

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 29 YEAR / ROK 2024

NUMBER / ČÍSLO

3

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

**Vážené kolegyně a kolegovia, milí priatelia,**

dovoľte mi aby, som vás privítal na 27. kongrese slovenských a českých osteológov. Miestom nášho tradičného stretnutia je tento rok Horný Smokovec. Som presvedčený, že jesenné Vysoké Tatry sú tým najkrajším miestom pre náš spoločný kongres. Ako každý rok i teraz nepochybne príde k tradičnej výmene odborných informácií podporenej zaujímavým spoločenským programom.

Je pre mňa už tradične veľkou ctou a radosťou, že kongresu sa zúčastňujú stovky odborníkov z oboch našich krajín. Svedčí to o dlhoročnej excelentnej a nezištnej spolupráci odborných spoločností zo Slovenskej i Českej republiky. Táto spolupráca podmieňuje vysokú odbornú úroveň, ako i ľudský rozmer našich každoročných stretnutí. Verím, že program, ktorý sme pripravili, vás zaujme.

Úvodnú slávnostnú Blahošovu prednášku prednesie docent Zdenko Killinger, jeden zo zakladajúcich členov našej spoločnosti a jej dlhoročný podpredseda. Bude sa venovať, ako to aj sám definuje, kráse i krehkosti kostí. V problematike vyšetovania kvantitatívneho i kvalitatívneho hodnotenia kostí je doc. Killinger odborník svetovej úrovne a jeho „state of art“ prednáška bude nepochybne jedným z high-lightov kongresu. Ako je dobrým zvykom, odborný program pozostáva z monotematicky zameraných blokov, v ktorých budeme počuť prezentácie špičkových českých i slovenských osteológov. Hlavnými témami sú sekundárna osteoporóza, ortopedické aspekty osteoporózy, pediatrika osteológia, vitamín D a varia. Samostatnú pozornosť si zasluhuje odborný blok SMOS, počas ktorého bude odprezentovaný systém starostlivosti o chorých s osteoporózou v Českej republike. Nakoľko ide o nový, unikátny program, bude určite atraktívny pre účastníkov z Českej republiky a veľmi inšpiratívny aj pre slovenských osteológov.

Som mimoriadne rád, že sa nám podarilo zabezpečiť účasť špičkových odborníkov zo zahraničia. Novozvolený prezident IOF prof. Nicholas Harvey zo Spojeného kráľovstva bude mať prednášku na tému personalizovanej starostlivosti o osteoporotických pacientov. Náš kongres je jedným z prvých, ktoré Nick v novej funkcii navštívi. O to viac si jeho osobnú účasť vážime. Neil Binkley a Diane Krueger z Wisconsinu v Spojených štátoch patria medzi najdôležitejšie osobnosti svetovej osteológie. Obaja prednesú po dve prednášky, ktoré sú venované viacerým aspektom osteoporózy. Ide o našich dlhoročných spolupracovníkov a najmä priateľov, preto sme veľmi radi, že im okrem pracovného programu máme možnosť predstaviť i našu krajinu. Ďalšími zahraničnými prednášajúcimi sú naši priatelia z Viedne, Heinrich Resch a Roland Kocijan, s ktorými rovnako máme dlhé roky spoločných projektov a spolupráce. Tešíme sa na ich tradične skvelé prezentácie. Súčasťou odborného programu je i sekcia zdravotných sestier, denzitometrických operátorov a laborantov. Pod odbornou garanciou SOMOK na nej odznejú veľmi kvalitné prednášky venované najmä diagnostickým i terapeutickým úskaliam osteoporózy, vrátane praktického workshopu. Ako je dlhoročným zvykom, organickou súčasťou programu sú aj viaceré odborné sympózia podporené edukačnými grantmi farmaceutických spoločností. Ich program je v súlade so zameraním kongresu a pod odbornou garanciou odbornej spoločnosti.

Spoločenský večer vytvára priestor na neformálne a priateľské stretnutia. A majestátne Tatry vytvárajú nielen krásnu kulisu pre kongres, ale radi privítajú všetkých z vás, ktorí sa rozhodnete nahradiť časť programu ich poznávaním.

Ctené dámy, vážení páni, dovoľte, aby som nám všetkým zaželel prežitie príjemných, zmysluplných a novými vedeckými poznatkami nabitých kongresových dní.

Váš

Juraj Payer
prezident kongresu

Clinical Osteology

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

ročník 29, rok 2024, číslo 3

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



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

opening words | slovo úvodom | slovo úvodom

Niekoľko slov na úvod | A few words for beginning | J. Payer 53

reviews | prehľadové články | prehľadové články

Romosozumab – nový liek v terapii osteoporózy |
Romosozumab – new drug in treatment of osteoporosis | O. Růžičková 55

comments | komentáre | komentáre

Kardiovaskulárny riziko pri liečbe romosozumabem |
Cardiovascular risk with romosozumab treatment | M. Vrablík 77

case reports | kazuistiky

Hluboká suprese kostní remodelace – vedlejší efekt léčby EGFR-TKI?: kazuistika |
Profound suppression of bone remodeling – a side effect of EGFR-TKI treatment?:
a case report | J. Rosa, I. Fabrik, O. Soukup, V. Palička 80

from international literature | zo zahraničnej literatúry | ze zahraniční literatury

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii |
Latest research and news in osteology | E. Šteňová 84

abstract book | zborník abstraktov | sborník abstrakt

27. kongres slovenských a českých osteológov |
27th Congress of Slovak and Czech Osteologists 87

Abstract book | Zborník abstraktov | Sborník abstrakt 95

Romosozumab – nový lék v terapii osteoporózy

Romosozumab – new drug in treatment of osteoporosis

Olga Růžičková

Osteologické centrum, Revmatologický ústav, Praha

✉ **MUDr. Olga Růžičková** | ruzickova@revma.cz | www.revma.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 15. 7. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 7. 8. 2024

Abstrakt

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu. Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídlé kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Podle toho je možno také posuzovat účinnost léčby. Časnějším, nepřímým ukazatelem úspěšnosti léčby je zvýšení kostní denzity, nebo alespoň zpomalení jejího úbytku na fyziologickou hranici. Sklerostin je protein, který je u lidí kódován genem *SOST*. Sklerostin je produkován především osteocyty, má antianaboličké účinky na novotvorbu kostí. Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 proti sklerostinu. Vývoj protilátky proti sklerostinu se jevil ideálním k ovlivnění novotvorby kosti právě pro téměř výhradní expresi genu *SOST* v kosti. Romosozumab se ukázal jako mimořádně účinný při zvyšování denzity kostního minerálu (BMD), modulaci markerů kostního obratu a redukci rizika fraktur. Při léčbě romosozumabem dochází k rychlému a účinnému snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Dvojitý mechanismus účinku činí z romosozumabu jedinečnou a účinnou možnost léčby osteoporózy, zejména v případech, v nichž je žádoucí rychlé navýšení denzity kostí. Významné snížení rizika zlomenin představuje podstatný klinický přínos.

Klíčová slova: osteoporóza – osteoporotické fraktury – romosozumab – sklerostin

Abstract

Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic disease characterized by reduced bone mass and disturbed bone microarchitecture, which causes increased bone fragility and thus increased risk of fractures even with minimal trauma. The goal of osteoporosis treatment is restitution of thinned bone tissue. The ultimate and main goal is fracture prevention. The effectiveness of treatment can also be judged accordingly. An early, indirect indicator of the success of treatment is an increase in bone density, or at least a slowing of bone loss to the physiological limit. Sclerostin is a protein that in humans is encoded by the *SOST* gene. Sclerostin is produced mainly by osteocytes and has antianabolic effects on bone formation. Romosozumab is a humanized IgG2 monoclonal antibody against sclerostin. The development of an antibody against sclerostin seemed ideal to affect bone formation precisely because of the almost exclusive expression of the *SOST* gene in bone. Romosozumab has proven to be extremely effective in increasing bone mineral density (BMD), modulating markers of bone turnover and reducing fracture risk. Treatment with romosozumab results in a rapid and effective reduction in fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. The dual mechanism of action makes romosozumab a unique and effective treatment option for osteoporosis, particularly in cases where rapid increases in bone density are desired. The significant reduction in fracture risk represents a substantial clinical benefit.

