť edukovaní o prejavoch hypokalciémie (pocit brnenia prstov, svalové kŕče) a v prípade rozvoja týchto príznakov užiť záchrannú dávku vápnika (500–1 000 mg) a jedla bohatého na kalcium. Pokiaľ sa klinický stav nezlepší, pacienti by mali vyhľadať lekársku pomoc, je nutné zrealizovať vyšetrenie sérového vápnika, albumínu a kreatinínu. Pacienti s protrahovaným vracaním alebo hnačkovým ochorením by mali vyhľadať lekársku pomoc, pretože budú veľmi pravdepodobne potrebovať úpravu dávky vápnika, alebo dokonca hospitalizáciu. Ak sa mení dávkovanie liečby, je nutná laboratórna kontrola o 1–2 týždne. Empirické podávanie vyšších dávok alfacalcidolu alebo kalcitriolu sa nedoporučuje [19].

Záver

Lekárov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť pacientom s osteoporózou a poruchami metabolizmu vápnika čaká počas pandémie neľahká úloha. Musia rešpektovať nariadenia orgánov verejného zdravotníctva a snažiť sa zamedziť šíreniu vírusu prostredníctvom opatrení, ktoré často zásadne ovplyvnia fungovanie osteologickej ambulatnej aj ústavnej zdravotnej starostlivosti. V tejto situácii však zároveň musia hľadať riešenia, ako

Schéma | Manažment akútnej hyperkalciémie počas pandémie COVID-19. Upravené podľa [19]



čo možno najefektívnejšie zabezpečiť svojim pacientom adekvátny manažment ich chronických ochorení a minimalizovať tak tzv. „collateral damage“ – možné poškodenie pacienta suboptimálne poskytnutou zdravotnou starostlivosťou počas krízového stavu vyvolaného pandemiou COVID-19. Každá kríza však vedie aj k nadobudnutiu nových vedomostí a skúsenosti, k prehodnoteniu doterajších postupov a k rýchlejšiemu zavádzaniu zmien, čo sa v konečnom dôsledku môže pretaviť do nových (lepších) modelov poskytovania zdravotnej starostlivosti a lepšej pripravenosti na ďalšie pandémie, s ktorými sa v budúcnosti ešte určite stretne.

Literatúra

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>>.
- Rosenbaum L. The Untold Toll – The Pandemic's Effect on Patients without COVID-19. *N Eng J Med* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMms2009984>>.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R et al. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Eng J Med* 2020; 382(21): 1969–1973. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2005630>>.
- Payer J, Jackuliak P, Smaha J. Metodické usmernenie hlavného odborníka MZSR pre endokrinológiu: Manažment vybraných ochorení endokrinného systému u dospelých v čase pandémie COVID-19. Dostupné z WWW: <http://www.endo.sk/images/news/Odporucania_1.verzia_modif.pdf>.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>>.
- Daneshkhan A, Vasundhara A, Eshein A et al. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020 (preprint). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>>.
- Dancer RCA, Parekh D, Lax S et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015; 70(7): 617–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>>.
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 1–4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/doi.org/10.1007/s40520020-01570-8>>.
- Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-2019). SSRN 3571484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>>.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SI et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020; 12(4): E988. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>>.
- Spiezza L, Boscolo A, Poletto F et al. COVID-19 related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710018>>.
- Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Endocrine Society, European Calcified Tissue Society (ECTS) and National Osteoporosis Foundation (NOF). Coalition of the Bone Health Experts 2020; 1–3. Dostupné z WWW: <<https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2020/05/BAETS-Prioritisation-Advice-Final-05-2020.pdf>>.
- Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D et al. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 179(1): 153–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05458-8>>.
- Vaňuga P, Killinger Z, Jackuliak P et al. Odporúčanie SOMOK: Dlhodobá liečba osteoporózy denosumabom. *Clin Osteol* 2019; 24(4): 216–217.
- Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ et al. Effects of teriparatid treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2915–2921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2630>>.
- Grey A, Bolland MJ, Horne A et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ* 2017; 189(36): E1130–E1136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.161207>>.
- Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Eng J Med* 2018; 379(25): 2407–2416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>>.
- Postponement of zoledronic acid infusions – letter template. University Hospitals Birmingham 2020; 1–2. Dostupné z WWW: <<https://www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions/>>.
- Gittoes N, Criseno S, Appelman-Dijkstra NM et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of calcium disorders and osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2020; EJE-20–0385. Dostupné na DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-0385>>.
- Turner J, Gittoes N, Selby P. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect* 2016; 5(5): G7–G8. Dostupné na DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-16-0056>>.
- British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons Executive Board: Prioritisation advice for Adults Endocrine Surgery during COVID-19 crisis. 2020; 1. Dostupné z WWW: <https://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/2020/05/BAETS-Prioritisation-Advice-Final-05-2020.pdf>

Doporučení pro pacienty s osteoporózou v době pandemie COVID-19

Guidelines for osteoporotic patients during COVID-19 pandemics

Vít Zikán

Osteocentrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D. | vit.zikan@vfn.cz | www.vfn.cz

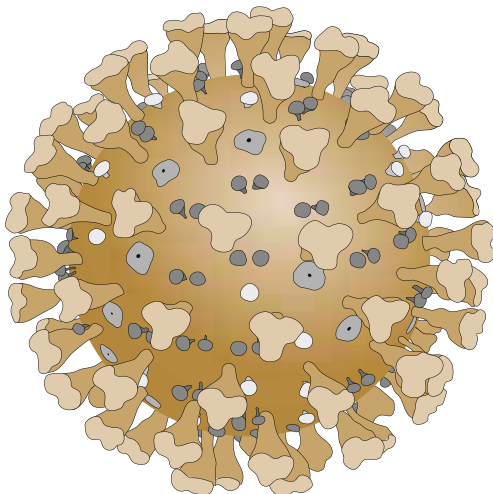
Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 30. 4. 2020

V následujícím doporučení poskytujeme některé užitečné informace pro dospělé s osteoporózou v době pandemie COVID 19.

Samotná osteoporóza nezvyšuje riziko vzniku nákazy koronavirem nebo závažných komplikací. Nicméně, pro každého, kdo trpí osteoporózou, je důležité, aby neprodělal zlomeninu. Systémy zdravotní péče jsou přetížené a obecná doporučení vyzývají lidi, aby se vyhýbali nemocnicím a ordinacím lékařů, pokud to není nezbytně nutné.

Mějte prosím na paměti, že **starší dospělí a lidé trpící určitými chronickými chorobami**, jako je cukrovka nebo plicní onemocnění, onemocnění srdce nebo ledvin, **jsou ohroženi vyšším rizikem závažnějších komplikací v případě virového onemocnění, jako je chřipka nebo onemocnění COVID-19** (CoronaVirus 19 disease).

Webové stránky ministerstva zdravotnictví ČR poskytují důležité informace o tom, jak se chránit, cestovní rady a další pokyny: <https://koronavirus.mzcr.cz/>.



ZÁKLADNÍ PREVENTIVNÍ DOPORUČENÍ PŘI PANDEMII COVID-19

- **Prevence pádů je zásadní:** buďte opatrní a ujistěte se, že vaše domácí prostředí je bez překážek, dbejte na dobrou obuv a vyhýbejte se kluzkým povrchům.
- **Udržujte kontakt s rodinou a přáteli telefonicky nebo e-mailem** – domácí izolace nemá být sociální izolací.
- **Neváhejte požádat o podporu**, kterou potřebujete pro nákupy, vyzvednutí léků v lékárně někoho blízkého nebo nabízené služby ve svém okolí.
- **Udržujte fyzickou kondici**, i když jste nuceně dlouhodobě **doma**. Pravidelná chůze po bytě a cvičení zvyšuje odolnost celého organismu (<http://www.osteoliga.cz/index.php/program-cviceni>).

ZÁKLADNÍ DOPORUČENÍ PRO LÉČBU OSTEOPORÓZY PŘI PANDEMII COVID-19

- Pokud platí nařízení vlády, abyste zůstali doma, nebo máte obavy z cesty a návštěvy svého lékaře nebo nemocnice, zkuste si sjednat telefonickou schůzku. **Recepty lze poslat elektronicky (e-recept)** telefonicky **přes SMS nebo e-mailem**.
- Nepřerušujte žádnou léčbu osteoporózy, která vám byla předepsána. Pokud se necítíte dobře a vynecháte nějaké tablety, nezapomeňte obnovit obvyklou dávku léku, jakmile se budete cítit dobře. **Dočasné zpoždění léčby nebude mít dlouhodobý vliv na zdraví kostí.**
- Pokud je kontrolní návštěva u vašeho lékaře zrušena nebo se v tuto chvíli necítíte příliš dobře na to, abyste lék k léčbě osteoporózy vyzvedl(a), **kontaktujte telefonicky (i přes SMS) nebo e-mailem svého lékaře a domluvíte si nový termín** na dobu, kdy bude návštěva opět možná, **aby byly zachovány přínosy léčby.**

- **U většiny léků**, které jsou užívány pro léčbu osteoporózy, nehrozí při krátkodobém vysazení riziko náhlého zhoršení osteoporózy a nových zlomenin.

INJEKČNÍ LÉČBA

- **Léčba teriparatidem** (podkožní injekce Forsteo, Terrosa, Movymia): **při krátkodobém vysazení** (několika týdnů) **nehrozí riziko zhoršení stavu** vašich kostí.
- **Léčba denosumabem** (podkožní injekce Prolia): **je důležité, aby nebylo podání další injekce zpožděno o více než 4–6 týdnů, protože přínosy léčby** po této době **rychle odeznívají a přerušení léčby může být spojeno s vyšším rizikem zlomenin obratlů**. Pokud se nemůžete na plánovanou návštěvu k injekční aplikaci léku dostavit, **je nezbytné se domluvit s vaším ošetřujícím lékařem na dalším postupu** (zajištění nového termínu návštěvy nebo zajištění aplikace léku v domácím prostředí). Mezi nežádoucími účinky léku Prolia u pacientů s osteoporózou (a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální

ablací) byl hlášen také **častý výskyt infekcí horních cest dýchacích**. **Necítíte-li se zcela zdraví nebo při podezření na kontakt s infikovanou osobou doporučujeme aplikaci léku dočasně odložit a informovat svého ošetřujícího lékaře nebo praktického lékaře.**

- **Léčba ibandronátem** (např. nitrožilní injekce Bonviva) nebo **kyselinou zoledronovou** (infuze Aclasta): léky mají velmi dlouhý poločas v kosti a při přerušení léčby (až několik měsíců podle typu a délky předchozí léčby) nehrozí zhoršení stavu vašich kostí.

Podrobnější informace týkající se vaší léčby vám poskytne váš **ošetřující lékař**. Případně se můžete obrátit s dotazy na **Ligu proti osteoporóze** (<http://www.osteoliga.cz/index.php/dotazy>).

Text byl zveřejněn v době pandemie COVID-19 na webových stránkách Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP a Ligy proti osteoporóze. Se schválením výboru SMOS ČLS JEP vypracoval doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Vplyv mentálnej anorexie na kostný metabolizmus

Effect of anorexia nervosa on bone metabolism

Alžbeta Čagalová¹, Ľubica Tichá¹, Zdenko Killinger², Ľudmila Podracká¹

¹Detská klinika LF UK a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Alžbeta Čagalová** | alzbeta.cagalova@nudch.eu | www.fmed.uniba.sk | www.nudch.eu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 18. 2. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 25. 6. 2020

Abstrakt

Mentálna anorexia je tretie najčastejšie chronické ochorenie u adolescentných dievčat. Klinické symptómy sa rozvíjajú v období puberty, keď nutričná deprivácia s následnou hormonálnou dysreguláciou môžu narušiť modeláciu kostí s mikroarchitektonickými a štrukturálnymi zmenami a znížením denzity kostného minerálu. **Cieľ štúdie:** Hodnotiť kostný metabolizmus a hormonálne zmeny u pacientok s mentálnou anorexiou. **Pacienti a metódy:** 65 dievčat s mentálnou anorexiou vo veku 10–18 rokov sme rozdelili do 2 skupín: Z-skóre BMI > -2 SD (A) a Z-skóre BMI ≤ -2 SD (B); BMI = body mass index/index telesnej hmotnosti, SD – Standard Deviation/smerodajná odchýlka. V každej skupine sme hodnotili trvanie ochorenia a amenorey, indexy telesnej hmotnosti, hormonálny profil a parametre kostného metabolizmu. Pomocou duálnej röntgenovej absorpciometrie sme vyšetrili denzitu kostného minerálu. Výsledky sme spracovali pomocou matematicko-štatistických metód. **Výsledky:** V skupine s nižšou hmotnosťou (B) boli signifikantne nižšie sérové koncentrácie fosforu, gonadotropínov (LH, FSH), estradiolu a IGF1 a vyššia sérová koncentrácia kortizolu, ako aj signifikantne vyššia kalcúria. Marker kostnej formácie (PINP1), ako aj marker kostného obratu – osteokalcín boli signifikantne nižšie u chudších dievčat, kým marker kostnej resorpcie – CTx sa medzi skupinami nelíšil. Denzita kostného minerálu ≤ -2 SD bola u 14 (21,5 %) anorektičiek. Prediktorom nízkej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice bolo trvanie sekundárnej amenorey. **Záver:** Nutričná karencia pri mentálnej anorexii alteruje neuroendokrinné mechanizmy, ktoré negatívne vplyvajú na kostné tkanivo a poukazujú na jedinečný osteopatický stav pri mentálnej anorexii u adolescentiek.

Kľúčové slová: denzita kostného minerálu – deti – hormóny – kostný metabolizmus – mentálna anorexia

Abstract

Introduction: Anorexia nervosa is the third most common chronic illness in adolescent girls. Clinical symptoms develop most frequently during sexual maturity. It is a period, when deprivation of nutrients with hormonal dysregulation can disrupt bone formation with microarchitectonic and structural changes and decrease bone mineral density. **Objective:** The aim of this study was to evaluate bone metabolism and hormonal changes in girls with anorexia nervosa. **Patients and methods:** There were 65 girls with anorexia nervosa between 10–18 years of age enrolled in this study. We divided the patients into 2 groups: Z-score BMI > -2 SD (A), Z-score BMI ≤ -2 SD (B). We evaluated disease and amenorrhea duration, body mass index, hormonal profile and bone metabolism parameters. We examined the bone mineral density using dual X-ray absorptiometry. The results were evaluated using mathematical – statistical methods. **Results:** In the lower weight group (B) were significantly lower serum concentration of phosphorus, gonadotropins (LH, FSH), estradiol and IGF-1 and higher serum cortisol concentration, as well as significantly higher calciuria. Bone formation markers (PINP 1) as well as bone turnover marker – osteocalcin were significantly lower in girls with Z-score BMI ≤ -2 SD, while bone resorption marker – CTx did not differ between groups. Bone mineral density was decreased in 14 (21.5 %) of anorectic girls. Predictor of low spinal bone mineral density was dura-

tion of secondary amenorrhea. **Conclusion:** Nutritional deficiency in anorexia nervosa alters neuroendocrine pathways that negatively affect bone tissue and suggest a unique osteopathic condition in anorexia nervosa patients.