Keywords: osteoporosis – osteoporotic fracture – romosozumab – sclerostin

Osteoporóza

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu.

Jedná se o chronické onemocnění, které se vyznačuje nízkým vrcholným množstvím kostní hmoty a rychlou progresivní ztrátou kostní hmoty související s estrogenním deficitem a stárnutím. Na výsledný stav kosti mají samozřejmě vliv i další faktory jako přidružená onemocnění a komedikace, nemalý vliv mají také faktory životního stylu, nutrice, kouření, nedostatek pohybové aktivity [1].

Toto onemocnění postihuje velmi významné množství lidí, postihuje obě pohlaví, všechny rasy a jeho prevalence v závislosti na celosvětovém stárnutí populace, respektive nárůstu průměrného věku dožití zákonitě dále poroste, čímž se toto onemocnění stává už nyní závažným globálním zdravotním problémem zvláště v ekonomicky vyspělých zemích.

Osteoporóza logicky zapříčiňuje vznik a nárůst zlomenin, který s sebou zákonitě přináší nemalé ekonomické náklady pro společnost, poskytovatele zdravotní péče, pacienty a jejich rodiny.

Riziko vzniku osteoporózy významně narůstá s věkem a s tím je spjat i nárůst rizika fraktur jako nejzávažnější komplikace tohoto onemocnění, která u pacientů ve vyšším věku vede k významnému nárůstu mortality, morbidity a významnému snížení kvality života [2].

Osteoporóza je onemocnění s masovým výskytem, postihující převážně starší populaci. Na základě denzitometrických studií je možné předpokládat, že osteoporózou je ohrožena každá třetí běloška a každý šestý běloch ve věku nad 50 let. V České republice osteoporóza postihuje 33 % žen a 15 % mužů ve věku nad 50 let a 47 % žen a 39 % mužů ve věku nad 70 let, celkově tedy více než 6 % obyvatel.

Důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny, které výrazně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. Riziko zlomeniny krčku stehenní kosti je pro 50letou ženu 9–18%, pro 50letého muže 3–6%. 20–30 % pacientů, kteří utrpěli tuto zlomeninu, do roka umírá, 30–40 % je trvale odkázáno na pomoc jiných osob [3–6].

Studie odhadují, že 56 % žen a 29 % mužů ve věku nad 60 let utrpí osteoporotickou zlomeninu, pokud nebudou sledováni. Předpokládá se, že světová incidence zlomenin proximální části kosti stehenní u žen naroste do roku 2050 o 240 % a u mužů o 310 % [7,8]. Významným faktorem je zde výrazné prodloužení průměrné délky života obyvatel, jen v České republice došlo od roku 1989 k prodloužení průměrného věku dožití přibližně o 10 let. U žen stejně tak jako u mužů je jen malá

část zlomenin obratlů symptomatická (projeví se klinickou bolestí, omezením funkce), většina však probíhá asymptoticky (bez klinických příznaků) a zůstává nedagnostikována [9]. Osteoporóza se často označuje jako tichý zloděj kostí a pacient je překvapen akutní zlomeninou bez výraznějšího traumatického mechanismu.

Po zlomenině v oblasti kyčle u žen i u mužů, narůstá riziko úmrtí s věkem a nejvyšší je v průběhu prvního roku po zlomenině [10]. Výsledky ukázaly, že riziko úmrtí je signifikantně vyšší u pacientů s již přítomnou vertebrální frakturou na počátku sledování ve srovnání s věkově shodnou skupinou pacientů bez této zlomeniny. Klinická důležitost diagnostiky a léčby osteoporózy tkví v prevenci osteoporotických zlomenin. Ze studií vyplývá, že pouze 5–30 % pacientů po osteoporotické zlomenině v oblasti kyčle je dále diagnostikováno a léčeno [10].

Současný trend prodloužování průměrné délky života s sebou přináší nárůst výskytu osteoporózy v míře dosahující pandemie, což jednoznačně vede k nutnosti výrazného zlepšení preventivních opatření, vypracování dlouhodobých léčebných postupů v horizontu několika desetiletí a v neposlední řadě vyžaduje přípravu a správné využití s tím souvisejících socioekonomických nákladů.

Diagnostika osteoporózy

Osteoporotické fraktury jsou společným problémem stárnoucí populace. Praktičtí lékaři jsou schopni identifikovat pacienty v riziku zlomeniny na základě stanovení denzity kostního minerálu (Bone Mineral Density – BMD) a určení rizika zlomeniny. I když je hodnota denzity kostního minerálu diagnostickým kritériem osteoporózy, zdá se, že je pouze jedním z faktorů pevnosti kosti.

Měření denzity kostního minerálu je považováno za standardní vyšetřovací metodu používanou k diagnóze osteoporózy a stanovení rizika zlomenin. Ale většina osteoporotických zlomenin nastává u pacientů, jejichž denzita kostního minerálu se pohybuje v rozmezí osteopenie, tedy hodnota jejich T-skóre je $> -2,5$ SD (Standard Deviation). Mnoho dalších rizikových faktorů bylo identifikováno jako samostatné, na BMD nezávislé rizikové faktory. Nízká hodnota BMD a klinické rizikové faktory zlomenin jsou faktory podílející se na nárůstu relativního rizika zlomenin. V Rotterdamské studii, které se účastnilo 7 806 pacientů starších 55 let, 56 % nevertebrálních zlomenin u žen a 79 % u mužů proběhlo u pacientů s BMD v osteopenickém rozmezí (T-skóre $-1,0$ až $-2,5$ SD). Zároveň analýzy některých klinických studií ukázaly, že zlepšení hodnoty BMD odpovídá pouze částečně za snížení rizika zlomenin obratlů [11–15].

Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila algoritmus výpočtu rizika fraktur FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) zahrnující klinické rizikové faktory. Pomocí vyšetření FRAX lze vypočítat 10letou pravdě-

podobnost zlomeniny v oblasti kyčle a 10letou pravděpodobnost hlavních osteoporotických zlomenin.

Přínos vyšetření FRAX spočívá ve výpočtu rizika zlomenin u žen a mužů s využitím klinických rizikových faktorů zlomenin s, nebo bez využití hodnoty BMD v oblasti krčku femuru.

Léčba osteoporózy je doporučena pro všechny pacienty s nízkou kostní densitou a 10letým rizikem zlomeniny v oblasti kyčle > 3 % nebo s 10letým rizikem hlavních osteoporotických zlomenin > 20 % dle skóre FRAX.

Výpočet 10letého rizika zlomeniny pomocí skóre FRAX by měl pomoci identifikovat subpopulaci osteopenických pacientů s vyšším rizikem zlomenin, kteří budou výrazně benefitovat z eventuální léčby. Vývoj nástroje k určení rizika zlomenin, kvality kostní tkáně, přispěje ke zkvalitnění identifikace pacientů ve zvýšeném riziku fraktur, kteří mají pravděpodobnost lepší odpovědi na léčbu v budoucnosti [16–22].

Přístup kombinující měření kostní denzity, stanovení klinických rizikových faktorů vyjádřených pomocí skóre FRAX a stanovení markerů kostního obratu by měl vést ke zpřesnění odhadu rizika zlomenin, tedy k přesnějšímu vtypování rizikových pacientů.

Prevence a léčba osteoporózy

V průběhu minulých let došlo k omezení léčby osteoporózy dokonce i u pacientů v nejvyšším riziku zlomeniny a tento trend je, bohužel, celosvětový [23], jen v USA je léčeno < 25 % pacientů, kteří prodělali jakoukoliv osteoporotickou zlomeninu včetně fraktury v oblasti proximálního femuru [24]. Částečně je to dáno nedostatečným pochopením souvislosti mezi úbytkem kostní hmoty a vznikem fraktury a dále také ne vždy jasným pochopením, které faktory činí pacienta skutečně vysoce rizikovým.

Nezbytnou součástí prevence a léčby osteoporózy jsou opatření nefarmakologická: dostatečný příjem kalcia v dietě, saturace organismu vitamínem D, udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy, přiměřená fyzická aktivita, prevence pádů u seniorů, vyloučení kouření, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídle kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Podle toho je možno také posuzovat účinnost léčby. Časnějším, nepřímým ukazatelem úspěšnosti léčby je zvýšení kostní denzity, nebo alespoň zpomalení jejího úbytku na fyziologickou hranici. Toto měření lze provést nejdříve po roce léčby, dříve nelze očekávat změření signifikantní změny v BMD. Poměrně časným ukazatelem účinnosti léčby je změna koncentrace markerů kostního obratu (změřitelná změna již po 3–6 měsících léčby).