Key words: anorexia nervosa – bone metabolism – bone mineral density – children – hormones

Úvod

Mentálna anorexia (MA) je závažné psychosomatické ochorenie sprevádzané vysokou morbiditou a mortalitou. Podľa epidemiologických štúdií je prevalencia ochorenia medzi mladými ženami v západoeurópskych krajinách od 0,3 % do 0,5 % [1]. Predpokladá sa, že skutočná prevalencia mentálnej anorexie je oveľa vyššia, pretože mnohé prípady zostávajú skryté a nediagnostikované. Ochorenie vzniká v období puberty a adolescencie (bimodálna distribúcia s maximom vo veku 13–14 rokov a 17–18 rokov) [2]. K charakteristickým prejavom reštrikčného typu MA, ktorý prevláda u adolescentov, patrí hmotnostný úbytok v dôsledku aktívneho odmietania potravy, intenzívny strach z tučnosti, ktorý neustupuje ani po poklese hmotnosti a skreslené vnímanie obrazu vlastného tela (tab. 1) [3].

Dlhodobá nutričná karencia vedie k celkovej alterácii organizmu a je spojená so závažnými zdravotnými komplikáciami. Dôsledkom adaptívnej reakcie organizmu na nízky energetický prísun sú dysregulačné zmeny v neuroendokrinných dráhach. Hypogonadotropný hypogonadizmus, relatívna hyperkortizolémia, rezistencia na rastový hormón (GH – growth hormone), nízke koncentrácie inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1 – insulin like growth factor 1), či poruchy tyreotropnej osi sú prítomné takmer u všetkých anorektických pacientov. Drvivá väčšina adaptívnych neurohormonálnych zmien negatívne ovplyvňuje formáciu kosti a zvyšuje osteoresorpciu, čo má za následok neprimerane nízku densitu kostného minerálu a poruchu mikroarchitektúry kostí.

Dospievanie je kritické obdobie pre vývoj a metabolizmus skeletu. V adolescencii dochádza k mohutnej tvorbe kostnej hmoty a narušenie osteoformačných procesov v prudko rastúcom skelete spôsobí, že sa optimálne maximum nedosiahne. Znížená densita kostného minerálu je veľmi častou komplikáciou mentálnej anorexie a môže pretrvávajúť dokonca aj po zlepšení stravovacích návykov a adekvátnom hmotnostnom prírastku [4]. Podľa prierezových denzitometrických štúdií až polovica adolescen-

tiok s MA má Z-skóre denzity kostného minerálu (BMD – bone mineral density) v oblasti lumbálnej chrbtice menej ako -1 SD a až 21 % z nich má nízku densitu (Z-skóre BMD \leq -2 SD) [5].

Cieľom našej prierezovej štúdie bolo analyzovať auxologické a hormonálne parametre a laboratórne ukazovatele kostného metabolizmu vo veľkej kohorte dievčat s mentálnou anorexiou a zhodnotiť ich vzťah k denzite kostného minerálu.

Pacienti a metódy

Súbor tvorí 65 dievčat s mentálnou anorexiou, ktoré boli hospitalizované na Detskej klinike LF UK a NÚDCH v Bratislave v rokoch 2015–2019. Diagnózu sme stanovili podľa Diagnostického a štatistického manuálu duševných porúch, 5. vydanie [3]. Všetky pacientky boli v akútnom štádiu ochorenia. Pacientky s chronickým ochorením alebo liečbou, ktorá by mohla ovplyvniť laboratórne výsledky a kostný metabolizmus, sme zo štúdie vylúčili.

Anamnestické a klinické údaje sme získali pri prijatí na kliniku, v čase stanovenia diagnózy. U každej probandy sme vyhodnotili vek a aktuálnu telesnú hmotnosť pri diagnostikovaní ochorenia, dĺžku trvania ochorenia pred hospitalizáciou, nástup menarche a trvanie amenorey. Za vznik ochorenia sme považovali obdobie, keď pacientka v čase najvyššej dosiahnutej telesnej hmotnosti začala cielene chudnúť.

U každej pacientky sme vypočítali hmotnostný úbytok (kg) a deficit hmotnosti (%) oproti ideálnej hmotnosti vzhľadom k výške, a Z-skóre BMI pre daný vek a pohlavie (SD) [6]. Podľa hodnôt Z-skóre BMI sme rozdelili pacientky do 2 skupín: skupina A: BMI SD $>$ -2 SD, n = 32; skupina B: BMI SD \leq -2 SD, n = 33 dievčat.

Vzorky krvi sa odoberali nalačno medzi 6. a 7. hodinou ráno. V jarných a letných mesiacoch roka sa odobralo 57 % vzoriek, 43 % vzoriek v jesennom a zimnom období. V sére sme vyšetrili koncentrácie vápnika, fosforu a alkalické fosfatázy rutinnými laboratórnymi metódami.

Tab. 1 | Diagnostické kritériá pre mentálnu anorexiu [3]

pretrvávajúce obmedzenie energetického príjmu, ktoré vedie k signifikantne nízkej telesnej hmotnosti pre dané pohlavie, vek, vývoj a fyzické zdravie; výrazne nízka hmotnosť sa definuje ako hmotnosť nižšia ako minimálna normálna alebo pre deti a dospievajúcich ako tá, ktorá je menšia, ako je očakávaná

intenzívny strach z nárastu telesnej hmotnosti a tučnosti, alebo pretrvávajúce správanie, ktoré bráni hmotnostnému prírastku napriek výrazne nízkej hmotnosti

porucha vnímania vlastného tela – hmotnosti, veľkosti a tvaru, perzistujúca neschopnosť rozlíšiť závažnosť súčasnej nízkej telesnej hmotnosti

Z hormonálneho profilu sme chemiluminiscenčnými metódami vyšetrili estradiol, luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH), kortizol, 25-OH vitamín D, intaktný parathormón (iPTH), rastový hormón (GH) a inzulínu podobný rastový faktor (IGF1). Osteokalcín, aminoterminálny propeptid prokolagénu typ 1 (P1PN) a C-terminálny telopeptid kolagénu (CTX) v sére sa analyzovali imunochemicky. Urinárny index kalcium/kreatinín sme vypočítali z pomeru koncentrácie kalcia a kreatinínu v jednorázovej vzorke raného moču, kalcúriu sme vyšetrovali z 24-hodinového zbieraného moču.

Meranie denzity kostného minerálu

Denzitometrické vyšetrenie kostí sa realizovalo metódou duálnej röntgenovej absorpciometrie (DXA – dual X-ray absorptiometry) na prístroji Hologic, Inc. Horizon QDR. Denzita kostného minerálu sa hodnotila v oblasti lumbálnej chrbtice (L1-L4), celého tela a celého tela bez zachytenia lebky (TBLH – total body less head). Vo výsledkoch sme hodnotili denzitu kostného minerálu (BMD – bone mineral density). Výsledky BMD sme porovnali s referenčnými hodnotami a vyjadrili ako Z-skóre (SD) pre pohlavie a vek. Za zníženú plošnú denzitu kostného minerálu u detí a adolescentov sa podľa konsenzu Medzinárodnej spoločnosti klinickej denzitometrie (International Society of Clinical Densitometry) z roku 2007 považuje Z-skóre BMD ≤ -2 SD [7]. Pomocou celotelovej denzitometrie sme stanovili telesnú kompozíciu – percento telesného tuku (%), hmotu tuku (fat mass, kg) a svalovú hmotu (lean mass, kg).

Štatistické spracovanie

Získané údaje sme spracovali použitím štatistického softvéru IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), verzia 23. Normálna distribúcia dát sa overila Shapirovom-Wilkovým testom. Klinické a biochemické dáta, hormonálny profil, denzita kostného minerálu a zloženie tela sa analyzovali Studentovým t-testom

pre parametre s normálnou distribúciou, resp. Mannovým-Whitneyovým U-testom, ak údaje nemali normálnu distribúciu. Závislosti medzi nameranými parametrami sme počítali Pearsonovou lineárnou koreláciou alebo Spearmanovým koeficientom korelácie, ak dáta nemali normálnu distribúciu. Výsledky sú prezentované ako priemerná hodnota \pm smerodajná odchýlka. Za štatisticky významnú sme považovali hladinu $p < 0,05$.

Výsledky

Auxologické parametre

Priemerný vek probandiek v čase stanovenia diagnózy bol $14,7 \pm 0,3$ rokov (rozmedzie 10,2–18,7 rokov). Klinické symptómy anorexie sa manifestovali v priemere $12,9 \pm 1,3$ mesiacov (rozmedzie 3–48,5 mesiacov) pred hospitalizáciou. Amenorea (vynechanie > 3 menštruačných cyklov po sebe) bola prítomná u všetkých 65 dievčat (primárna amenorea $n = 21$, z čoho v predpubertálnom štádiu bolo 8 dievčat, sekundárna amenorea $n = 44$).

Porovnanie veku, trvania ochorenia, amenorey a auxologických parametrov v skupine A a B uvádza **tab. 2**. Pacientky s väčším hmotnostným úbytkom (Z-skóre BMI ≤ -2 SD – skupina B, $n = 33$) boli staršie, ako pacientky v skupine A ($p < 0,05$). Skupiny sa nelíšili dĺžkou trvania ochorenia a amenorey, ani telesnou výškou probandiek ($p = ns$).

Biochemické parametre

Dievčatá v skupine B mali signifikantne nižšie koncentrácie fosforu a alkalické fosfatázy a signifikantne vyššiu kalcúriu ako dievčatá v skupine A ($p < 0,05$), **tab. 3**. Priemerné koncentrácie 25-OH vitamínu D sa v oboch skupinách významne nelíšili ($p = 0,4$).

Hormonálny profil

Hoci dievčatá v skupine B boli staršie, mali signifikantne nižšie koncentrácie LH, FSH a estradiolu ako mladšie diev-

Tab. 2 | Porovnanie anamnestických a auxologických parametrov

parameter	skupina A BMI > -2 SD, $n = 32$	skupina B BMI ≤ -2 SD, $n = 33$	p-hodnota
vek (rok)	$13,9 \pm 2,7$	$15,4 \pm 1,6$	$< 0,05$
trvanie ochorenia (mesiace)	$13,1 \pm 10,2$	$12,7 \pm 10,2$	ns
trvanie sekundárnej amenorey (mesiace)	$11,5 \pm 9$	$11,4 \pm 9,9$	ns
hmotnosť pri diagnóze (kg)	$41 \pm 9,5$	$36,6 \pm 4,5$	$< 0,05$
deficit hmotnosti (%)	$17 \pm 7,5$	$30 \pm 6,7$	$< 0,05$
úbytok hmotnosti od vzniku ochorenia (kg)	$10,7 \pm 8,6$	$14,5 \pm 6,9$	$< 0,05$
výška pri diagnóze (cm)	$160,5 \pm 12,5$	$162,5 \pm 7,4$	ns
Z-skóre výšky pri diagnóze (SD)	$0,3 \pm 1,2$	$0 \pm 1,1$	ns

čatá v skupine A ($p < 0,05$), **tab. 3**. Pacientky s nižším BMI mali signifikantne vyššiu kortizolémiu ($p < 0,05$), nižšie hodnoty IGF1 ($p = 0,05$), ale rozdiel v GH medzi skupinami nebol signifikantný ($p = 0,4$). Priemerné hodnoty iPTH sa v skupinách významne nelíšili ($p = 0,12$).

Špecifické markery kostného metabolizmu

Dievčatá s BMI SD ≤ -2 SD mali signifikantne nižší osteokalcín a P1NP v porovnaní s mladšími dievčatami s BMI SD > -2 SD ($p > 0,05$). Hodnoty CTx sa medzi analyzovanými skupinami nelíšili ($p = 0,88$) (**tab. 3**).

Telesná kompozícia a denzita kostného minerálu

Dievčatá v skupine B mali signifikantne nižšiu tukovú hmotu a percento tuku ($p < 0,05$), **tab. 4**, a vyšší úbytok

hmotnosti od vzniku ochorenia (**tab. 2**) ako aj signifikantne nižšie Z-skóre BMD v oblasti lumbálnej chrbtice ($p < 0,05$), **tab. 4**. Z-skóre BMD v celotelovom meraní a BMD TBLH boli v oboch skupinách porovnateľné ($p = 0,2$ a $p = 0,8$). Napriek tomu v celej kohorte pacientok malo až 44,6 % ($n=29$) Z-skóre BMD ≤ -1 SD aspoň v jednej z meraných oblastí, z nich dokonca 14 probanďiek (21,5 %) malo nízku denzitu (Z-skóre BMD ≤ -2 SD). V lumbálnej oblasti malo Z-skóre BMD ≤ -2 SD 10 dievčat (15,4 %).

Korelačná analýza

Korelačnou analýzou sme zistili pozitívnu asociáciu medzi trvaním amenorey a dĺžkou ochorenia ($\rho = 0,440$; $p < 0,05$). IGF1 negatívne koreloval s CTx ($\rho = -0,381$;

Tab. 3 | Porovnanie biochemických a hormonálnych parametrov a špecifických markerov kostného metabolizmu v skupine A: BMI > -2 SD, n = 32 a skupine B: BMI ≤ -2 SD, n = 33

parameter	skupina A	skupina B	p-hodnota
vápnik (mmol/l)	2,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	ns
fosfor (mmol/l)	1,4 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	$p < 0,05$
ALP (μ kat/l)	1,3 \pm 0,6	1 \pm 0,4	$p < 0,05$
U_Ca (mmol/diur)	3,1 \pm 1,6	3,9 \pm 1,4	$p = 0,05$
U_Ca/kreat (mmol/mmol)	0,47 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	$p < 0,05$
iPTH (ng/l)	34,4 \pm 14	29 \pm 8,8	ns
25-OH vit D (ng/ml)	30,3 \pm 10,9	32,6 \pm 9,7	ns
estradiol (ng/l)	16,2 \pm 10,2	11 \pm 4	$p < 0,05$
LH (IU/l)	0,9 \pm 1,4	0,2 \pm 0,2	$p < 0,05$
FSH (IU/l)	3 \pm 2,5	1,8 \pm 2,3	$p < 0,05$
kortizol (nmol/l)	440,1 \pm 173,1	512 \pm 121,4	$p < 0,05$
IGF1 (μ g/l)	161,4 \pm 78,9	123,9 \pm 47,8	$p = 0,05$
GH (mIU/l)	9 \pm 9,3	14,4 \pm 18,5	ns
osteokalcín (ng/ml)	37,14 \pm 27,82	22,2 \pm 29,8	$p < 0,05$
P1NP (mg/ml)	116,7 \pm 97,6	54,9 \pm 35,9	$p < 0,05$
CTx (mg/ml)	1,3 \pm 0,5	1,4 \pm 0,9	ns

Tab. 4 | Porovnanie telesnej kompozície a denzity kostného minerálu v skupine A: BMI > -2 SD, n = 32 a skupine B: BMI ≤ -2 SD, n = 33

parameter	skupina A	skupina B	p-hodnota
BMD L-spine (SD)	-0,08 \pm 1,3	-0,8 \pm 1,3	$p < 0,05$
BMD TBLH (SD)	-0,5 \pm 0,9	-0,6 \pm 1,5	ns
tuková hmotu (kg)	9,9 \pm 3,3	7,3 \pm 2,8	$p < 0,05$
množstvo tuku (%)	24,1 \pm 5,4	20,2 \pm 7	$p < 0,05$
svalová hmotu (kg)	29,2 \pm 6,4	28,1 \pm 3,6	ns

$p < 0,05$) a kortizol negatívne koreloval s osteokalcínom ($\rho = -0,270$; $p < 0,05$).