Kortikální kost

Výzkum osteoporózy byl donedávna převážně zaměřen na obratlové zlomeniny a ztrátu trabekulární kosti, přestože nonvertebrální zlomeniny v převážně kortikálních oblastech skeletu představují téměř 80 % zlomenin a větší část morbidit a mortality spojené se zlomeninou ve vyšším věku, v němž už se rychlost úbytku trabekulární kosti snižuje.

80 % skeletu tvoří kortikální kost, poměr objem/povrch kosti činí dostupnost povrchu k remodelaci nižší než u trabekulární kosti. Remodelace je iniciována na kostním povrchu. Objem kosti s velkým povrchem je remodelován rychle velkým počtem základních multicelulárních jednotek, proto trabekulární kosti ubývá rychleji. Nízký poměr povrch/objem u kortikální kosti v časně dospělosti činí kostní hmotu méně přístupnou remodelaci než kost trabekulární. Kostní ztráta na periférii v prvních 15 letech po menopauze je pouze částí celkového úbytku kostní hmoty v průběhu života. To odpovídá etiologii a patogenezi nonvertebrálních zlomenin, které nastávají přednostně v kortikálních oblastech po 65 letech věku, kdy také dochází k největšímu úbytku kostní hmoty a většina této hmoty představuje kortikální kost.

50 % ztráty kortikální kosti na periférii je výsledkem remodelace kortexu přiléhajícího ke dřeni. Tento proces vede ke ztenčení kortexu zvýšenou kavitací, které vytváří dojem trabekulární kosti. To má za následek nadhodnocení trabekulární denzity ve vysokém věku a 4násobnému podcenění kostní trabekulární ztráty v souvislosti s věkem. Výpočet porozity zbývající kompakty bez zahrnutí trabekularizované kortikální kosti vede k 3násobnému podcenění s věkem související porozity. Tento jev není detekovatelný DEXA-vyšetřením (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Převaha kortikální kostní ztráty nad trabekulární v periférii je nejspíše dána nárůstem intrakortikálních povrchů, což je následek zvýšené porozity, neúplného zaplnění narůstajícího počtu remodelačních jednotek, které spolu postupně komunikují. Narušení trabekulárních povrchů vede k perforaci a zániku trámčů, a tedy ke zmenšení povrchu kosti, a tím i ke zmenšení remodelace kosti. Oproti tomu nárůst intrakortikálního prostoru zpřístupňuje remodelaci větší objem kosti, a to zvláště na endokortikálním povrchu, na němž je intenzita remodelace 2násobná, než je tomu u trabekulární kosti.

Nárůst porozity kortikální kosti redukuje pevnost kosti. Při nárůstu porozity kortikální kosti ze 4 % na 20 % se odolnost kosti vůči deformitě snižuje 3krát. Největší dokumentovaná porozita u starých jedinců byla 46 %. Tato kost se pak jeví jako trámčitá. S věkem spojený nárůst porozity ze 4 na 12 % v 60 letech je tedy výrazně podhodnocený. Zbytky kortikální kosti mají architekturu chao-

ticky uspořádané trabekulární kosti, která má stejnou pevnost jako skutečná trabekulární kost. Většina lidí se zlomeninami nemá osteoporózu (T-skóre > -2,5 SD) a většina pacientů s osteoporózou nemá zlomeniny. BMD jen málo koreluje s intrakortikální porozitou, jedinci s normální BMD mají vysokou porozitu kortikální kosti a zvýšenou fragilitu, zatímco jedinci s osteoporózou mohou mít nízkou hodnotu vrcholné kostní hmoty a nízkou porozitu. Pro identifikaci pacienta ve vysokém riziku zlomeniny a cílení léčby je tedy výhodné znát porozitu kortikální kosti. Pro diagnózu je velmi důležité znát přesnou strukturu kosti, zvláště porozitu kortikální kosti napodobující trabekulární kost, protože ta představuje největší zdroj kostní ztráty. Ve vyšším věku je tedy výhodou použití léku působícího na kortikální kost.

Tato zjištění nesnižují vliv trabekulární kosti na patogenizi kostní fragility. Zvýšená ztráta trabekulární kosti je spojena s obratlovými zlomeninami, avšak i zde se uplatňuje vliv kortikální kosti, její remodelace a porozity. Zastoupení kortikální kosti v tělech obratlů se pohybuje mezi 30 a 60 %, kortex se podílí na pevnosti obratle ze 38–75 %. Většina zlomenin ve vysokém věku není obratlová a nastávají po 65. roce věku díky intrakortikální, nikoli endokortikální nebo trabekulární remodelaci [25].

Kostní metabolismus

Kost je živá tkáň, která v průběhu celého života podléhá obměně. Remodelace, která zahrnuje kostní resorpci a novotvorbu, tak umožňuje adaptaci skeletu na aktuální potřeby organismu a zároveň sanuje vzniklá mikro-poškození. Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi novotvorbou a resorpcí kosti, vzniká nejprve osteopenický stav, a pokud tato nerovnováha trvá, dojde ke vzniku osteoporózy se všemi jejími komplikacemi, vedoucí k výraznému zhoršení kvality života a zvýšení morbidity i mortality. Ztráta kostní hmoty provází mnoho onemocnění, jako jsou chronická infekční onemocnění, revmatoidní artritida, leukemie, postmenopauzální osteoporóza, kostní metastázy a mnohá další.

Kostní remodelace probíhá jak na endokortikálním, tak na trabekulárním kostním povrchu a také intrakortikálně, k zajištění správné adaptace a funkce skeletu, včetně hojení mikro-poškození a zajištění homeostázy kalcia. Remodelace probíhá na všech površích kostí dle aktuální potřeby.

Kostní tkáň obsahuje 3 typy specializovaných kostních buněk, jsou to osteoklasty, osteoblasty a osteocyty.

Osteoklast je buňka odvozená z hematopoetických buněk monocytomakrofágové linie. Hemopoetická prekurzorová buňka kostní dřene potřebuje pro svou diferenciaci v preosteoklast stimulaci růstovým faktorem – kolonie makrofágů stimulující faktor 1 (Colony Stimulating Factor 1- CSF 1). Osteoklast je zodpovědný

za resorpci kosti. Diferencovaný osteoklast je mnohjaderná buňka vybavená zřasenou membránou schopnou přilnutí k povrchu kosti. Zde pak dochází k sekreci kyselin a enzymů (tkáňové metaloproteinázy, katepsin K), které umožňují vlastní resorpci kostní tkáně. Ke vzniku mnohjaderného zralého osteoklastu dochází po navázání cytokinu RANKL (ligand aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa/Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand), který je produkován osteoblasty a T-lymfocyty a který se váže na svůj receptor (RANK). RANKL/RANK má zásadní roli v diferenciaci a přežívání osteoklastů. **Osteoblasty** jsou pak odvozeny z pluripotentní mezenchymální kmenové buňky (Mesenchymal Stem Cell – MSC). Jejich úkolem je syntéza nové kostní hmoty osteoidu a umožnění následné mineralizace. Osteocyty jsou terminálně diferencované osteoblasty zavzaté do vlastní mineralizované kostní hmoty. Osteocyty představují asi 90 % všech kostních buněk dospělého skeletu. Tyto buňky jsou propojeny vzájemně, ale také jsou propojeny s osteoblasty na kostním povrchu pomocí rozsáhlé sítě kanálků, které jsou naplněny kostní extracelulární tekutinou. Takto propojené buňky pak pracují jako mechanosenzor registrující působící síly a mikro-poškození. V návaznosti na tuto funkci dále probíhá remodelace a reparace kosti.

Remodelace kosti je děj, který v daném čase probíhá v základních mnohobuněčných jednotkách BMU (Basic Multicellular Units) jen na určitých místech kostních povrchů. Je to kontinuální proces dvou dějů, a to kostní resorpce a kostní novotvorby, který umožňuje obnovu kostry při zachování její struktury.

Diferenciace a aktivace osteoblastů a osteoklastů je regulována pomocí transkripčních faktorů (TF), cytokinů a růstových faktorů (Growth Factor – GF), které jsou produkovány jednak lokálně, samotnými kostními buňkami, jednak systémovými faktory. Pro rozvoj osteoblastické řady jsou klíčové TF Runx2/cbfa 1 a Osx (osterix). Protichůdně pak na pluripotentní kmenovou buňku působí TF Ppar gamma, který vede k přeměně kmenové buňky na adipocyt. A to je důležitý faktor stárnutí skeletu. Protein 5 a/nebo 6 spojený s LDL-receptorem (Lrp5, Lrp6) spojený s koreceptorem frizzled (Fzd), jeho agonistou (Wnts) a antagonistou (Dickkopf, Dkk1, sklerostin, SOSTS) využívající beta-kateninové cesty, jsou hlavními regulátory kostní formace (obr. 3). Ačkoliv terminální specifické faktory účastníci se konečné diferenciace osteoblastů v osteocyty nejsou přesně známy, je jisté, že v tomto procesu se účastní sklerostin, fibroblastový růstový faktor (FGF23), periostin, dentinový kyselý fosfoprotein (DMP1) a další molekuly zapojené do homeostázy mineralizované tkáně [26,27].

Diferenciace osteoklastu je závislá na několika transkripčních faktorech (PU.1 a AP1-skupiny, jako je Fos)

a nukleárním faktoru aktivovaných T-buněk (NFATc1) a velmi specifickém cytokinu, ligandu aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), který je produkován osteoblasty a T-lymfocyty a který se váže na svůj receptor (RANK). RANKL/RANK má zásadní roli v diferenciaci a přežívání osteoklastů. B-lymfocyty a další buňky produkují osteoprotegerin (OPG), který působí jako kompetitivní antagonistu vazby RANKLu na RANK, a brání tak osteoklastogenezi. OPG a RANKL mají zásadní úlohu v propojení funkce osteoblastů a osteoklastů [28].

V patogenetickém procesu úbytku kostní hmoty se účastní i další faktory jako IGF (inzulinu podobný růstový faktor/Insuline-like Growth Factor), TGFbeta (transformující růstový faktor beta/Transforming Growth Factor beta). I další cytokiny jako IL1, prostaglandiny, IL6, TNF-alfa. Dále do kostní remodelace zasahují i oxid dusnatý a leukotrieny.

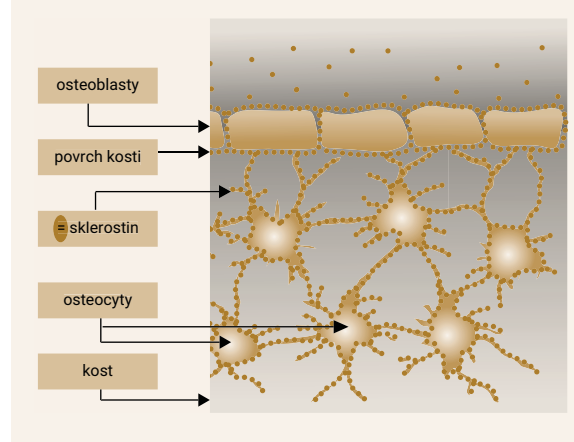
Sklerostin

Sklerostin je protein, který je u lidí kódován genem *SOST* [29]. Jedná se o sekretovaný glykoprotein se sekvenční podobností s rodinou antagonistů kostního morfogenetického proteinu (BMP). Sklerostin je produkován především osteocyty, ale je exprimován i v jiných tkáních [30] a má antianabolické účinky na novotvorbu kostí [31] (obr. 2). Gen *SOST* se nachází na chromosomu 17q12–q21 [32]. Sklerostin se váže na receptory LRP5/6 a inhibuje signální dráhu Wnt. Inhibice dráhy Wnt vede k inhibici novotvorby kosti [33,34]. Sklerostin je exprimován v osteocytech a některých chondrocytech a inhibuje tvorbu kostí osteoblasty [35,36,37]. Produkce skleros-

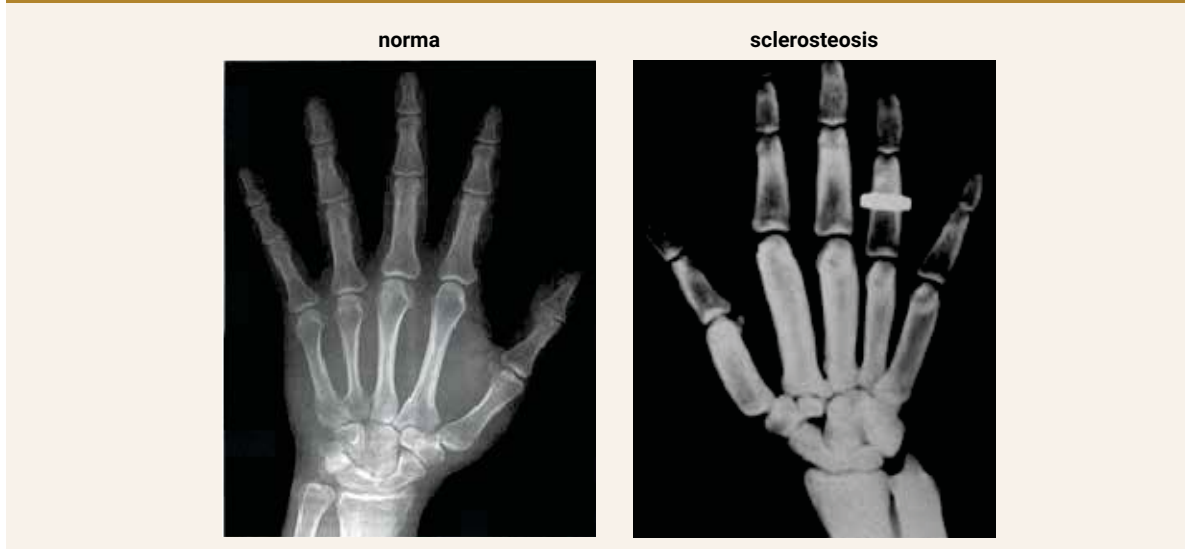
tinu osteocyty je inhibována parathormonem [37,38] mechanickým zatížením [39], estrogenem [40] a cytokiny včetně prostaglandinu E2 [41], onkostatinem M, kardiotrofinem 1 a leukemickým inhibičním faktorem [42]. Produkce sklerostinu je zvýšena kalcitoninem [43]. Aktivita osteoblastů je tedy samoregulována systémem negativní zpětné vazby (obr. 1).

Romosozumab má duální účinek, při jeho podávání dochází ke stimulaci kostní formace a zároveň k inhibici kostní resorpce, a to zvýšením produkce osteoprotegerinu osteoblasty, který následně váže RANK, a tak inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů.

Obr. 2 | Sklerostin ve struktuře kosti: sklerostin secretovaný osteocyty inhibuje blokáci signální dráhy Wnt kostní formaci mediovanou osteoblasty. Upraveno podle [82]



Obr. 1 | RTG – novotvorba kosti (sklerosteóza): defekt v genu *SOST* nebo v expresi tohoto genu ústí v absenci proteinu sklerostin, což se projevuje mimo jiné zvýšením kostní hmoty.



Mutace v genu, který kóduje sklerostinový protein, jsou spojeny s nárůstem kostní hmoty, sklerosteózou a van Buchemovou chorobou [32].