Z-skóre BMD v oblasti lumbálnej chrbtice negatívne korelovalo s trvaním sekundárnej amenorey ($\rho = -0,356$; $p < 0,05$), pozitívne so Z-skóre BMI SD ($r = 0,383$, $p < 0,05$) a 25-OH vitamínom D ($r = 0,325$, $p < 0,05$), **graf**. Z-skóre BMD TBLH pozitívne asociovalo s IGF1 ($\rho = 0,364$; $p < 0,05$).

Diskusia

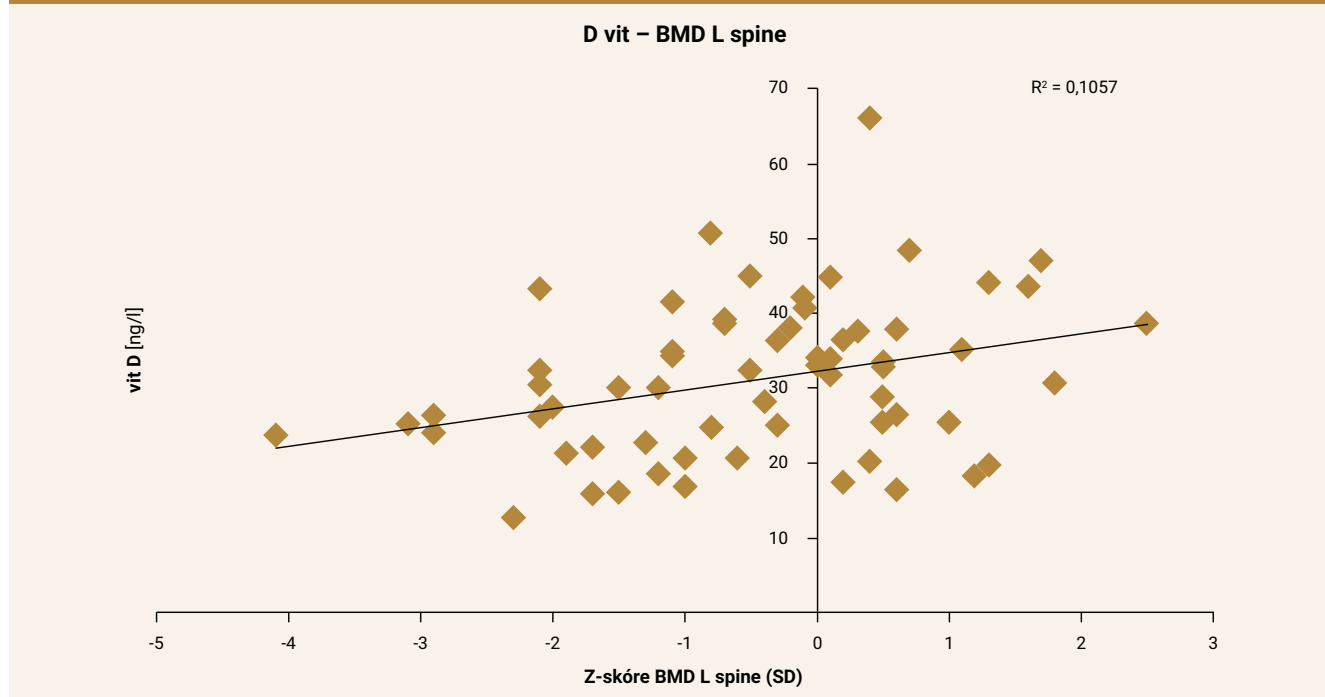
Hlavným symptómom mentálnej anorexie je cieleňé znižovanie telesnej hmotnosti systematickým aktívnym odmietaním príjmu potravy. Až 50 % probandiek z analyzovaného súboru malo pri diagnostikovaní ochorenia Z-skóre BMI ≤ -2 SD, čo zodpovedá ťažkému nedostatku telesnej hmotnosti – kachexii. Obmedzovanie stravy, malnutričia a dlhotrvajúca karencia stavebných živín nevyhnutných pre adekvátnu tvorbu a optimálnu štruktúru kostí, ako sú vápnik, fosfor, horčík a vitamín D, majú za následok poruchu fyziologického vývoja dieťaťa. Závažná nutričná karencia a výrazný deficit telesnej hmotnosti vyvolávajú početné sekundárne neuroendokrinné zmeny.

Pacientky s nižším BMI a nižším objemom tukovej hmoty mali nižšie sérové koncentrácie gonadotropínov a estradiolu. V dôsledku podvýživy sa znižuje pulzná sekrecia gonadotropín uvoľňujúceho hormónu v hypotalame a klesá vylučovanie LH a FSH. Anorektičky majú sekrečnú krivku gonadotropínov ako v predpubertálnom období alebo v období včasnej puberty. Nedos-

tatočná stimulácia LH bráni adekvátnemu vzostupu gonadálnych hormónov a vedie k hypotalamickej hypogonadálnej amenorei [1]. V súlade so závermi prierezovej štúdie autorov Misra et al sme preukázali, že trvanie sekundárnej amenorey s hypogonadizmom markantne zhoršujú kostný metabolizmus a môžu predikovať nízku denzitu kostného minerálu pri anorexii [8]. Estrogény majú dôležitú úlohu v homeostáze skeletu, najmä pre svoj anabolický efekt na kosť. Inhibujú uvoľňovanie proinflatórných cytokínov a zvýšením osteoprotegerínu tlmia aktivitu RANKL (ligand receptorového aktivátora pre nukleárny faktor κ -B), čím sa znižuje osteoklastami sprostredkovaná kostná resorpcia. Z klinických pozorovaní vyplynulo, že deficit estrogénov má negatívny účinok najmä na trabekulárnu kosť a zodpovedá za 3–5% úbytok kostnej hmoty za rok [9]. Je zaujímavé, že u žien s MA sa kosť „správa“ inak ako pri ostatných stavoch s deficitom estrogénov, keď je selektívne porušená iba osteoresorpcia. To potvrdzuje aj signifikantne nižšia koncentrácia estradiolu v skupine našich pacientok s nižšou hmotnosťou. Koncentrácia osteoresorpčného markeru (CTx) sa v skupinách nelíšila.

Dôležitým hormonálnym determinantom nízkej kostnej denzity pri MA je deficit IGF1. Sérové koncentrácie IGF1 sú priamym ukazovateľom nutričného statusu jedince. Aj v našej kohorte koncentrácie IGF1 úmerne klesali s deficitom BMI a telesného tuku napriek tomu, že sekrecia IGF1 v období adolescencie vrcholí a klesajúci trend nadobúda až v dospelosti. IGF1 podporuje lineárny

Graf | Závislosť medzi sérovými koncentraciami 25-OH vitamínu D a BMD lumbálnej chrbtice



L-spine – lumbálna chrbtica

rast kosti najmä ovplyvňovaním diferenciacie a proliferácie chondrocytov na rastovej platničke, ako aj tvorbu periosteálnej formácie a rast kortikálnej kosti [10]. Markantný deficit IGF1 a porucha výživy determinujú nízku formáciu kostí [11], čo potvrdzujú aj naše denzitometrické dáta a nález nižšej denzity kostného minerálu asociovanej s nízkym IGF1. Na nízky kostný obrat a poruchu dynamickej rovnováhy v kostnom obraze v našom súbore poukazujú aj signifikantne nižšie markery kostnej formácie (ALP, P1NP) a kostného obratu (osteokalcín) v skupine dievčat s väčšou stratou hmotnosti. Subklinické kostné straty tak vznikajú už v pubertálnom období so zníženou akumuláciou kostného minerálu [5]. Ukazovateľ osteoresorpcie (CTX) sa v jednotlivých skupinách nelíšil, na rozdiel od iných štúdií [12,13]. Tieto nálezy sú v kontraste s fyziologickými procesmi remodelácie kostí u zdravých adolescentných rovesníkov [13].

Relatívny nadbytok sekrécie kortizolu u našich pacientok je konštantným sprievodným nálezom pri MA. Hlavnými prediktormi kortizolémie je nutričný stav, glykémia a inzulín [14]. Hypoglykémia a hypoinzulínemia pri MA stimuluje vylučovanie kortizolu na udržanie euglykémie prostredníctvom glukoneogenézy. Hyperkortizolémia prispieva k zníženiu denzity kostného minerálu viacerými mechanizmami. Kortizol stimuluje osteoklastami sprostredkovanú kostnú resorpciu, inhibuje proliferáciu, diferenciaciu a aktivitu osteoblastov a podporuje apoptózu osteocytov. V súlade s inými autormi sme zistili inverznú závislosť medzi koncentraciou kortizolu a markerom kostného obratu (osteokalcín) [14]. Inými slovami, čím bol vyšší kortizol, tým bola nižšia osteoformácia.

Nízka denzita kostného minerálu u našich chorých korešpondovala aj s hypovitaminózou D. Hoci primerané hodnoty vitamínu D sa v skupinách nelíšili, až 43 % pacientok z celej kohorty malo insuficienciu 25-OH vitamínu D (25-OH vitamín D < 30 ng/ml) a 14 % dievčat stredný deficit vitamínu D (25-OH vitamín D < 20 mg/ml) [15].

Hypovitaminóza D spolu s hyperkortizolémiou prispieva k negatívnej kalciovej bilancii a spoločne znižujú absorpciu vápnika črevom. Okrem toho kortizol zvyšuje jeho exkréciu močom [16]. Anorektičky s nižšou hmotnosťou mali signifikantne vyššiu kalciiúriu ako dievčatá s relatívne vyššou telesnou hmotnosťou, dôkazom čoho je aj vyššia kortizolémia v tejto skupine pacientok. Podobne aj Audí et al uvádza v prierezovej štúdiu u 73 adolescentných anorektičiek s aktívnym ochorením (BMI < -1 SD, amenorea > 3 mesiace) signifikantne vyššiu kalciiúriu a kalcium/kreatinínový index v porovnaní s pacientkami s hmotnosťou > -1 SD a pravidelným menštruačným cyklom [17].

Oblasť lumbálnej chrbtice je najvhodnejším miestom na monitorovanie skeletálnych zmien pri MA [18]. Trabekulárna kosť v lumbálnej oblasti je metabolicky aktívnej-

šia a citlivejšie reaguje na zmeny ako kortikálna kosť [19]. Signifikantne nižšia denzita kostného minerálu u našich nutrične horších dievčat potvrdzuje predominantné postihnutie trabekulárnej kosti pri nutričnom deficite. Za dôležité zistenie považujeme nález nižšej kostnej denzity u takmer štvrtiny dievčat, čo korešponduje s publikovanými údajmi iných autorov [5,20].

Relevantné hodnotenie osteomarkerov, ako aj hormónov je náročné, keďže ich sérové koncentrácie sa menia v priebehu puberty [21]. Pre ich vyššiu validitu je potrebné posudzovať markery so zreteľom na pohlavný vývin podľa Tannera. U anorektičiek s charakteristickým hypoestrogénnym stavom je interpretácia ešte zložitejšia, preto Soyka et al odporúčajú opierať sa o kostný vek [5]. Limitáciou našej práce je nehodnotenie špecifických kostných markerov podľa kostného veku.

Výsledky našej štúdie s analýzou nutričných, endokrinných, biochemických a denzitometrických ukazovateľov vo veľkej kohorte anorektičiek dopĺňajú patofyziologický obraz o jedinečnom osteopatickom stave pri mentálnej anorexii v adolescencii.

Záver

Porucha kostného metabolizmu je častou komplikáciou mentálnej anorexie u adolescentných dievčat. Závažná nutričná karencia spôsobuje dysreguláciu neuroendokrinných dráh a poruchu rovnováhy medzi osteoformačnými a osteoresorpčnými procesmi. Znížená osteoformačná aktivita so suboptimálnym maximom kostnej hmoty a zníženou denzitou kostného minerálu môžu viesť k rozvoju osteoporózy a zvýšenému riziku netraumatických fraktúr vo včasnej dospelosti.

Práca bola podporená grantom VEGA V-17-016-00 a MZ SR 2018/36-LFUK-10.

Literatúra

1. Tichá L, Payer J, Killinger Z et al. Porucha kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii. [Impaired bone metabolism in anorexia nervosa]. Čes-Slov Pediat 2016; 71(5-6): 287-292.
2. Tichá L, Hornová J, Birčák J. Mentálna anorexia a jej dôsledky v pediatrickej praxi. Pediatr Prax 2009; 10(2): 81-83.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing: Washington, DC. 2013. ISBN 978-0-89042-555-8.
4. Tichá L, Payer J, Killinger Z et al. Liečebné stratégie na optimalizáciu kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii. Čes-Slov Pediat 2017; 72(4): 223-227.
5. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL et al. The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4489-4496. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.12.6207>.
6. Ševčíková L, Hamade J, Nováková J et al. Rast a vývojové trendy slovenských detí a mládeže za posledných 10 rokov. In: Ághová L. Životné podmienky a zdravie. Úrad verejného zdravotníctva SR: Bratislava 2004: 192-207. ISBN 80-7159-146-7.

7. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML et al. Position Statement Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Desitom* 2008; 11(1): 75–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.007>>.
8. Misra M, Aggarwal A, Miller K et al. Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1574–1583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0540>>.
9. Mehler PS, Andersen AE. *Eating Disorders: A Guide to Medical Care and Complications*. 2nd ed. Johns Hopkins University Press: Baltimore 2010: 144–155. ISBN 10: 0801893690.
10. Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 432: 44–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.017>>.
11. Soyka LA, Misra M, Frenchman A et al. Abnormal Bone Mineral Accrual in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4177–4185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2001-011889>>.
12. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4): 324–332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03347094>>.
13. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1990; 14(10): 1664–1671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1664>>.
14. Misra M, Miller K, Almazan C et al. Alterations in Cortisol Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4972–4980. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0723>>.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>.
16. Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV et al. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1993; 123(2): 326–331. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81714-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81714-7)>.
17. Audí L, Vargas DM, Gussinyé M et al. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 497–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200204000-00016>>.
18. Salisbury JJ, Mitchell JE. Bone mineral density and anorexia nervosa in women. *Am J Psychiatry* 1991; 148(6): 768–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.6.768>>.
19. Payer J, Dimová N, Killinger Z et al. Kostná denzita u pacientok s mentálnou anorexiou. *Čes slov Psychiatr* 1997; 93: 189–192.
20. Castro J, Lázaro L, Pons F et al. Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(11): 1365–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200011000-00010>>.
21. Blumsohn A, Hannon R, Erate R et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994; 40(5): 663–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03019.x>>.

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ
SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU
V. INTERNÁ KLINIKA LFUK A UNB
LEKÁRSKA FAKULTA UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

SLS
SKMA



SOMOK



IOF
International
Osteoporosis
Foundation

23. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV

s medzinárodnou účasťou

17. - 19. 9. 2020

DOUBLETREE
by Hilton
Bratislava

www.progress.eu.sk

www.osteo2020.sk

Včasní nonrespondéri pri liečbe teriparatidom: retrospektívna analýza

Early non-responders in teriparatide therapy: retrospective analysis

Pavol Masaryk, Alexandra Letkovská

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

✉ **MUDr. Pavol Masaryk, PhD.** | pavol.masaryk@nurch.sk | www.nurch.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 19. 3. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 1. 6. 2020

Abstrakt

Teriparatid (TPTD) je účinný osteoanabolický liek. Potenciálnou nevýhodou spojenou s liečbou teriparatidom je zlyhanie účinku. Výskyt nonrespondérov závisí od definície nedostatočnej odpovede na liečbu, vstupnou hustotou kosti, trvaním liečby, predchádzajúcou antiresorpčnou liečbou a presnosťou merania. V našej štúdii sme analyzovali tzv. včasných nonrespondérov po 6 a 12 mesiacoch liečby v súbore 306 pacientov. Ako včasných nonrespondérov sme identifikovali 36 (11,7 %) pacientov, z toho 18 po 6 mesiacoch liečby a 18 po roku liečby. V súbore boli len 4 muži a až 32 žien, ale percentuálne zastúpenie nonrespondérov medzi pohlaviami bolo približne rovnaké (muži 10,5 %, ženy 11,9 %). Výrazne viacej boli zastúpení včasní nonrespondéri u glukokortikoidovej osteoporózy. Predchádzajúca antiresorpčná liečba, hlavne bisfosfonátmi, zvyšovala riziko nedostatočnej odpovede na liečbu teriparatidom.