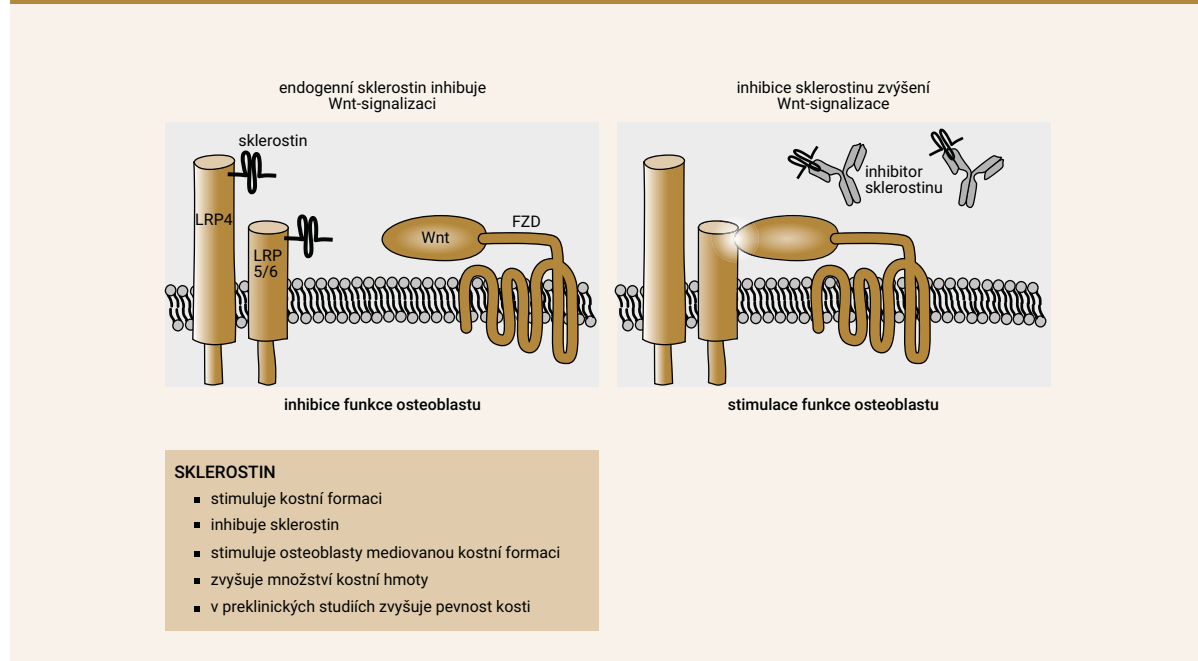
Van Buchemova choroba je autosomálně recesivní onemocnění skeletu [44]. Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1955 jako hyperostosis corticalis generalisata familiaris [44,45]. Nadměrná tvorba kostí je nejvýraznější na lebce, na dolní čelisti, klíčních kostech, žebrech a diafýzách dlouhých kostí. K novotvorbě kostí dochází po celý život [44]. Jedná se o velmi vzácné onemocnění, v roce 2002 bylo známo asi 30 případů [44]. V roce 1967 van Buchem charakterizoval onemocnění u 15 pacientů holandského původu [44]. Pacienti trpící skle-

rosteózou se odlišují od pacientů postižených van Buchemovou chorobou, jsou většinou vyšší, mají vysokou densitu kostního minerálu a generalizovanou osteosklerózu, trvalá a intenzivní novotvorba kosti vede ke vzniku úžinových syndromů a malformací skeletu [46]. Na konci 90. let 20. století vědci ze společnosti Chiroscience a Univerzity v Kapském Městě zjistili, že za poruchu je zodpovědná „jediná mutace“ v genu (obr. 4) [47].

Vývoj protilátky proti sklerostinu se jevil ideálním k ovlivnění novotvorby kosti právě pro téměř výhradní expresi genu *SOST* v kosti [35].

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 proti sklerostinu.

Obr. 3 | Wnt- β -kateninová signální cesta v regulaci kostní hmoty. Upraveno podle [82,83]



FZD – frizzled receptor LRP – lipoproteinový receptor Wnt – Wingless/int

Obr. 4 | Mutace v genu *SOST*. Upraveno podle [84]

type	myší	chimerický	humanizovaný	plně humánní
struktura				
% humánního proteinu	0	66	90–95	100
potencionální riziko imunogenicity	← nejvyšší			nejnižší →

Klinická hodnocení/studie

Romosozumab vedl k nárůstu kostní hmoty v předklinických studiích u osteoporotických potkanů a opic [48,49]. V klinických hodnoceních fáze 1 vedlo podání 1 dávky romosozumabu k nárůstu kostní hmoty v oblasti proximálního femuru a páteře u zdravých mužů a žen po menopauze, lék byl snášen dobře [50], graf 1.

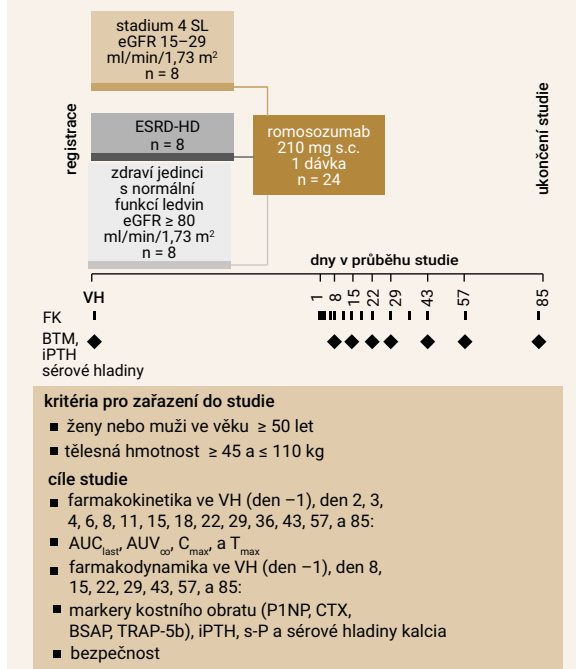
V klinických studiích fáze 2 vedla 1roční léčba romosozumabem u osteoporotických žen k signifikantně vyššímu nárůstu kostní hmoty než léčba bisfosfonáty a teriparatidem.

Byla provedena randomizovaná kontrolovaná studie zaměřená na sledování vývoje BMD a kostní síly v průběhu 12 měsíců.

Do této studie byly zařazeny postmenopauzální ženy s nízkou kostní hmotností, které byly terapeuticky naivní. Účastnice byly randomizovány do skupiny léčené romosozumabem, teriparatidem, nebo placebem. Primárním cílem sledování byly změny BMD a pevnosti kostí v oblasti páteře a kyčle po 12 měsících. Tyto parametry byly hodnoceny pomocí kvantitativní počítačové tomografie (Quantitative Computed Tomography – QCT) a analýzou konečných prvků (Finite Element Analysis – FEA), které poskytly podrobné hodnocení kvality a strukturální integrity kosti.

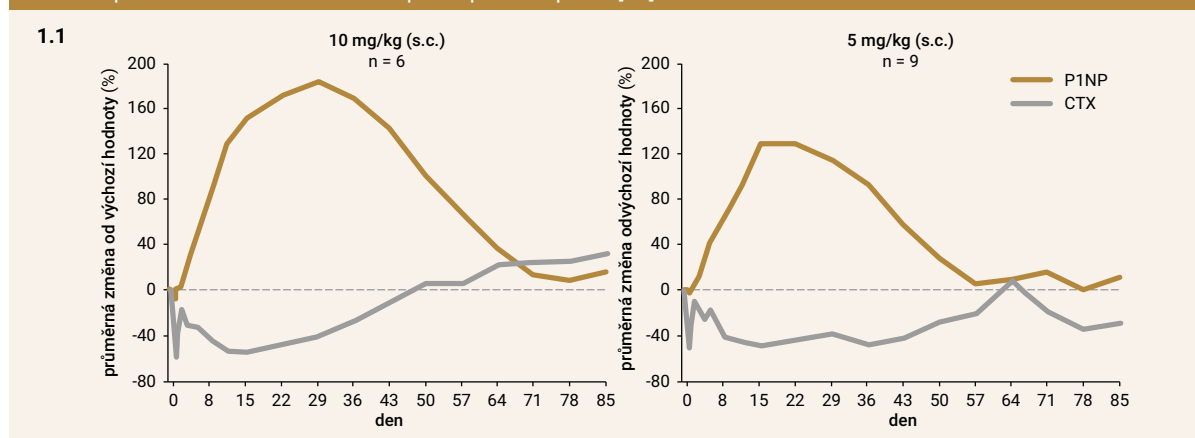
Léčba romosozumabem významně zvýšila BMD v bederní páteři o 13,3 % ve srovnání se 7,1 % u teriparatidu. Došlo také ke zvýšení pevnosti obratlů o 27,3 %, oproti zvýšení o 18,5 % u teriparatidu a snížení o 3,9 % u placeba. Síla v krčku stehenní kosti se u romosozumabu zvýšila o 3,6 %, zatímco u teriparatidu došlo k poklesu o 0,7 % a u placeba o 0,1 %. Zlepšení pevnosti kosti při podávání romosozumabu bylo přisuzováno zlepšení v kortikálním i trabekulárním oddílu kosti, což ukazuje na jeho dvojitý působení na kostní architekturu.

Graf 1.2 | Studie fáze 1 otevřená jednodávková s paralelními skupinami – cílem ověření bezpečnosti léčby romosozumabem a posouzení vlivu renálních funkcí na farmakokinetiku a farmakodynamiku. Upraveno podle [85]



AUC – plocha pod křivkou koncentrace – časová křivka od času 0 do nekonečna **AUC_{last}** – plocha pod křivkou koncentrace – časová křivka od času 0 do času poslední kvantifikovatelné koncentrace **BSAP** – alkalická kostní fosfatáza v plazmě/Bone-Specific Alkaline Phosphatase **BTM** – marker kostního obratu/bone turnover marker **CTX** – C-terminální telopeptid typu 1 (kolagen) **eGFR** – odhadovaná glomerulární filtrace/estimated Glomerular Filtration Rate **ESRD-HD** – terminální stadium selhání ledvin vyžadující hemodialýzu/End-Stage Renal Disease requiring HemoDialysis **iPTH** – imunoaktivní parathormon/intact ParaThyroid Hormone **FK** – farmakokinetika **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu **s.c.** – subkutánně **RAP-5b** – izoforma-5b tartrát-rezistentní kyselý fosfatázy/tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b **VH** – výchozí hodnota (baseline)

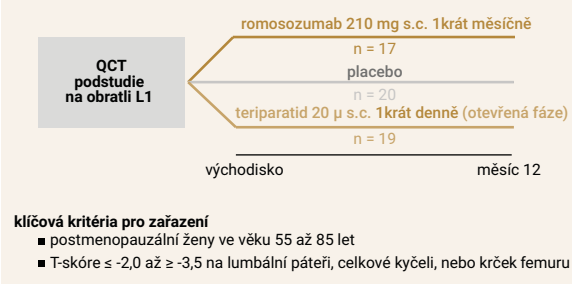
Graf 1 | (graf 1.1 Velké anabolické okno (anabolic window) – vzniká při vzestupu markerů kostní novotvorby a poklesu markerů kostní resorpce. Upraveno podle [50])



CTX – C-terminální telopeptid typu 1 (kolagen) **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu **s.c.** – subkutánně

V průběhu studie nebyly u romosozumabu zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy. Výsledky studie zdůrazňují vyšší účinnost romosozumabu než teriparatidu při zlepšování BMD i pevnosti kostí u postmenopauzálních žen s nízkou kostní hmotností. V průběhu hodnocení se vyskytly mírné vedlejší reakce v místě vpichu [36,51]. Studie fáze 2 monoklonální lidské protilátky proti sklerostinu měla pozitivní účinky na kostní hmotu postmenopauzální ženy (graf 2). Měsíční léčba protilátkami po dobu 1 roku zvýšila hustotu kostních minerálů páteře a kyčle o 18 %, resp. 6 %, ve srovnání s placebovou skupinou [52].

Graf 2 | Fáze 2 – postmenopauzální ženy s nízkou BMD: zaměřena na posouzení účinků romosozumabu a teriparatidu na bederní obratle pomocí standardního klinického CT. Všechny subjekty denně užívaly vápník (≥ 1 g) a vitamin D (≥ 800 IU). Pro základní a následné snímky každého subjektu byl použit stejný skener QCT. Upraveno podle [86]



QCT – kvantitativní výpočetní tomografie/Quantitative Computed Tomography s.c. – subkutánně

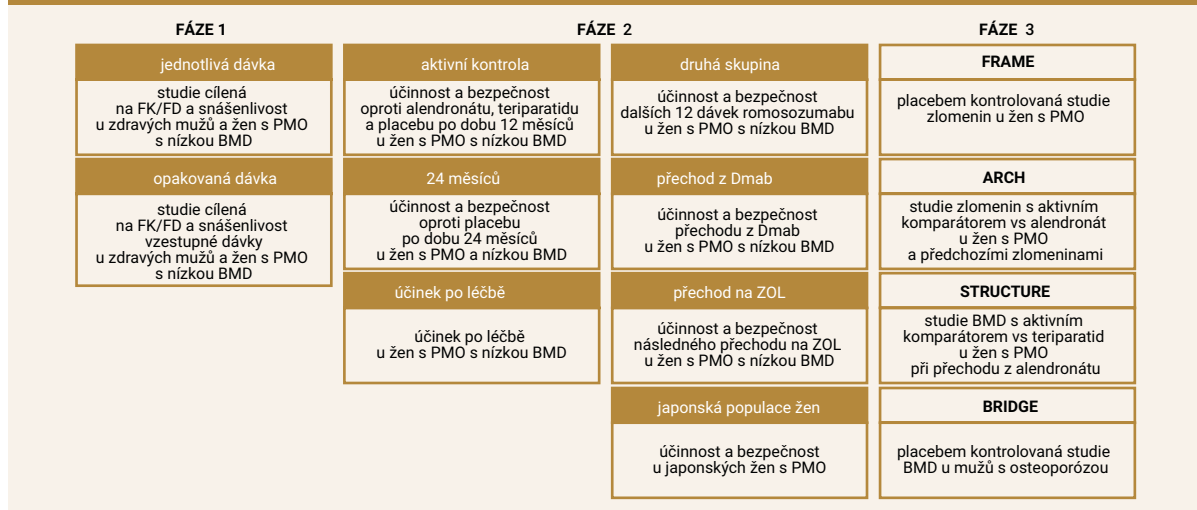
Dále byla provedena klinická hodnocení fáze 3 (schéma 1).

Studie FRAME

První studií věnovanou romosozumabu byla **studie FRAME fáze 3** (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis), byla to randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie [53], (schéma 2). Do studie byly zařazeny ženy ve věku 55 až 90 let s osteoporózou (T-skóre $-2,5$ až $-3,5$). Studie se zúčastnilo 7 180 postmenopauzálních žen trpících osteoporózou. Pacientkám byl podáván buď romosozumab (v dávce 210 mg), nebo placebo subkutánně každý měsíc po dobu 12 měsíců, poté denosumab (v dávce 60 mg subkutánně každých 6 měsíců) po dobu dalších 12 měsíců. Randomizace byla stratifikována podle věku a prevalentních zlomenin obratlů. Mezi vylučovací kritéria patřily zlomeniny v oblasti kyčle v anamnéze, závažné zlomeniny obratlů, metabolická onemocnění kostí, nedávné užívání léků ovlivňujících kosti a abnormální hladiny vápníku. Všichni účastníci dostávali denně doplňky vápníku a vitaminu D.

Primárním cílem byl kumulativní výskyt nových zlomenin obratlů po 12 a 24 měsících. Sekundárním cílem byl výskyt klinických zlomenin (nevertebrálních a symptomatických vertebrálních zlomenin) a nevertebrálních zlomenin. Po 12 měsících byl výskyt nových zlomenin obratlů významně nižší ve skupině romosozumabové (0,5 %) ve srovnání se skupinou placebovou (1,8 %; 73% snížení rizika; $p < 0,001$). Riziko klinických zlomenin bylo při podávání romosozumabu rovněž nižší (1,6 % vs 2,5 %; 36% snížení rizika; $p = 0,008$), ačkoli rozdíl v počtu

Schéma 1 | Klinická hodnocení fáze 2. Upraveno podle [50]



BMD – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density Dmab – denosumab FD – farmakodynamika FK – farmakokinetika PMO – postmenopauzální osteoporóza ZOL – kyselina zoledronová

neobratlových zlomenin nebyl statisticky významný (1,6 % vs 2,1 %; $p = 0,10$). Po 24 měsících, po přechodu na denosumab zůstal kumulativní výskyt nových zlomenin obratlů významně nižší ve skupině romosozumabové (0,6 % vs 2,5 %; 75% snížení rizika; $p < 0,001$). Výskyt nežádoucích příhod byl mezi oběma skupinami obdobný, ačkoli ve skupině romosozumabové byly hlášeny 2 případy osteonekrózy čelisti a v 1 případě atypická zlomenina femuru. Romosozumab významně zvýšil BMD v bederní páteři, celkovém femuru a krčku femuru po 12 měsících, s dalším zvýšením po přechodu na denosumab. Markery kostního obratu vykazovaly během léčby romosozumabem zvýšenou tvorbu kostní hmoty a sníženou resorpci [53], (grafy 3–5).