Kľúčové slová: nonrespondéri – teriparatid

Abstract

Teriparatide (TPTD) is a potent osteoanabolic drug. A potential drawback associated with teriparatide treatment is a failure of effect. The incidence of non-responders depends on the definition of lack of response to treatment, baseline bone density, duration of treatment, prior antiresorptive therapy, and measurement accuracy. In our study, we analyzed “early non-responders” after 6 and 12 months of treatment in a group of 306 patients. We identified 36 (11.7 %) patients as early non-responders, of whom 18 after 6 months of treatment and 18 after one year of treatment. There were only 4 men and up to 32 women in the sample, but the percentage of non-responders among the sexes was approximately the same (men: 10.5 %, women: 11.9 %). Early non-responders in glucocorticoid osteoporosis were significantly more represented. Previous antiresorptive therapy, especially bisphosphonates, increased the risk of a lack of response to teriparatide therapy.

Keywords: non-responders – teriparatide

Úvod

Liečba osteoporózy v súčasnosti zahŕňa lieky s antiresorpčným účinkom a lieky s osteoanabolickým efektom. Parathormón alebo jeho amino-terminálne fragmenty a analógy zabraňujú, zastavujú alebo čiastočne revertujú úbytok kostí u zvierat a ľudí v závislosti od formy aplikácie [1,2]. Teriparatid (rekombinantný ľudský paratyroidný hormón – PTH) je rekombinantná molekula zložená

z 34 aminokyseliny amino-terminálneho konca ľudského PTH. V pulznej aplikácii má osteoanabolický efekt [3].

V základnej registračnej štúdii Neera et al teriparatid znižoval relatívne riziko nových zlomenín stavcov o 65 % a nonvertebrálnych zlomenín o 53 %. V porovnaní s placebom dávky parathormónu 20 µg a 40 µg hormónu zvýšili kostnú minerálnu hustotu o 9–13 % v bedrovej chrbtici a o 3–6 % v stehennej kosti [4].

Potenciálnou nevýhodou spojenou s liečbou TPTD je zlyhanie účinku. Gallagher et al definovali dobrú odpoveď na liečbu TPTD minimálnym zvýšením hustoty kostného minerálu (BMD – Bone Mineral Density) bedrovej chrbtice od východiskovej hodnoty o 3 %. V jeho analýze liečby TPD 20 a 40 µg/deň sa potom dobrá odpoveď pohybovala od 87 do 94 % [5]. Autori však neboli schopní zistiť žiadne rozdiely v základných charakteristikách medzi pacientmi, ktorí odpovedali, a tými, ktorí odpovedali nedostatočne. Heaney et al v ďalšej štúdií zistili, že miera odpovede na TPTD môže byť variabilnejšia a do istej miery nižšia, s pozitívnou odpoveďou BMD 82,5 % v oblasti bedrovej oblasti chrbtice a 44,8 % v oblasti total femur [6].

Vzhľadom na to, že liečba TPTD je spojená s vysokými nákladmi, je popri indikačných obmedzeniach dôležité identifikovať prediktory zlyhania liečby [7].

Teriparatid na Slovensku

Teriparatid je na Slovensku registrovaný od roku 2003. Jeho účinnosť bola dokumentovaná viacerými štúdiami aj empiricky [8,9].

TPTD na Slovensku má prísne indikačné a preskripčné obmedzenia s dĺžkou podávania maximálne 18 mesiacov. Liečba u pacientov s postmenopauzálnou osteoporózou a osteoporózou u mužov je indikovaná v prípadoch, v ktorých T-skóre femoru je < -2,9 a súčasne sú prítomné aspoň 2 zlomeniny stavcov, alebo došlo k zlyhaniu doterajšej 2-ročnej anti-resorpčnej liečby, t. j. objavila sa nová

zlomenina, alebo sa zaznamenal pokles BMD femoru $\geq 6\%$. U glukokortikoidovej osteoporózy je nutná liečba prednisonom (či jeho ekvivalentom) v dávke > 5 mg po dobu > 3 mesiace a súčasne je prítomná aspoň jedna osteoporotická zlomenina, alebo T-skóre < -2,9 na chrbtici, alebo femore. Liečba je vyhradená len pre 5 osteocentier (Univerzitná nemocnica Bratislava-Ružinov, NURCH Piešťany, Fakultná nemocnica Banská Bystrica, NEDU Lúbochňa, Nemocnica Košice-Šaca). Liečba TPD je tiež prísne monitorovaná v 6-mesačných intervaloch, a pokiaľ sa zistí nedostatočný efekt, nie je liečba ďalej poisťovňou hrazená. Za dostatočnú odpoveď na liečbu po 6 mesiacoch sa považuje vzostup markera osteoformácie viacej ako 20 % a za dostatočnú odpoveď po 12 mesiacoch preukázané zastavenie poklesu BMD. V opačnom prípade sa liečba ukončuje a takýchto pacientov je možno považovať za „včasných“ nonrespondérov.

Cieľom našej štúdie bolo analyzovať výskyt včasných nonrespondérov v našom súbore pacientov a identifikovať faktory, ktoré predikujú včasnú nedostatočnú odpoveď na liečbu TPTD.

Súbor pacientov

V našej práci ide o retrospektívnu analýzu časti pacientov Osteocentra NURCH Piešťany.

Do analýzy bolo zaradených 306 pacientov, ktorým bol v rokoch 2006–2018 podávaný teriparatid v dávke 20 µg/deň s.c., z toho bolo 38 mužov a 268 žien. Indi-

Tab. 1 | Antropometrické charakteristiky súboru podľa pohlavia: priemer + SD (min–max)

	N	vek	výška	hmotnosť	BMI	T-skóre L-chrbtica	T-skóre krčok	T-skóre total	zlomeniny N
ženy	268	66 + 11 (25–89)	156 + 8 (133–172)	61 + 14 (38–116)	25 + 6 (15–47)	-2,9 + 1,4 (-5,8, +1,7)	-3,0 + 0,9 (-4,6, +0,3)	-2,7 + 0,8 (-4,8, -0,3)	2,6 + 2 (0–9)
muži	38	61 + 13 (29–83)	172 + 10 (158–183)	79 + 11 (66–100)	27 + 2 (24–31)	-2,6 + 0,9 (-3,6, -1,3)	-2,2 + 0,8 (-3,2, -1,0)	-1,9 + 1,0 (-2,8, -0,2)	1,58 + 2,2 (0–5)
spolu	306	65 + 12 (25–89)	157 + 9 (133–183)	62 + 14 (38–116)	25 + 6 (15–47)	-2,9 + 1,4 (-5,8, +1,7)	-2,9 + 0,9 (-4,6, +0,3)	-2,6 + 0,9 (-4,8, -0,2)	2,5 + 2,0 (0–9)

Tab. 2 | Antropometrické charakteristiky súboru podľa typu osteoporózy: priemer + SD (min–max)

	N	vek	výška	hmotnosť	BMI	T-skóre L-chrbtica	T-skóre krčok	T-skóre total	zlomeniny N
postmenopauzálna osteoporóza	172	60 + 10 (40–89)	168 + 9 (158–186)	73 + 13 (51–95)	26 + 5 (20–37)	-3,2 + 1,3 (-5,8, +1,6)	-3,2 + 0,7 (-4,6, -0,5)	-3,0 + 0,6 (-4,8, -1,2)	3,1 + 2,0 (0–9)
osteoporóza u mužov	16	66 + 12 (47–83)	172 + 9 (154–188)	75 + 14 (55–98)	28 + 5 (22–38)	-3,3 + 1,1 (-6,0, -2,1)	-3,0 + 0,6 (-3,9, -1,1)	-2,4 + 0,8 (-3,8, -0,4)	3,1 + 2,0 (2–7)
glukokortikoidová osteoporóza	118	60 + 12 (25–84)	161 + 10 (143–183)	70 + 19 (38–116)	27 + 7 (14–47)	-2,3 + 1,4 (-4,4, +1,7)	-2,3 + 0,9 (-3,6, 0,3)	-1,9 + 0,9 (-3,2, -0,2)	1,5 + 1,6 (0–6)

káciami boli závažná postmenopauzálna osteoporóza u žien (172 pacientok), závažná osteoporóza u mužov (16 pacientov) a glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza (118 pacientov).

Včasní nonrespondéri boli definovaní nasledovne: Nonrespondéri po 6 mesiacoch: vzostup markera osteoformácie (osteokalcin, alebo PINP – N-terminálny fragment prokolagénu typu I) < 20 %, nonrespondéri po 12 mesiacoch: pokles BMD o LSC (na našom pracovisku: L1–L4 3,06 %, total neck: 3,49 %). Analyzovali sme spoločne celú skupinu včasných nonrespondérov.

Súbor sme analyzovali podľa pohlavia, veku, indikácie liečby, vstupných parametrov fosfokalciového metabolizmu, kostnej denzity, prevalentných zlomenín a predchádzajúcej antiporotickej liečby. Analýzu podľa markerov kostného metabolizmu sme nemohli vykonať, keďže sme pracovali s údajmi od odosielajúcich lekárov s rôznymi

laboratórnymi metódami. Na analýzu kontinuálnych parametrov sme použili nepárový t-test a pre analýzu kategóriálnych parametrov χ^2 -test.

Výsledky

V **tab. 1** sú základné antropometrické charakteristiky celého súboru 306 pacientov rozdelených podľa pohlavia., v **tab. 2** je rozdelenie súboru podľa typu osteoporózy.

Terapiu TPD v plnej dĺžke 18 mesiacov ukončilo 226 pacientov. Nonrespondérov (zlepšenie BMD chrbtice <3 %) bolo 7 (3,1 %). Predčasne ukončilo liečbu 80 pacientov.

Dôvody predčasného ukončenia boli nasledovné: úmrtie 11 pacientov, intolerancia lieku 17 pacientov, odmietnutie pokračovať 7 pacientov, iné 9 pacientov, včasní nonrespondéri 36 pacientov, z toho 18 po 6 mesiacoch liečby a 18 po roku liečby.

V **tab. 3** sú základné údaje o včasných nonrespondéroch. Tvorili 11,7 % súboru pacientov, ktorí ukončili liečbu. V súbore boli len 4 muži a až 32 žien, ale percentuálne zastúpenie nonrespondérov medzi pohlaviami bolo približne rovnaké (muži 10,5 %, ženy 11,9 %). Výrazne viacej boli zastúpení včasní nonrespondéri u glukokortikoidovej osteoporózy.

V **tab. 4** je analýza prediktorov nedostatočnej odpovede podľa jednotlivých parametrov veku, výšky hmotnosti, kostnej denzity, počtu zlomenín a fosfokalciového metabolizmu a predchádzajúcej liečby. Včasní nonrespondéri mali signifikantne vyššiu hmotnosť, mali menej prevalentných zlomenín a boli častejšie liečení bisfosfonátmi. Nižší výskyt prevalentných zlomenín zrejme súvisí s vyšším zastúpením nonrespondérov v glu-

Tab. 3 | Včasní nonrespondéri

celkový počet	36 (11,7 %)
po 6 mesiacoch	18
po 12 mesiacoch	18
muži	4 (10,5 %)
ženy	32 (11,9 %)
osteoporóza u žien	18 (10,4 %)
osteoporóza u mužov	0
glukokortikoidová osteoporóza	18 (15,2 %)

Tab. 4 | Prediktory nedostatočnej odpovede

	včasní nonrespondéri (n = 36)	respondéri (n = 190)	p
vek	65 + 10 (33–88)	65 + 11 (25–87)	0,72
výška	160 + 9 (144–175)	158 + 10 (133–188)	0,21
hmotnosť	69 + 11 (43–116)	61 + 13 (38–100)	0,01
BMI	27 + 4 (18–47)	25 + 5 (15–40)	0,06
T-skóre chrbtica	-2,8 + 1,3 (-5,5, +1,7)	-3,0 + 1,3 (-6,0, +1,6)	0,48
T-skóre krčok	-2,9 + 0,6 (-4,6, -1,2)	-2,9 + 0,9 (-4,5, +0,3)	0,98
T-skóre total	-2,5 + 0,8 (-4,8, -0,2)	-2,7 + 0,9 (-4,6, -0,3)	0,27
počet zlomenín	2,0 + 1,4 (0–5)	2,8 + 2,1 (0–9)	0,05
kalcium	23 (63 %)	162 (60 %)	n.s.
vitamín D	26 (72 %)	189 (70 %)	n.s.
bisfosfonáty	19 (55 %)	68 (36 %)	0,03
denosumab	5 (13 %)	40 (15 %)	n.s.

kortikoidovej skupine, v ktorej indikácia liečby TPTD nevyžaduje nutne prítomnosť zlomeniny.

Diskusia

V dostupnej literatúre sme nenašli žiadnu štúdiu o „včasných nonrespondéroch“ pri liečbe TPTD. Všetky dostupné štúdie hodnotia výskyt nonrespondérov po ukončení štúdie, t. j. po 12–24 mesiacoch. Jednotlivé štúdie definujú nonrespondérov rôzne a pracujú s rôzne definovanými základnými súbormi, čo do počtu, ale aj závažnosti osteoporózy.

Minne et al v štúdiu EUROFORs (EUROpean study of FORSteo) analyzovali efekt ročnej liečby TPTD u pacientov s manifestnou osteoporózou, rozdelených na 3 skupiny pacientov: dovtedy neliečení (n = 204), predchádzajúca antiresorpčná liečba (prevažne bisfosfonáty/n = 240) a pacienti so zlyhaním predchádzajúcej liečby (n = 421). BMD chrbtice vzrástlo u všetkých 3 skupín (8,2 %, 7,1 %, 6,2 %), avšak BMD femoru vzrástla len u naivných (+1,8 %), u osôb s predchádzajúcou liečbou sa významne nemenila (+0,4 %, resp. -0,3 %) [10].

Elraiyah et al vykonali retrospektívnu štúdiu liečby TPTD u 494 pacientov s osteopéniou alebo osteoporózou. Za zlyhanie liečby považovali výskyt osteoporotickej zlomeniny po 6 mesiacoch liečby, alebo vzostup BMD chrbtice či femoru < 3 % po 12 mesiacoch liečby. V ich súbore 35 pacientov (7,1 %) utrpelo osteoporotickú zlomeninu 172 (34,8 %) pacientov a nedosiahlo terapeutickú odpoveď BMD > 3 %. Predchádzajúca liečba bisfosfonátmi a vitamínom D boli významnými prediktormi nedostatočnej odpovede. Nezaznamenali žiadne rozdiely medzi respondérami a nonrespondérami v antropometrických parametroch, sprievodných ochoreniach a vstupných hodnotách kostných markerov [7].