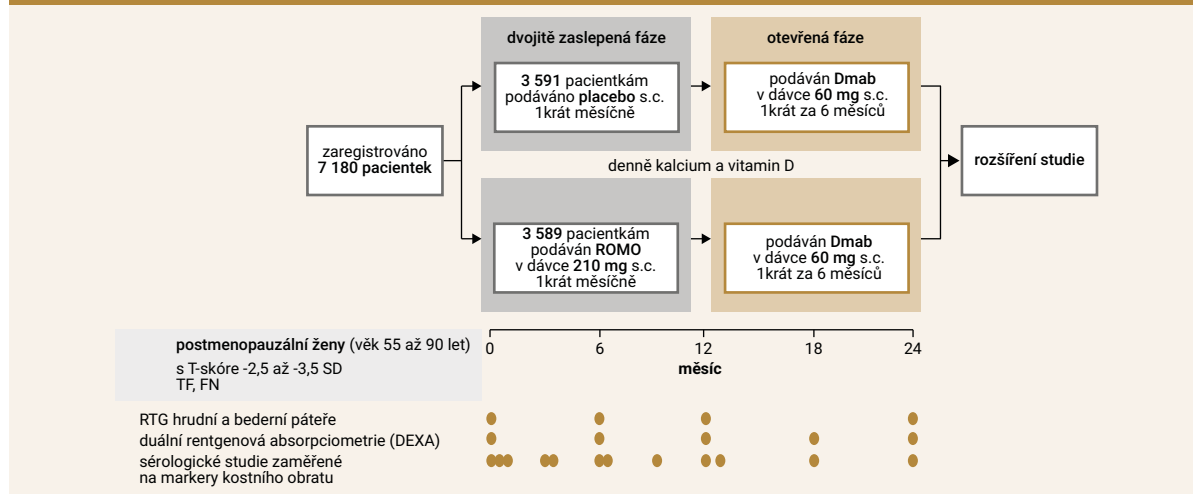
Studie ARCH

Dalším klinickým hodnocením fáze 3 byla studie ARCH (Active controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture) [54]. Studie ARCH byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 3, které se zúčastnilo 4 093 postmenopauzálních žen ve věku 55 až 90 let trpících osteoporózou a osteoporotickou frakturou. Účastnice byly náhodně randomizovány do skupiny léčené subkutánním romosozumabem (v dávce 210 mg) 1krát měsíčně, nebo do skupiny léčené perorálním alendronátem (v dávce 70 mg) 1krát týdně po dobu 12 měsíců. Poté byly všechny pacientky převedeny na léčbu alendronátem až do konce otevřené části studie (schéma 3).

Primárním cílem sledování byla kumulativní incidence nových zlomenin obratlů po 24 měsících a výskyt klinické zlomeniny (nevertebrální a symptomatické zlome-

niny obratlů) v době primární analýzy. Sekundární cíle zahrnovaly incidenci nevertebrálních zlomenin a zlomenin v oblasti kyčle. Byly sledovány a posuzovány nežádoucí příhody, zejména kardiovaskulární příhody, osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru. Studie prokázala významné snížení rizika zlomenin u pacientek léčených sekvencí romosozumab – alendronát ve srovnání se samotným alendronátem. Ve skupině s romosozumabem a alendronátem bylo v průběhu 24 měsíců zaznamenáno o 48 % nižší riziko nových zlomenin obratlů (6,2 %) ve srovnání se skupinou léčenou pouze alendronátem (11,9 %), graf 6. Riziko klinických zlomenin bylo o 27 % nižší při podávání romosozumabu (9,7 %) ve srovnání s monoterapií alendronátem (13,0 %). Ve skupině s romosozumabem a alendronátem byl výskyt nevertebrálních zlomenin snížen o 19 % (8,7 %) ve srovnání s alendronátovou skupinou (10,6 %), graf 7. Ve skupině, která byla léčena sekvencí romosozumab – alendronát, došlo ke snížení počtu zlomenin v oblasti kyčle o 38 % (2,0 %) ve srovnání se skupinou léčenou pouze alendronátem (3,2 %). Nárůst BMD byl ve všech měřených časových intervalech významně vyšší ve skupině léčené romosozumabem, a to jak v oblasti bederní páteře, celkového femuru i krčku femuru, přičemž tento rozdíl se udržel i po přechodu na alendronát (grafy 8 a 9). Nežádoucí příhody byly mezi skupinami vyrovnané, ale některé závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody byly častější ve skupině s romosozumabem (tab). Během 1. roku se závažné kardiovaskulární příhody vyskytly u 2,5 % pacientů ve skupině s romosozumabem ve srovnání s 1,9 % ve skupině s alendronátem. Kardiální ischemické příhody (0,8 % vs 0,3 %) a cerebrovaskulární příhody (0,8 % vs 0,3 %) byly čas-

Schéma 2 | Studie FRAME (léčba romosozumabem u postmenopauzálních žen). Upraveno podle [53]



Dmab – denosumab ROMO – romosozumab SD – standardní odchylka/Standard Deviation

tější ve skupině užívající romosozumab. Během prvních 12 měsíců nebyly hlášeny žádné případy osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. Během otevřeného období byl v obou skupinách hlášen 1 případ osteonekrózy čelisti a několik případů atypických zlomenin femuru (2 ve skupině romosozumab – alendronát a 4 ve skupině alendronát – alendronát).

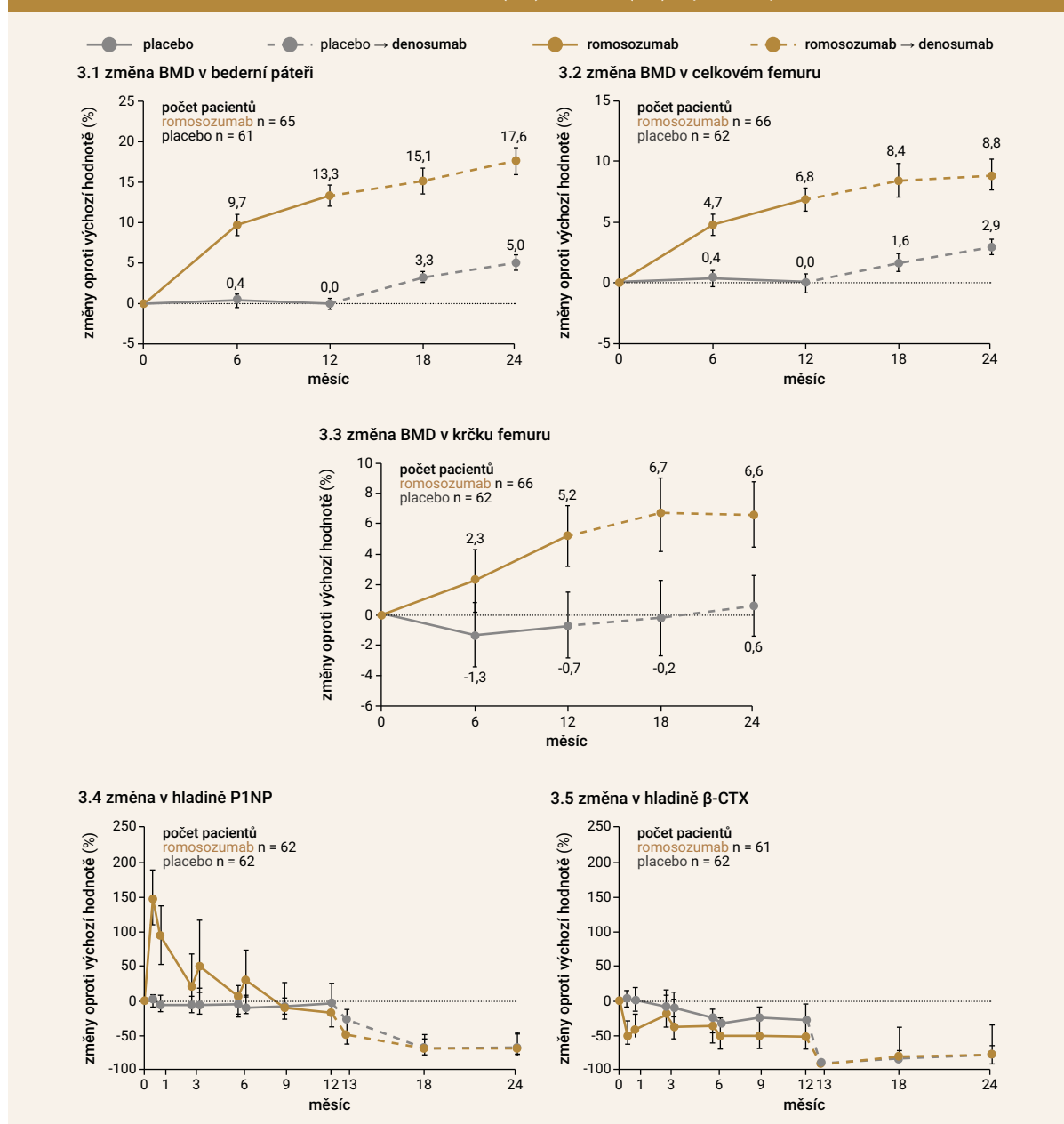
Studie ARCH poskytla spolehlivé důkazy o tom, že léčebný režim začínající romosozumabem a přecházející na alendronát významně snižuje riziko zlomenin u post-