Niimi et al analyzovali výskyt nonrespondérov v súbore 354 japonských žien a mužov liečených počas 2 rokov TPTD. Indikácia liečby podliehala japonským kritériám a zahŕňala 4 rôzne kombinácie zníženej kostnej denzity, veku a počtu zlomenín. Do analýzy nebolo zaradených 277 pacientov, ktorí nedokončili 2-ročnú liečbu. Nonrespondéri boli definovaní pri vzostupe BMD chrbtice < 3 %. V tomto súbore popísali 42 (11,8 %) nonrespondérov. V skupine nonrespondérov sa vyskytlo 6 (14,2 %) klinických zlomenín oproti 17 (5,4 %) zlomeninám u respondérov. Priemerná zmena BMD chrbtice u nonrespondérov bola -0,8 %, oproti +15,1 % u respondérov, a BMD femoru u nonrespondérov bola -1,1%, oproti +4,2 % u respondérov. BMD chrbtice aj femoru boli merané v 4-mesačných intervaloch, u respondérov kontinuálne stúpala, kdežto u nonrespondérov sa prakticky nemenila. Kostné markery sPINP a uNTX stúpali u oboch skupín, aj keď u nonrespondérov niečo menej, ale nie významne. Takže sa vlastne nedá hovoriť o sku-

točných nonrespondérov! Ako prediktory zlej odpovede boli v univariačnej analýze zistené: predchádzajúca liečba bisfosfonátmi, nízky sPINP a uNTx, čo sa však v multivariačnej analýze nepotvrdilo [11].

Kim et al tiež definovali nonrespondérov ako pacientov, ktorých zlepšenie BMD L-chrbtice nedosiahlo 3 %. V súbore 78 osteoporotických pacientov liečených TPTD počas 18–24 mesiacov našli 13 (16,7 %) nonrespondérov. Nenašli žiadne významné prediktory nedostatočnej odpovede na liečbu TPTD. Hoci zistili významne vyššie hladiny BSAP po 4 mesiacoch u pacientov, ktorí neodpovedajú na TPTD, po 24 mesiacoch už neboli žiadne významné rozdiely medzi respondérami a nonrespondérami. Zvýšenie markerov vo včasných fázach liečby TPD ešte nemusí znamenať dobrú odpoveď na liečbu [12].

Premenopauzálne ženy s idiopatickou osteoporózou (IOP) majú abnormálnu kortikálnu a trabekulárnu mikroarchitektúru. Cohen et al podávali TPTD u 21 premenopauzálnych žien 18–24 mesiacov. BMD sa zvýšila v chrbtici o 10,8 %, total o 6,2 % a krčku stehennej kosti o 7,6 %. Výskyt nonrespondérov bol 4 (19 %), ktorí nereagovali vzostupom BMD, a nárast PINP a CTx bol u nich nižší ako u respondérov. Ako prediktory autori identifikovali nižšie bazálne hodnoty CTx a osteokalcínu a zvýšené hodnoty IGF [13].

Nízky výskyt nonrespondérov v našom súbore (3 %) je evidentne spôsobený preselekciami, t. j. vylúčením včasných nonrespondérov. Nemali sme síce možnosť zistiť, ako by včasní nonrespondéri reagovali na pokračovanie liečby a aký by bol výsledný efekt po uplynutí celej možnej doby liečby 18 mesiacov, ale zo štúdie Nimiho et al vyplýva, že pokračovanie liečby u týchto včasných nonrespondérov by zrejme nevedlo k dobrej odpovedi ani po 18 mesiacoch.

Negatívny efekt predchádzajúcej liečby bisfosfonátmi popísali už Ettinger et al. Porovnávali efekt liečby TPD na kostné markery po predchádzajúcej liečbe ralexifénom (RLX) a alendronátom (ALN). Liečba TPTD stimulovala kostný obrat u pacientov liečených RLX aj ALN. Predchádzajúca liečba RLX vykazovala očakávané zvýšenie BMD vyvolané TPTD porovnateľné so zvýšením u pacientov predtým neliečených. Naproti tomu predchádzajúca liečba ALN bránila najmä zvýšeniu BMD v prvých 6 mesiacoch [14].

Je možné, že predchádzajúca liečba bisfosfonátmi suprimuje kostný metabolizmus, a tým zhoršuje parametre kostných markerov počas liečby, ev. oneskoruje nástup terapeuticko-odpovede. Prakticky je teda treba upozorniť indikujúcich lekárov, ale aj pacientov na potenciálne nebezpečenstvo včasného zlyhania liečby u pacientov na predchádzajúcej liečbe bisfosfonátmi. Na druhej strane to môže byť aj potvrdenie, že osteo-

anabolická liečba by mala byť liekom prvej voľby, aby sa mohol plne využiť jej potenciál v budovaní kostnej hmoty a následná antiresorpčná liečba by takto získanú hmotu udržiavala.

Podobne ako Heaney et al aj Nimmi et al sú presvedčení, že nepresnosť merania je ďalší dôvod nedostatočnej odpovede BMD na liečbu. V ich štúdií 34 z 42 (81 %) pacientov, ktorí nereagovali na liečbu po 24 mesiacoch, vykázali $\geq 3\%$ zvýšenie LS BMD po 20 mesiacoch. To znamená, že niektorí pacienti mohli byť klasifikovaní ako nereagujúci v dôsledku nepresností merania [6,11].

TPTD môže stimulovať novotvorbu kosti na endosteálnych aj periosteálnych povrchoch, čím sa zvyšuje kortikálny priemer, čo môže byť ďalším dôvodom, ktorý vysvetľuje, prečo môže byť odpoveď BMD femoru pri liečbe TPTD nedostatočná. Predpokladá sa, že mechanizmus, ktorý je podkladom prechodného poklesu BMD femoru, môže byť spojený s periosteálnou apozíciou novosyntetizovanej, čiastočne mineralizovanej kosti, a to sa môže javiť ako strata BMD [15,16]. Z toho pohľadu môže byť monitorovanie odpovede na liečbu TPTD pomocou BMD femoru problematické.

Záver

Terapeutická odpoveď pri liečbe TPD bola v našom súbore veľmi dobrá. Výskyt nonrespondérov po 18 mesiacoch liečby bol len 3% pri 11,7 % včasných nonrespondéroch. Monitorovanie liečby po 6 a 12 mesiacoch umožňuje eliminovať včasných nonrespondérov, a tým zvýšiť efektivitu liečby. Predchádzajúca antiresorpčná liečba, hlavne bisfosfonátmi, zvyšuje riziko nedostatočnej odpovede na liečbu teriparatidom, hlavne pri glukokortikoidovej osteoporóze.

Literatúra

- Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014; 67: 246–256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.07.014>>.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14(6): 690–709. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/edrv-14-6-690>>.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 87(10): 4528–4535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020334>>.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434–1441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>>.
- Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P et al. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2006; 39(6): 1268–1275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.06.007>>.
- Heaney RP, Watson P. Variability in the measured response of bone to teriparatide. *Osteoporos Int* 2011; 22(6): 1703–1708. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1376-1>>.
- Elraiyah T, Ahmed AH, Wang Z et al. Predictors of teriparatide treatment failure in patients with low bone mass. *Bone Reports* 2016; 4: 17–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2015.11.001>>.
- Payer J, Tomková S, Jackuliak P et al. Teriparatid v liečbe ťažkej osteoporózy u starších pacientok: výsledky multicentrickej prospektívnej štúdie. *Clin Osteol* 2018; 23(3): 88–93.
- Payer J, Tomková S, Killinger Z et al. 18-mesačná liečba teriparatidom zlepšuje u pacientov s glukokortikoidmi indukovanou osteoporózou hodnoty hustoty kostného minerálu a trabekulárne kostné skóre: výsledky prospektívneho sledovania (register OSTEO.sk). *Clin Osteol* 2018; 23(4): 138–145.
- Minne H, Audran M, Maria E et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORs study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3117–3128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990802466595>>.
- Niimi R, Kono T, Nishihara TA et al. A retrospective analysis of non-response to daily teriparatide treatment. *Osteoporos Int* 2016; 27(9): 2845–2853. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3581-z>>. Erratum in Erratum to: A retrospective analysis of non-response to daily teriparatide treatment.
- Niimi R, Kono T, Nishihara A et al. Osteoporos Int 2016; 27(9): 2887–2888. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3625-4>>.
- Kim SY, Zhang M, Bockman R. Bone Mineral Density Response from Teriparatide in Patients with Osteoporosis. *HSSJ* 2017; 13(2): 171–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11420-016-9537-1>>.
- Cohen A, Stein EM, Recker RR et al. Teriparatide for Idiopathic Osteoporosis in Premenopausal Women: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 1971–1981. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1172>>.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 745–751. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040117>>.
- Lindsay R, Zhou H, Cosman F et al. Effects of a one-month treatment with PTH(1–34) on bone formation on cancellous, endocortical, and periosteal surfaces of the human ilium. *J Bone Miner Res* 2007; 22(4): 495–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070104>>.
- Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen T N et al. Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORs study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 472–481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090820>>.

Netypické případy sekundární hyperparatyreózy při onemocnění a selhání ledvin: kazuistiky

Atypical cases of secondary hyperparathyroidism in patients with kidney disease and failure: case reports

Anita Pokorná¹, Jiří Horáček², Jaroslava Vávrová³, Viktor Chrobok⁴, Petr Čelakovský⁴, Roman Šafránek^{1,5}, Miroslav Ryba⁶, Pavla Řehořková⁷, Ladislava Pavlíková³, Vladimír Palička³, Sylvie Dusilová Sulková^{1,5}

¹ Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Katedra interních oborů LF UK v Hradci Králové

⁶ Oddělení nefrologie a dialýzy, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

⁷ Endokrinologie MUDr. Řehořková s.r.o., Hradecká poliklinika III s.r.o., Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.** | sylvie.dusilova@fnhk.cz | www.fnhk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 28. 10. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 9. 12. 2019

Abstrakt

Text je zaměřen zejména na klinickou a laboratorní manifestaci sekundární hyperparatyreózy (SHPT), která provází chronické onemocnění a selhání ledvin. Na čtyřech vybraných kazuistikách dokumentujeme, že obvyklá (byť složitá a komplexní) příčina SHPT nemusí být jedinou patogenetickou podstatou. Upozorňujeme zejména na možnost záměny za hyperparatyreózu primární, na velmi důležitou roli deficitu vitamínu D v rozvoji i perzistenci SHPT a také na poměrně málo předpokládaný, avšak významný vliv samotné dialyzační procedury. Všechny kazuistiky jsou provázeny komentářem, ve kterém se věnujeme vysvětlení příčiny hyperparatyreózy, a dále i návrhu léčebného postupu.

Klíčová slova: adenom příštítných tělísek – hyperplazie – onemocnění ledvin – selhání ledvin – paratyreoidektomie – příštítné tělísko – sekundární hyperparatyreóza – vitamin D

Abstract

The text is focused on clinical and laboratory manifestations of secondary hyperparathyroidism, associated with chronic kidney disease and chronic renal failure. Presenting four our case reports, we demonstrate not only the complex and complicated „traditional“ SHPT pathogenesis associated with kidney disease, but also others involving and contributing factors and problems. First, in some patients, it may be difficult to properly recognize between primary and secondary hyperparathyroidism. Additionally, the role of vitamin D deficiency as the crucial factor in parathyroid gland stimulation is demonstrated. Also, the role of dialysis solution composition on parathyroid gland activity is described. All case reports are presented together with commentaries, which contain the pathophysiological explanation as well as the suggested therapeutic approach.

Key words: hyperparathyreosis – hyperplasia – parathyroidectomy – parathyroid adenoma – parathyroid gland – secondary kidney disease – kidney failure – vitamin D

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease) je spojeno s metabolickými změnami v důsledku snížené až chybějící vylučovací a metabolické funkce ledvin. Tyto změny jsou zprvu upravovány určitými regulačními mechanismy, které jsou zprvu účelné a užitečné (adaptivní). V pokročilých stádiích CKD a zejména při úplné ztrátě funkce ledvin (ESRD – End-Stage Renal Disease, CKD5) se však tyto původně adaptivní děje stávají maladaptivními, kontraproduktivními. Navíc, obvykle jsou již fixovány, tj. jsou ireverzibilní.

Důsledkem takovýchto maladaptivních regulací jsou „non-renální“ sekundární komplikace spojené s pokročilou renální dysfunkcí a se selháním ledvin. Typickým příkladem je sekundární hyperparatyreóza [1], resp. širší komplex kostních a minerálových změn při CKD, označovaný jako CKD-MBD (Mineral and Bone Disorder) [2,3].

Je dobře známo, že samotná hyperparatyreóza, tedy hyperfunkce i hyperplazie příštítných tělísek (PT) může být:

- primární (PHPT), s primární a plně autonomní hyperprodukcí parathormonu (PTH) obvykle na podkladě adenomu (méně často hyperplazie) obvykle jednoho příštítného tělíska [4]
- sekundární (SHPT), u níž je původní příčinou patologické nadprodukce PTH a růstu (hyperplazii) příštítných tělísek (PT) jiná nemoc, resp. jiná primární abnormalita, která sekundárně vede k vysoké koncentraci PTH v krvi při hyperfunkci PT [1,4]. Iniciální stadia SHPT jsou reverzibilní, a tedy léčebně ovlivnitelná. Pozdější fáze SHPT jsou charakterizovány nejen růstem tělísek, ale i receptorovými poruchami, které jsou v pozadí obtížné farmakologické léčby pokročilé SHPT. Původní difuzní hyperplazie se mění na hyperplazii nodulární, a ta bývá již spojena s rezistencí na léčbu. Hyperparatyreóza je pak prakticky autonomní [1,4,5,6]
- terciární (THPT) je hyperparatyreóza zcela autonomní, analogicky jako při PHPT. Této autonomii však předcházela jiná hyperparatyreóza, prakticky vždy SHPT. V nefrologii se s terciární hyperparatyreózou se setkáváme u některých pacientů po úspěšné transplantaci ledviny (TxL), při níž je původní příčina (selhání ledvin) odstraněna, avšak po níž se hyperparatyreóza (podmíněná zřejmě již hyperplazií tělísek) nejen neupraví, ale ještě dále progreduje [1,4,7,8]

Podstatou THPT je již autonomní povaha hyperplastické tkáně při SHPT, která je v histologickém obraze nodulární, ba dokonce se morfologicky blíží k adenomu. Jako terciární se může manifestovat i velmi pokročilá SHPT dialyzovaných, u nichž se tělíska stanou rezistentní na konzervativní léčbu [1,8]

„Typická“ SHPT spojená s CKD/ESRD je výsledkem dvou souběžných patogenetických drah, spojených se ztrátou

vylučovací i endokrinní funkce ledvin. Je důsledkem deficitu aktivního vitaminu D (tvořeného systémově a fyziologicky v ledvinách) a retence fosforu v organismu při ztrátě eliminační funkce ledvin [1,2,9].

Zatímco pro PHPT nebo THPT je charakteristická hyperkalcemie a hypofosfatemie, při SHPT je typická normokalcemie, případně až hypokalcemie. Avšak i při primární hyperparatyreóze, pokud chybí vitamin D, může být sérová koncentrace kalcia v normě [11].

Pokud je koncentrace kalcia v séru vysoká, jedná se buď o (nerozpoznanou) hyperparatyreózu primární, či o iatrogenní důsledek nevhodné léčby. S nadsázkou – každá normokalcemie u selhání ledvin je suspektní z hyperparatyreózy. Koncentrace PTH je obvykle výrazně vyšší, než vidáme u hyperparatyreózy primární [1,2,4].

Koncentrace fosforu je při SHPT spojené se selháním ledvin zvýšená, přitom hyperfosfatemie je při ESRD považována za vysloveně negativní [10]. Mimo jiné se významně podílí na rozvoji SHPT. Hyperfosfatemie při CKD/ESRD patologicky ovlivňuje funkci příštítných tělísek více mechanismy: (1) zvyšuje tvorbu PTH, neboť prodlužuje životnost transkriptu mRNA; tj. při dané úrovni genetického přepisu vzniká více parathormonu než při normofosfatemii [1,4]; (2) zvyšuje sekreci PTH z buněk: recentní publikace dokumentuje „vymazání“ aktivity CaR (Calcium-sensing Receptor) při hyperfosfatemii [12,13].

Víme, že močové vylučování fosforu zůstává zachováno až do pozdních stadií CKD [14,15]. Je to dáno působením tzv. fosfatoninů (FGF-23 a PTH), jejichž tvorba při klesající funkci ledvin adaptivně stoupá, a to až k velmi vysokým koncentracím. Při terminálním selhání ledvin role fosfatoninů pro eliminaci fosforu ztrácí smysl. Avšak v té době je tvorba obou fosfatoninů fixována a je ireverzibilní. Jak známo, jedním z fosfatoninů je PTH.

Samotná SHPT je maladaptivním výsledkem zprvu adaptivního zvýšení vylučování fosforu ledvinami a souběžné stimulace tvorby kalcitriolu v reziduálním renálním parenchymu. Jejím důsledkem jsou široké – samotný parathormon je prokazatelně uremickým toxinem [16].

Základní léčbou PHPT je chirurgická paratyreoidektomie. Naproti tomu základní léčba SHPT je konzervativní. V případech, že tato terapie není úspěšná, tj. tělíska jsou již částečně autonomní, volíme i u SHPT chirurgickou paratyreoidektomii. Volba operačního postupu (subtotální PTX, či totální PTX, s autotransplantací, či bez autotransplantace) není jednoduchá a vyžaduje klinickou zkušenost a velmi dobrou spolupráci mezi operačním oborem a nefrology, resp. lékaři, kteří se o pacienty se SHPT starají [17,18,19].

U většiny dialyzovaných pacientů se SHPT rozvíjí ve své „čisté“ podobě (viz výše, postupný zánik vylučovací i endokrinní funkce ledvin). U některých pacientů je však příčina SHPT kombinovaná, modifikovaná. Přinejmenším zčásti,

někdy i zcela dominantně, je způsobena i jinými okolnostmi. Rozlišení této spolupodílející se patogenetické linie je někdy obtížné, přitom je velmi důležité pro nastavení správné léčby.

V praxi jsou tyto situace sice málo častým, ale velkým problémem. Pro přiblížení tématu a problematiky těchto tzv. „netypických“ sekundárních hyperparatyreóz jsme vybrali čtyři ilustrativní případy (první tři byly prezentovány na Osteologickém kongresu, Brno 2019).

Netypická hyperparatyreóza u pacientů s onemocněním a selháním ledvin

Konzervativní léčebná strategie SHPT začíná korekcí hyperfosfatemie („phosphate first“ strategie, viz význam hyperfosfatemie), poté ovlivněním receptoru pro kalcium (preferenčně kalcimimetiky) a ovlivněním/inhibicí jaderného receptoru pro vitamin D (VDRA, resp. aktivátory receptoru pro vitamin D). Dříve byla jako „dřívější“ doporučována inhibice přílišné tvorby kalcitriolu a až poté doplnění léčby kalcimimetiky [3]. Dnes se obě cesty považují z časového uspořádání jako ekvivalentní. Jejich kombinace je nejen možná, ale i výhodná. U nejtěžších a na konzervativní terapii rezistentních případů volíme paratyreoidektomii [3,17,18,19]. V následujících kazuistikách ukazujeme mimo jiné, jak důležité je rozpoznání všech dalších přidružených patogenetických mechanismů.

SHPT spojená s deficitem vitaminu D

Známou příčinou SHPT je mimo jiné deficit vitaminu D. Je známo, že pokud organizmu chybí vitamin D, není optimálně mineralizován vytvořený osteoid [20]. Korepondujícím biochemickým nálezem je hypokalcemie spolu s vysokou koncentrací alkalické fosfatázy (ALP), resp. jejího kostního izoenzymu (b-ALP). Klinickým korelátem je metabolická osteopatie, označovaná jako osteomalacie, u dětí dokonce rachitis.

Hypokalcemie při osteomalacii (resp. jakákoliv hypokalcemie) stimuluje aktivitu příštítných tělísek, a to přímým mechanismem [21]. Při osteomalacii jsou příštítná tělíska stimulována nejen hypokalcemií, ale i samotným chyběním aktivního vitaminu D, neboť pokud chybí aktivní vitamin D (kalcitriol), vzniká nadprodukce tvorby parathormonu (vitamin D jako negativní transkripční faktor genu pro parathormon) [1,20].

Deficit vitaminu D tedy vede k osteomalacii 2 mechanismy: (1) přímo, tj. zvýšením tvorby kalcitriolu; (2) nepřímě, tj. mechanismem hypokalcemie, spojené obligatorně s chyběním vitaminu D.

Těžký deficit vitaminu D patří k možným sekundárním příčinám (spolupříčinám) SHPT, a to bez ohledu na funkční stav ledvin, při selhání ledvin je však klinická i laboratorní manifestace více nápadná.

Kazuistika 1

Muž (ročník 1959) byl v naší nefrologické ambulanci zaregistrován poprvé v dubnu 2014. Již při vstupu do ordinace byl nápadný stereotyp chůze – pomalá, v mírném předklonu a o „široké bázi“. V lékařské dokumentaci pacienta byl údaj o chronickém onemocnění ledvin a mnohačetných vředových lézích žaludku před více lety; v medikaci byl uveden Vigantol a calcium effervescens (s poznámkou „léky užívá sporadicky“). Vlastní vyšetření lékařem při návštěvě neproběhlo, protože je pacient odmítl z časových důvodů.

Laboratorní výsledky ukázaly pokročilé onemocnění ledvin, hypokalcemii, hraniční hodnoty fosfatemie, vysokou koncentrací alkalické fosfatázy; hypovitaminózu D a extrémně vysokou koncentrací PTH: S-urea 21,6 mmol/l, S-krea 418 μ mol/l, S-Ca 1,86 mmol/l, S-P 1,64 mmol/l, S-ALP 12,40 μ kat/l, S-25D 20,5 nmol/l (50–250); S-PTH 292 pmol/l (0–6 pmol/l, test 3. generace). Koncentrace PTH (1–84) byla jednoznačně mnohem vyšší, než je obvyklé při sekundární hyperparatyreóze při dané funkci ledvin.

Zahájili jsme léčbu Vigantolem a perorálně podávaným kalcielem. Pacient však nebyl k léčbě příliš kompliantní a nálezy se nelepšily. Postupně jsme zvýšili dávky, dokonce jsme vitamin D aplikovali parenterálně, včetně injekčního parikalcitolu. Sice velmi pomalu, ale přece jen se postupně snížila koncentrace ALP i PTH a hodnoty kalcemie se nalézaly v dolním referenčním rozmezí.

Nález jsme **diagnosticky** zhodnotili jako těžkou metabolickou osteopatii kombinované etiologie u pacienta se selháním ledvin, přitom hypokalcemie, hypovitaminóza D a vysoká hodnota ALP svědčí pro podíl osteomalacie, ale současně se na výsledném obraze podílí těžká hyperparatyreóza. Pravděpodobně se obě kostní patologie rozvíjely současně při deficitu vitaminu D. Hyperparatyreóza jako komplikace pokročilého onemocnění ledvin byla akcentována 2 dalšími mechanismy, působícími na tvorbu PTH (chybí aktivní vitamin D, neboť není jeho prekurzor) i na sekreci PTH (těžká sekundární hypokalcemie).

Léčba nebyla jednoduchá, mimo jiné proto, že spolupráce pacienta byla neobvykle špatná. K perorálně podávanému vápníku i suplementační léčbě Vigantolem (až 20 kapek denně) jsme přidali i aplikaci vitaminu D parenterálně (v anamnéze údaj o opakovaných atakách vředové choroby; nejistota, zda pacient užívá léky), dokonce podání vápníku (calcium gluconicum 5 ampulí/500 ml 5%G/3 hod) a parikalcitolu (10 mg/30 min) v infuzích. Po půlroční léčbě nebyly výsledky potěšující: 25D 29,2 nmol/l (referenční rozmezí 75–250 nmol/l), koncentrace PTH(1–84) 191 pmol/l (referenční rozmezí 0,5–6,2 pmol/l). Pacient následně zahájil dialyzační léčbu. Příštítná tělíska nebyla ultrasonograficky (USG) detekována. Bylo zřejmé, že hlavním problémem zůstává těžká hypovitaminóza D.

Po 2 letech byla pacientovi provedena úspěšná transplantace ledviny (TxL). S odstupem 7 měsíců po TxL byly laboratorní nálezy následující: S-25D 51 nmol/l (při trvalém podávání přípravku Vigantol, nyní 20 kapek/týden), 1,25D 152 pmol/l, S-PTH(1–84) 17,5 pmol/l, S-Ca 2,5 mmol/l, S-P 0,49 mmol/l, S-kreatinin 100 μmol/l a S-ALP 3,2 μkat/l. Fyzicky i psychicky se pacient cítí a i nadále cítí výborně. Je patrná úprava deficitu vitamínu D. Naměřenou koncentraci 1,25D hodnotíme jako dobře fungující aktivitu 1-alfa-hydroxylázy při normální renální funkci a zřejmě i při perzistující hyperparatyreóze. Jako problém vnímáme hypofosfatemii, která vypovídá o tom, že je stále přítomna aktivita fosfatoninů. Koncentraci FGF-23 jsme neměřili, koncentrace PTH(1–84) je jednoznačně mnohem nižší, avšak stále v hodnotách, které potvrzují hyperparatyreózu. Sérová koncentrace kalcia 2,5 mmol/l je výslednicí úpravy hladin vitamínu D spolu s efektem příštítných tělísek. Alkalická fosfatáza, byť je s poklesem, stále není v referenčním rozmezí.

Pacienta jsme rok po TxL odeslali na kontrolní USG-vyšetření příštítných tělísek, při němž bylo zjištěno zvětšené pravé dolní a levé dolní PT. Endokrinolog nález uzavřel takto: na hyperparatyreóze se může podílet přece jenom nižší funkce štěpu stejně jako deficit vitamínu D; *vero simile* půjde o terciární hyperparatyreózu (klonální proliferaci vzniklou chronickou stimulací před TxL). V transplantáční poradně jsme doplnili klinický stav – oproti původnímu obrazu (před 5 lety) je jasné klinické i laboratorní zlepšení. Svalová síla i chůze jsou významně zlepšeny, bolesti kostí vymizely. Densitometrie ukázala osteoporózu v oblasti kyčle, T-skóre minus 2,5 však je v čase stabilní. Zvolili jsme nadále konzervativní léčbu (pokračuje suplementace Vigantolem), s operačním řešením až dle vývoje v čase. Do terapie jsme doporučili mléčné výrobky pro zlepšení nutrice a dodání fosforu.

Tělíska byla ultrasonograficky detekována až v posttransplantačním období, a to při významně nižší koncentraci PTH než v předchozích letech nefrologické dispenzarizace a dialyzační léčby. V souladu s endokrinologickým závěrem se domníváme, že jde o morfologický korelát dřívější dlouhodobé chronické stimulace nejen sekrece a tvorby PTH, ale i buněčné proliferace. Dosud však nevíme, zda přetrvávající deficit vitamínu D byl v souvislosti s námi konstatovanou nespouprací pacienta nebo zda nebyl důvod jiný (např. gastrointestinální obtíže).

Sekundární nebo primární hyperparatyreóza?

Pokud je zjištěna hyperparatyreóza u pacientů s mírně či středně sníženou funkcí ledvin, je často považována za sekundární. Laboratorně nebývá jasná hyperkalcemie (avšak aktivita 1-alfa-hydroxylázy bývá již snížená) a není ani přítomna „typická“ hypofosfatemie. Tito paci-

enti pak při progresi CKD až do ESRD obvykle „získají“ i typickou hyperparatyreózu sekundární (SHPT nasedající na PHPT) [1,4,22].

Rozlišení, o jaký typ hyperparatyreózy se vlastně jedná, může být v praxi problematické. Úvaha, že při SHPT mají být zvětšena všechna příštítná tělíska, je sice teoreticky správná, ale ani ty nejtěžší případy SHPT nemusí mít průkazný nález při vyšetření USG nebo jinou zobrazovací metodou. Tímto směrem je zaměřena 2. prezentovaná kazuistika. Ukazuje, že původně primární hyperparatyreóza může imitovat dokonce hyperparatyreózu terciární.

Kazuistika 2

Muž ve věku 27 let bez předchozí dispenzarizace v nefrologické ambulanci („pacient z ulice“), zahájil v červnu 2017 ve spádovém hemodialyzačním středisku pravidelné hemodialyzační léčení pro terminální selhání ledvin na podkladě Alportova syndromu (genetická verifikace 11/2009 – nález chybně COL4A5 z kožní biopsie).

V listopadu 2017 byl zařazen na čekací listinu (waiting list) pro transplantaci ledviny. Z lékařské zprávy, se kterou přichází k předtransplantačnímu vyšetření, uvádíme: v diagnóza v souhrnu uvedena *vero simile* terciární hyperparatyreóza se sklonem k hyperkalcemii při léčbě VDRA (aktivátory receptoru pro vitamin D) a dále sekundární hyperfosfatemie. Byl léčen vazači fosfátů v zažívacím traktu (nekovový vazač na bázi pryskyřice – přípravek Renvela) a Vigantolem (suplementační malé dávky vitamínu D). Dříve užíval i parikalcitol (tzv. selektivní inhibitor VDR v příštítných tělískách – přípravek Zemplar).

V lednu 2018, tj. ještě před transplantací ledviny, byla indikována a provedena chirurgická paratyreoidektomie (PTX). Při operaci byla hledána, nalezena a odstraněna všechna 4 příštítná tělíska. Polovina levého dolního tělíska byla implantována do snopců kývače. Operační výkon lze tedy označit jako totální PTX s autotransplantací.

Odstraněná příštítná tělíska v počtu 3 byla malá a měla normální vzhled i normální histologický obraz, 4. tělísko bylo patologicky změněno, histologický nález připouštěl adenom nebo nodulární hyperplazii. Adenom příštítného tělíska je kompatibilní s PHPT, nodulární hyperplazie obvykle s velmi pokročilou SHPT (v méně pokročilých případech je hyperplazie PT difuzní). Analogický nález adenomu může být kompatibilní i u THPT. Pokud by však pacient měl mít terciární hyperparatyreózu, musel by projít obdobím hyperparatyreózy sekundární. Těžko si představit, že při SHPT by bylo poškozeno pouze 1 tělísko (patogenetické mechanismy jsou zde systémové, tj. působí na všechna tělíska). Vzhledem k tomu, že 3 tělíska byla histologicky normální a že diagnóza THPT byla klinickou úvahou vyloučena, jedná se jednoznačně o PHPT.

V září 2019 byla provedena úspěšná transplantace kadaverózní ledviny, funkce štěpu však nikdy nebyla „excelentní“. **Laboratorní hodnoty** měsíc po transplantaci byly následující: S-krea 235 $\mu\text{mol/l}$, PTH(1–84) 1,7 pmol/l , Ca 2,1 mmol/l , P 0,8 mmol/l , 25D 51,2 nmol/l , 1,25D < 12 pmol/l ; tj. pacient měl laboratorní známky hypoparatyreózy, hypovitaminózy D a (asymptomatická) hypokalcemie. Prakticky „nulová“ hodnota kalcitriolu zřejmě souvisela s chybějící stimulací renální 1-alfa-hydroxylázy parathormonem a jen s omezenou funkcí štěpu. Do terapie byl vřazen Vigantol v dávce 10 000 IU týdně.

Kontrolní laboratorní vyšetření po 9 měsících ukázala stacionární renální funkci (S-kreatinin 226 $\mu\text{mol/l}$), očekávanou perzistující hypoparatyreózu (PTH: 1–84; 2,2 pmol/l), normokalcemii (Ca 2,37 mmol/l) a hyperfosfatemii (P 1,8 mmol/l). Hladina vitamínu D se v odpovědi na suplementaci Vigantolem zvýšila, resp. normalizovala (25D 88,8 nmol/l). Koncentrace kalcitriolu v krvi se překvapivě zvýšila (1,25D 53,2 pmol/l). Toto zvýšení hladiny aktivního metabolitu D i přes přetrvávající hypoparatyreózu i omezenou funkci štěpu jsme si vysvětlili zlepšenou (zvýšenou) dostupností „zásobního“ vitamínu D, tj. již „dostatečnou“ nabídkou pro renální hydroxylaci substrátu pro tvorbu kalcitriolu (1,25D). Tuto naši zkušenost lze zobecnit: úspěšná transplantace vytváří podmínky pro obnovu renální tvorby 1,25D; avšak pouze tehdy, je-li „normální“ stav zásob vitamínu D v organismu.

Pacient má nadále (iatrogenní) hypoparatyreózu. Kalcemii korigujeme spolu s fosfatemii, kombinovaným přípravkem s obsahem kalcia i magnezia, určeným původně k vyvážení fosfátů v zažívacím traktu (přípravek Osvaren).

Popsaná iatrogenní hypotyreóza jistě nebyla cílem chirurgického řešení, naopak. Při PTX byla cíleně implantována tkáň příštítného tělíska zpět, a to do snopců kývače (autotransplantace). Tato tkáň však ztratila viabilitu, proto nastala hypoparatyreóza. Je otázkou, jaký by byl další vývoj, pokud by si tkáň tělíska vitalitu zachovala.

Diagnostický souhrn jsme následně aktualizovali takto: (1) primární hyperparatyreóza; (2) totální PTX s autotransplantací do snopců kývače vlevo 2018, implantovaná tkáň nefunkční; (3) hypoparatyreóza 2019.

Stav považujeme za trvalou kontraindikaci bisfosfonátů i podávání aktivního (!) vitamínu D. Do dlouhodobé terapie jsme doporučili Vigantol. V úpravě hypokalcemie i hyperfosfatemie se osvědčil Osvaren. Pacient je na této terapii ve velmi dobrém klinickém stavu, volně pohyblivý, bolesti skeletu neudává, nedošlo k žádné fraktuře, funkce štěpu je stacionární, koncentrace kalcia a fosforu v séru jsou v referenčním rozmezí.

Proč tak vysoká koncentrace PTH? – Vliv dialyzačního roztoku

Při SHPT jsou sérové koncentrace PTH velmi dynamické. Aktuální koncentrace je vždy podmíněna výsledkem 3 mechanismů: (1) právě probíhající sekrecí (okamžitá odpověď na aktuální změnu koncentrace ionizovaného kalcia v krvi; tj. akutními změnami aktivace CaR; trvá sekundy až minuty); (2) probíhající tvorbou PTH. Tu determinuje rychlost přepisu genové informace (v závislosti na aktivaci VDR) a také „životnost“ genového transkriptu (prodlužuje ji hypokalcemie a zejména hyperfosfatemie). Vlastní molekula PTH je vytvořena nejdříve za několik hodin; (3) samotnou velikostí tělíska (hyperplazií). Odpověď na podnět o určité intenzitě je totiž tím větší, čím větší masa tkáně je stimulována. Terapeutické zásahy jsou cíleny do všech 3 výše uvedených úrovní.

Při selhání ledvin je zachován známý inverzní „sigmoidální“ fyziologický vztah mezi koncentrací ionizovaného kalcia (osa x) a koncentrací PTH (osa y); jedinou změnou, avšak velmi důležitou, je „posun křivky doprava“. Proto při selhání ledvin vidíme často souběžně normokalcemii a vysoké koncentrace PTH: pro akutní snížení koncentrace PTH při selhání ledvin musí být koncentrace ionizovaného kalcia (významně) vyšší, než u non-CKD osob. Toto pravidlo stojí v pozadí vývoje kalcimimetik; zatímco vývoj aktivních metabolitů vitamínu D je odpovědí na pozitek, že tvorba PTH je závislá na aktivaci VDR.

Koncentrace (difuzibilního) kalcia v roztoku rozhoduje, zda kalciová bilance během hemodialýzy/hemodiafiltrace bude pozitivní, neutrální nebo negativní. Tato skutečnost je v nefrologii dobře známa a respektována. Neutrální z hlediska kalciové bilance jsou roztoky s koncentrací kalcia v rozmezí mezi 1,25 až 1,50 mmol/l (roztoky s koncentrací 1,37 mmol/l nejsou u nás k dispozici) [23].

Charakteristiku transferu kalcia přes membránu ovlivňují i jiné komponenty dialyzačního roztoku. Ukážeme situaci, při níž složení dialyzačního roztoku významně ovlivnilo nejen hodnotu PTH, ale i vývoj hyperfunkce příštítných tělísek.

Současné dialyzační roztoky jsou výhradně „bikarbonátové“. Pro stabilizaci volných iontů je přidávána ve velmi malé koncentraci buď kyselina octová (roztoky označujeme jako BIK, obsahují „acetát“), nebo nově kyselina citrónová (roztoky BIC, obsahují „citrát“). Účelem BIC-roztoků je vyvážáním kalcia omezit koagulaci v mimotělním okruhu [24,25].

Při BIK-roztocích nenastává žádná vazba vápníku na jinou komponentu roztoku. Avšak, při BIC-roztocích vzniká přestupem acetátu do krve kalcium-citrátový komplex. Současně se logicky mírně sníží koncentrace volné kalciové frakce v krvi. Komplexy kalcium-citrátu jsou dialyzabilní. Jejich formace je však přechodná, citrát se dobře meta-

bolizuje v játrech a kalcium z původního komplexu je opět v krvi ve volné formě.

I kdyby byla vznikem kalcium-citrátu koncentrace ionizovaného vápníku snížena v krvi jen o 1 %, již to stačí k aktuálnímu a rychlému vzestupu sérové koncentrace PTH! Vzestup PTH je podmíněn sekrecí z buněk stimulací CaR [1,21]. Protože kalcium-citrátové komplexy vznikají v průběhu celé dialyzační procedury, je i na konci dialýzy (postdialyzačně) zvýšena koncentrace PTH. Míra tohoto zvýšení se u různých pacientů liší [25]. Pokud je cestou CaR sekrece PTH stimulována opakovaně, je intracelulárními signálními mechanismy stimulována proliferace příštítných tělísek, rozvíjí se hyperplazie [21]. Zkušenosti s ovlivněním PTH při BIC roztocích jsou však dosud malé, dokumentuje je následující zvolená kazuistika.

Kazuistika 3

Dialyzační roztok a funkce příštítných tělísek

Muž ve věku 43 let v pravidelném hemodialyzačním programu, je vyšetřován pro hyperparatyreózu (iPTH opakovaně až 100 pmol/l). Koncentrace celkového Ca v séru je 1,8 mmol/l, P 2,68 mmol/l. On-line hemodiafiltrace probíhá 3krát týdně dialyzačním a substitučním roztokem BIC s koncentrací difuzibilního Ca 1,25 mmol/l. V chronické medikaci je zaveden nekalciový vazač fosforu v zažívacím traktu plus parikalцитol plus etelkalcetid (parenterální kalcimimetikum). Pacient je vyšetřován pro hyperparatyreózu.

Laboratorní hodnoty jsou PTH (1–84) 71,1–90 pmol/l, S-Ca 2,45 mmol/l, S-P 2,37 mmol/l, kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP) 36,3 (zvýšená hodnota), 25D 17,1 nmol/l, 1,25D < 12 pmol/l. Sérové koncentrace P1NP i CRLB byly extrémní (P1NP > 2 400, CRLB > 6 000) – obojí je kompatibilní s diagnózou těžké hyperparatyreózy.

Nález jsme vyhodnotili jako těžkou zřejmě sekundární hyperparatyreózu, která by mohla být dále zhoršována hypokalcemií a hyperfosfatemii, ale i deficitem vitamínu D. Hypokalcemie je kompatibilní se zjištěným těžkým deficitem vitamínu D a spolu se zvýšenou kostní alkalickou fosfatázou opět ukazuje i na podíl pravděpodobné osteomalacie. Role deficitu vitamínu D při rozvoji hyperparatyreózy, včetně SHPT, byla opakovaně popsána [5,20,26,27].

Extrémně vysoká koncentrace PTH ukazuje extrémní sekreci, danou stimulací CaR při hypokalcemii. Příčina hypokalcemie je v tomto případě kombinovaná. Způsobuje ji (1) přípravek etelkalcetid (intravenózní kalcimimetikum, etelkalcetide) [28] aplikovaný pro snížení PTH (tuto terapii jsme ukončili, resp. přerušili); (2) zvolený dialyzační roztok (BIC, s koncentrací difuzibilního kalcia 1,25 mmol/l) [23,25].

Při **USG**-vyšetření se zobrazila všechna 4 příštítná tělíska; jejich kalkulovaný objem byl 1,3 ml; 1 ml; 0,3 ml a 0,2 ml, což ukazuje, že stimulace příštítných tělísek byla dlouhodobá. Doplňující **scintigrafické** vyšetření zaměřené na příštítná tělíska ukázalo: (1) 2 zřejmá ložiska zvýšené akumulace a zpomaleného vyplavování ^{99m}Tc-MIBI při dolním pólu obou laloků štítnice – obraz hyperplastických příštítných tělísek nebo adenomů; (2) pouze na SPECT patrná ložiska mírné akumulace MIBI za dorzálním okrajem pravého laloku štítné žlázy odpovídající měkkotkáňovému ložisku pravděpodobně drobnější PT; (3) ložisko akumulace MIBI v oblasti horního pólu levého laloku štítné žlázy, v diferenciální diagnóze příštítné tělíska nebo studený uzel štítné žlázy.

Jak jsme **léčebně** postupovali? Vzhledem k iniciální hypokalcemii jsme ihned přerušili (nikoliv ukončili) léčbu parenterálním kalcimimetikem; do terapie jsme doplnili Vigantol; změnili jsme dialyzační roztok BIC s Ca 1,25 mmol/l na roztok BIK s Ca 1,50 mmol/l [25]. Též jsme zvažovali indikaci k PTX a nakonec jsme ji doporučili, neboť nejméně 2 tělíska (obě dolní, pravé i levé) mají v USG-nálezu již takový objem, který nedává jistotu úspěchu konzervativní terapie. Pacienta jsme podrobně informovali, avšak nesouhlasil.

Kazuistika 4

Primární nebo sekundární hyperparatyreóza? Obě!

Doplňujeme ještě kazuistiku primární hyperparatyreózy původně s hyperkalcemií, která se v čase „upravila“ do normokalcemie, avšak v dalším průběhu byla překvapivě spojena s hypokalcemií, při které se objevila nasedající hyperparatyreóza sekundární. Případ jsme sice před lety již publikovali [29], nyní ale doplňujeme další podrobnosti a navazující vývoj onemocnění v čase.

Do nefrologické ambulance se na začátku roku 2009 dostavila žena ve věku 84 let. Byla sem odeslána pro sníženou funkci ledvin (S-kreatinin kolem 250 μmol/l). Pacientka se dostavila v doprovodu dcery, která ji přivezla na invalidním křesle. Stěžovala si na dlouhodobé bolesti nohou, bolesti zad, ramen, páteře a kyčlí. Dlouhodobě užívala analgetika včetně přípravků ze skupiny NSAID. Ještě před několika týdny byla samostatně pohyblivá o jedné francouzské holi, v době návštěvy není schopna sama vstát ze židle. Pacientka nemá známky uroinfektu, neprodělala nikdy ledvinovou koliku, neměla nikdy viditelně červenou moč. Nefrologická rodinná i osobní anamnéza byla němá.

V anamnéze je fraktura dolní končetiny v roce 1943 a fraktura humeru v roce 2003. V letech 1979, 1980 a 1983 byla konzervativně léčena pro recidivující duodenální vřed. V roce 1998 podstoupila totální endoprotézu levého kyčelního kloubu pro koxartrózu, v roce 2000 pak kloubu

pravého. Rentgenologicky byly zjištěny degenerativní změny páteře a kompresivní fraktury některých Th a L obratlů. Od roku 2002 je dispenzarizována pro osteoporózu a léčena bisfosfonáty (Fosamax 70 mg per os 1krát týdně, od konce roku 1krát za 14 dní). DXA nálezy hodnoceny „jen“ pro oblast páteře (v roce 2002 T-skóre -2,5; v čase se stabilizací, resp. „zlepšením“).

Souběžně je řadu let dispenzarizována pro primární hyperparatyreózu s hyperkalcemií (S-Ca 2,8 mmol/l). Důsledků primární hyperparatyreózy na skelet jsou očekávatelné [32]. V roce 2006 bylo ultrasonograficky detekováno suspektní příštítné tělísko, ale PTX nebyla indikována. DXA vyšetření pro oblast předloktí ukázalo již v roce 2002 T-skóre -5,4; v čase bez zlepšení). Při terapii bisfosfonáty se postupně kalcemie normalizovala. Pro obavu z opětné hyperkalcemie nikdy nebyl do terapie vřazen vitamin D.

V dodané dokumentaci byly uvedeny tyto **laboratorní hodnoty**: S-Ca 2,04 mmol/l, S-P 1,42 mmol/l, S-krea 240 μmol/l, S-ALP 9,08 μkat/l, kostní ALP 4,85 μkat/l a koncentrace iPTH 236 pmol/l. Vyšetření v nefrologické ambulanci ukázalo prakticky tytéž výsledky: S-Ca 2,18 mmol/l, S-P 1,61 mmol/l, urea 23,5 mmol/l, S-kreatinin 287 μmol/l, S-ALP 9,20 μkat/l. Původní primární hyperparatyreóza byla provázena hypokalcemií a pravděpodobně i osteomalácií z (předpokládaného) nedostatku vitaminu D. Podávání přípravku Bonviva bylo přerušeno. Byl ordinován Vigantol a kalcium per os. Pacientka byla přijata k hospitalizaci s cílem upravit metabolismus vápníku a vitaminu D, obnovit hybnost a vyřešit osteoporózu, a samozřejmě i vyšetřit příčinu poškození funkce ledvin.

Poměrně složitě jsme diskutovali povahu dosavadní hyperparatyreózy. Primární hyperparatyreóza byla sice známa v předchorobí, avšak aktuální hypokalcemie diagnózu PHPT těm, kteří neznali podrobně anamnézu, zpochybňovala. Zejména ve vztahu k poruše funkce ledvin byla spíše zvažována hyperparatyreóza sekundární.

Ani extrémní koncentrace PTH v séru, ani ultrasonografický nálezy potvrzující přítomnost 1 příštítného tělíska nebyly postačující pro indikaci PTX. Důvodem byla právě ona těžká hypokalcemie. Ta by se po PTX jistě dále prohloubila a mohla by být až život ohrožující. Dalším důvodem byla těžká hypovitaminóza D, která by riziko symptomatické hypokalcemie po případné PTX ještě prohloubila. A konečně jsme chtěli předejít i tzv. syndromu hladové kosti [30].

Pacientka byla hydratována a živena. Kalcium bylo hrázeno v infuzích i perorálně. Do terapie byl vřazen nativní vitamin D (pro úpravu deficitu, 25D v krvi 25 nmol/l) spolu s kalcitriolem (přímá suprese VDR), tj. byla zavedena „duální“ terapie vitaminem D. Zkušenosti s touto terapií jsme později publikovali [30].

Zobrazovacími metodami byl prokázán tumor ledviny. Operační řešení do budoucna pacientka odmítla. Jako primární renální diagnózu jsme stanovili chronickou tubulointersticiální nefritidu. Nebyla zjištěna žádná nefrolitiáza ani nefrokalcinóza.

Po 2 týdnech hospitalizace byla pacientka samostatně mobilní, normokalcemická, s poklesem koncentrace ALP o polovinu, s koncentrací iPTH sníženou na 160 pmol/l. Měsíc po přijetí proběhla nekomplikovaná chirurgická PTX s odstraněním tělíska o velikosti 18 mm, histologicky se jednalo o adenom. Koncentrace iPTH časně po operaci byla 2 pmol/l, i když ostatní příštítná tělíska byla ponechána in situ. Pooperační hypokalcemie dlouhodobě přetrvávala i přes ordinovanou suplementaci Ca (2 gramy prvkového kalcia denně) a vitaminu D. Při kontrole po 2 měsících od operace vzrostla koncentrace iPTH na hodnotu 16 pmol/l, renální funkce byla nadále snížená, avšak stacionární. V tomto okamžiku se již jednalo jednoznačně o SHPT, při níž tělíska byla stimulována setrvale hraničně nižší kalcemií a hlavně deficitem vitaminu D.

K dalším kontrolám do nefrologické ambulance se dostavila až po 5 letech. Koncentrace kreatininu v séru byly v predialyzačních hodnotách, hypokalcemie a s hyperparatyreózou (hodnota PTH, stanovena již metodou 3 generace, byla 35 mmol/l). Analogické koncentrace kalcia i PTH v krvi byly opakovaně zaznamenány v dokumentaci již od operace. Pacientka zemřela po 5 letech od PTX v 89 letech na infekční komplikace.

V literatuře jsme dosud nenašli žádnou informaci o souběhu hypokalcemie a primární hyperparatyreózy (která pak pochopitelně vedla k nasedající hyperparatyreóze sekundární). Příčinou trvající hypokalcemie i při extrémních hodnotách iPTH (jistě > 250 pmol/l) byla zřejmě kombinace těžkého deficitu vitaminu D (viz vysoká alkalická fosfatáza a viz zejména laboratorně doložená nízká hodnota 25D) a dlouhodobá léčba bisfosfonátem, která mohla zablokovat osteoresorpci, resp. kostní obrat. Vzhledem k doložené novotvorbě kosti (vysoká alkalická fosfatáza) s trvající hypokalcemií je třeba zvažovat i již dříve diagnostikovanou těžkou osteoporózu, při níž kost již zřejmě nebyla schopna „vydat“ kalcium do cirkulace. Nasedající (sekundární) hyperparatyreóza po odstranění adenomu příštítného tělíska jako příčiny PHPT byla v tomto případě jistě též kombinací více faktorů – trvající „hladová kost“ (pro trvalý nedostatek vápníku a vitaminu D) a také zřejmě snížené funkce ledvin [4,5,22,26,27].

Závěr

Popsané kazuistiky přesvědčivě dokumentují závažnost a různorodost patologie, patofyziologie a patobiologie příštítných tělísek. Rovněž dokumentují nezbytnost a nutnost vzájemné mezioborové spolupráce v této tak různorodé a komplikované problematice. Hyperpa-

ratyreóza při onemocnění ledvin je častá, a jak ukazují naše kazuistiky, nemusí být spojena výhradně s poruchou renální funkce. Naopak je jednoznačně spojena s dalšími orgánovými a metabolickými komplikacemi, včetně osteoporózy [3,4]. I z tohoto důvodu je téma „renální“ sekundární hyperparatyreózy nejen nefrologické. Zejména ve složitých případech je multioborová spolupráce velmi důležitá [35].

Podpořeno programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/14.

Literatura

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913–921. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06040710>.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. CKD-MBD: Definition, Evaluation, and Classification of Renal Osteodystrophy: A Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945–1953. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>.
- KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011); 7(1): 1–59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374(9684): 145–168. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9>.
- R Nuti, Merlotti D, Gennari L et al. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2001; 34(7 Suppl): 45–49.
- Messa P, Alfiery CM. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Horm Res* 2019; 51: 91–108. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000491041>.
- Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 64–68. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>.
- Duan K, Gomez-Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* 2015; 68(10): 771–787. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>.
- Goviale MC, Bellavia M, Damiano G et al. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2012; 17(3): 111–119.
- Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>.
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3001–3005. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2802>.
- Centeno PP, Hergger A, Mun HC et al. Phosphate Acts Directly on the Calcium-Sensing Receptor to Stimulate Parathyroid Hormone Secretion. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4693. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>.
- Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>.
- Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R et al. The Regulation of Renal Phosphate Transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(2): 77–84. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2011.01.005>.
- Levi M, Gratten E, Forster IC et al. Mechanisms of Phosphate Transport. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(8): 482–500. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0159-y>.
- Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid Hormone, a Uremic Toxin. *Semin Dial* 2009; 22(4): 363–368. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00581.x>.
- Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 952–961. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10390917>.
- Li C, Liang LV, Wang H et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2017; 39(1): 678–687. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2017.1363779>.
- Wetmore JB. Parathyroidectomy: complex decisions about a complex procedure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(7): 1133–1135. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04950516>.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr070553>.
- Rodriguez M. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(2): F253–F264. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2004>.
- Martinez Cordellat I. Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease? *Rheumatol Clin* 2012; 8(5): 287–291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.001>.
- van der Sande FM, Ter Meulen JAK, Kotanko P et al. Dialysate Calcium Levels: Do They Matter? *Hemodialysis Int* 2019; 47(1–3):230–235. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000494584>.
- Kuragano T, Furuta M, Yahiro M et al. Acetate free citrate-containing dialysate increase intact-PTH and BAP levels in the patients with low intact-PTH. *BMC Nephrology* 2013; 14:18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-18>.
- Šafránek R, Moučka P, Vávrová J et al. Changes of Serum Calcium, Magnesium and Parathyroid Hormone Induced by Hemodialysis With Citrate-Enriched Dialysis Solution. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40(1): 13–21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000368478>.
- Carsote M, Paduraru DN, Nica AE et al. Parathyroidectomy: is vitamin D a player for a good outcome? *J Med Life* 2016; 9(4): 348–352.
- Redman C, Bodenner D, Brendan N et al. Role of Vitamin D Deficiency in Continued Hyperparathyroidism Following Parathyroidectomy. *Head Neck* 2009; 31(9): 1164–1167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21082>.
- Russo D, Tripepi R, Fabio Malberti F et al. Etelcalcetide in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. Multicenter Study in “Real Life”. *J Clin Med* 2019; 8(7): 1066. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8071066>.
- Dusilová Sulková S, Horacek J, Zivny P et al. Primary hyperparathyroidism associated with hypocalcemia in a patient presenting with kidney disease. *Int Nephrol Urol* 2010; 42(3): 835–839. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-010-9743-6>.
- Jain N, Reilly RF. Hungry Bone Syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(4): 250–255. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000327>.
- Dusilová Sulková S, Šafránek R, Vávrová J et al. Low-dose Cholecalciferol Supplementation and Dual Vitamin D Therapy in Haemodialysis Patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(1): 169–176. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-014-0842-7>.
- Khan A, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Impact on Bone. *CMAJ* 2000; 163(2): 184–187.
- Treiber G, Marchal F, Nobecourt E. After Parathyroidectomy: Difficult Short-Term Medical Management in Patients With End-Stage Renal Disease? *Hemodial Int* 2018; 22(3): 419–420. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12670>.
- Yalla N, Bobba G, Guo G et al. Parathyroid hormone reference ranges in healthy individuals classified by vitamin D status. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(11): 1353–1360. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01075-w>.
- Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporosis Int* 2019; 17(5): 333–342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-019-00533-x>.

Redakční rada | Redakčná rada

Vedoucí odborný redaktor (předseda redakční rady) | Vedúci odborný redaktor (predseda redakčnej rady)

prof. MUDr. **Juraj Payer**, PhD., MPH, FRCP (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

prof. MUDr. **Vladimír Palička**, CSc., dr.h.c. (Osteocentrum Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové, Česká republika)

Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

doc. MUDr. **Zdenko Killinger**, PhD. (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)
MUDr. **Jan Rosa** (Affidea Praha s.r.o., Praha, Česká republika)

Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady

prof. MUDr. **Pavel Horák**, CSc. (Olomouc, Česká republika)
doc. MUDr. **Peter Jackuliak**, PhD., MPH (Bratislava, Slovensko)
MUDr. **Petr Kasalický**, CSc. (Praha, Česká republika)
prof. **Tomaz Kocjan**, MD, PhD. (Ljubljana, Slovinsko)
doc. MUDr. **Martin Kužma**, PhD. (Bratislava, Slovensko)
prof. PharmDr. **Ján Kyselovič**, CSc. (Bratislava, Slovensko)
prof. **Peter Lakatos**, MD, PhD. (Budapest, Maďarsko)
prof. **Roman S. Lorencz**, MD, PhD. (Warszawa, Polsko)

MUDr. **Pavol Masaryk**, CSc. (Piešťany, Slovensko)
MUDr. **Richard Pikner**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)
prof. **Heinrich Resch**, MD (Wien, Rakousko)
MUDr. **Soňa Tomková**, PhD. (Košice, Slovensko)
MUDr. **Peter Vaňuga**, PhD. (Lubochňa, Slovensko)
doc. MUDr. **Václav Vyskočil**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)
doc. MUDr. **Vít Zikán**, Ph.D. (Praha, Česká republika)

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2020

Clinical Osteology, časopis pro otázky diagnostiky a léčby metabolických onemocnění skeletu | časopis pre otázky diagnostiky a liečby metabolických ochorení skeletu.

Časopis Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP a Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí, o.z., Slovenskej lekárskej spoločnosti.

Časopis Clinical Osteology je kontinuálním pokračováním časopisu Osteologický bulletin vydávaného společností Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017 | **Časopis Clinical Osteology je kontinuálnym pokračovaním časopisu Osteologický bulletin** vydávaného spoločnosťou Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017.

Periodicita: vychází 4krát ročně | vychádza 4-krát ročne | **Registrační značka** | Registračná značka MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1326 (online) | **Vydavatel** | Vydavateľ: Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Vedoucí** | Vedúci **odborný redaktor:** prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovědný** | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Grafické a redakční zpracování** | redakčné spracovanie: Facta Medica, s.r.o. | **Publikační** | **Publikačné jazyky:** anglický | český | slovenský | **Citační zkratka** | Citačná skratka: **Clin Osteol**

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 30. 6. 2020 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

Časopis je indexovaný v:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca** | **Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice**

Editorial Board

Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

Juraj Payer, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

Deputy Editor-in-Chief

Vladimír Palička, MD, CSc, dr.h.c., Prof. (Faculty of Medicine, Hradec Králové, Charles University, Czech Republic)

Executive Editorial Board

Zdenko Killinger, MD, PhD, Assoc. Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

Jan Rosa, MD (Affidea Praha Ltd, Prague, Czech Republic)

Members of the Editorial Board

Pavel Horák, MD, CSc, Prof. (Olomouc, Czech Republic)
Peter Jackuliak, MD, PhD, MPH, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)
Petr Kasalický, MD, CSc (Prague, Czech Republic)
Tomaz Kocjan, MD, PhD, Prof. (Ljubljana, Slovenia)
Martin Kužma, MD, PhD, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)
Ján Kyselovič, PharmDr, CSc, Prof. (Bratislava, Slovakia)
Peter Lakatos, MD, PhD, Prof. (Budapest, Hungary)
Roman S. Lorencz, MD, PhD, Prof. (Warsaw, Poland)

Pavol Masaryk, MD, CSc (Piešťany, Slovakia)
Richard Pikner, MD, PhD (Pilsen, Czech Republic)
Heinrich Resch, MD, Prof. (Vienna, Austria)
Soňa Tomková, MD, PhD (Košice, Slovakia)
Peter Vaňuga, MD, PhD (Lubochňa, Slovakia)
Václav Vyskočil, MD, PhD, Assoc. Prof. (Pilsen, Czech Republic)
Vít Zikán, MD, PhD., Assoc. Prof. (Prague, Czech Republic)

©Facta Medica, Ltd, Brno 2020, Czech Republic

Clinical Osteology, a journal focused on issues in diagnosing and treatment of metabolic bone diseases.

A journal of the Society of Metabolic Bone Diseases of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and of the Slovak Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases of the Slovak Medical Association.

The Clinical Osteology journal is a continuation of the Osteological bulletin published by Trios, s.r.o., under ISSN 1211-3778 (print) from 1996 to 2017.

Periodicity: Published four times in a year | **Registration mark** MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1326 (online) | **Publisher:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, Postcode 612 00 Brno, Czech Republic, Reg. no. 28298110, Telephone +420 737 985 593, E-mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Medical Editor-in-chief:** Juraj Payer, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof | **Editor-in-chief:** Dr. Boris Skalka | **Responsible editor:** Dr. Eliška Skalková | **Graphic layout:** Facta Medica, Ltd. **Abbreviation for citations:** **Clin Osteol**

This issue is published on 30. 6. 2020 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

Indexed in:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca**

**Novinka: Od věku 70 let
hrazeno již v 1. linii**

(i bez předchozí zlomeniny)¹

**Pomozte jí udržet
soběstačnost, chraňte její
kosti přípravkem Prolia!**



1. Rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv
sp. zn. SUKLS62864/2019 z 3.3.2020

prolia[®]
denosumab

Zkrácená informace o přípravku PROLIA

Název přípravku: Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Léková forma: Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávaná jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (včetně denosumabu a bisfosfonátů) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (≥ 65let):** není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce jater:** bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Pediatrická populace:** přípravek se nedoporučuje podávat pacientům do 18 let věku, neboť bezpečnost a účinnost u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Hypokalémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití*:** U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (C_{kr} < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčeni zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalémie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibility:** Prolia nesmí být mísena s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chraňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003 **Datum revize textu:** 16. ledna 2020

Před předepsáním přípravku, se prosím seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem.

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1

Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-PRO-0520-00001

AMGEN