menopauzálních žen s osteoporózou ve srovnání se samotným alendronátem. Rychlý nárůst BMD pozorovaný u romosozumabu je v souladu s jeho dvojitým účinkem na tvorbu a resorpci kosti, tento nárůst přetrvává i po přechodu na alendronát.

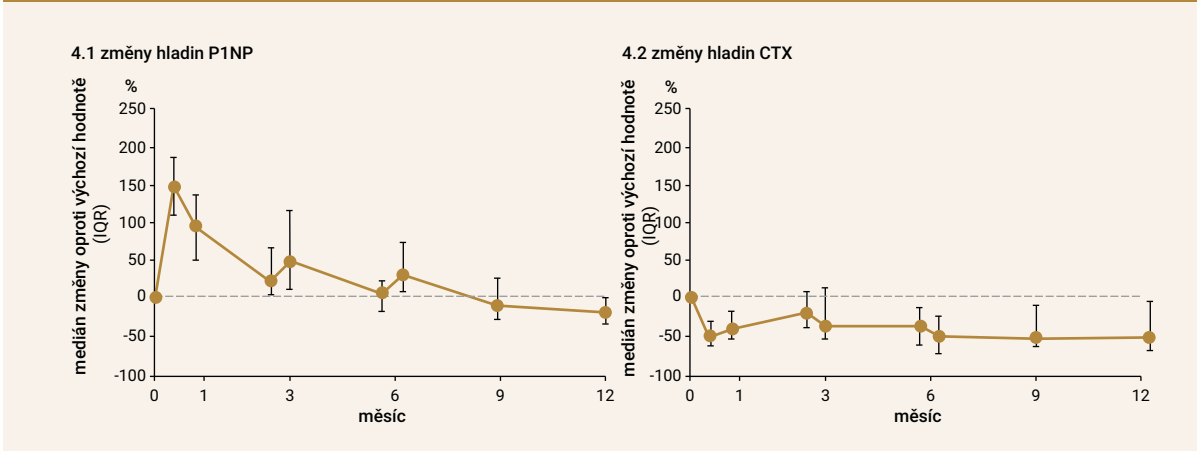
Studie STRUCTURE

Další klinickou studií fáze 3 byla studie STRUCTURE: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteopo-

Graf 3 | Studie FRAME – změny BMD v oblastech bederní páteře (3.1), celkového femuru (3.2) a krčku femuru (3.3) a v hladinách markerů kostního obratu: P1NP (3.4) a β -CTX (3.5). Upraveno podle [53]

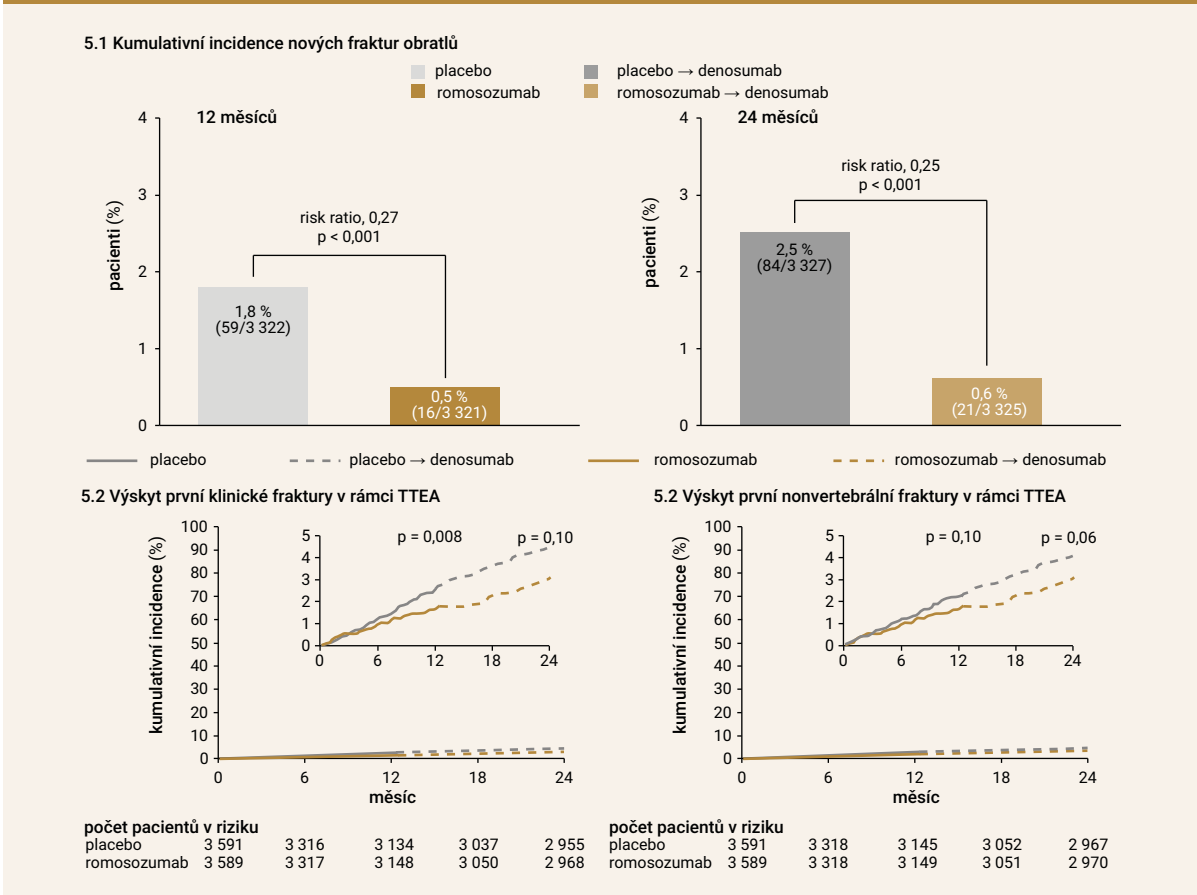


Graf 4 | Studie FRAME – farmakodynamika – změny hladin P1NP (4.1) a CTX (4.2) v průběhu 12 měsíců.
Upraveno podle [53]



BTM – marker kostního obratu/Bone Turnover Marker **CTX** – C-Terminální telepeptid typu 1 (kolagen) **IQR** – interkvartilové rozmezí/InterQuartile Range – **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu

Graf 5 | Studie FRAME – poměr rizika vertebrální a nonvertebrální fraktury při léčbě romosozumabem vs placebem:
(5.1) Kumulativní incidence nových zlomenin obratlů po 12/24 měsících (5.2) výskyt první klinické zlomeniny a (5.3) první nonvertebrální zlomeniny v rámci TTEA. Upraveno podle [53]



TTEA – hodnocení času do výskytu sledované události/Time-To-Event Analysis

rosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial). Jednalo se o randomizovanou, otevřenou studii fáze 3 [55], schéma 4.

Cílem studie bylo porovnat účinnost a bezpečnost léčby romosozumabem oproti léčbě teriparatidem u postmenopauzálních žen trpících osteoporózou, které přecházely z minimálně 3leté perorální léčby bisfosfonáty (v posledním roce alendronát).

Do studie byly zařazeny postmenopauzální ženy s osteoporózou, které byly dříve léčeny perorálními bisfos-

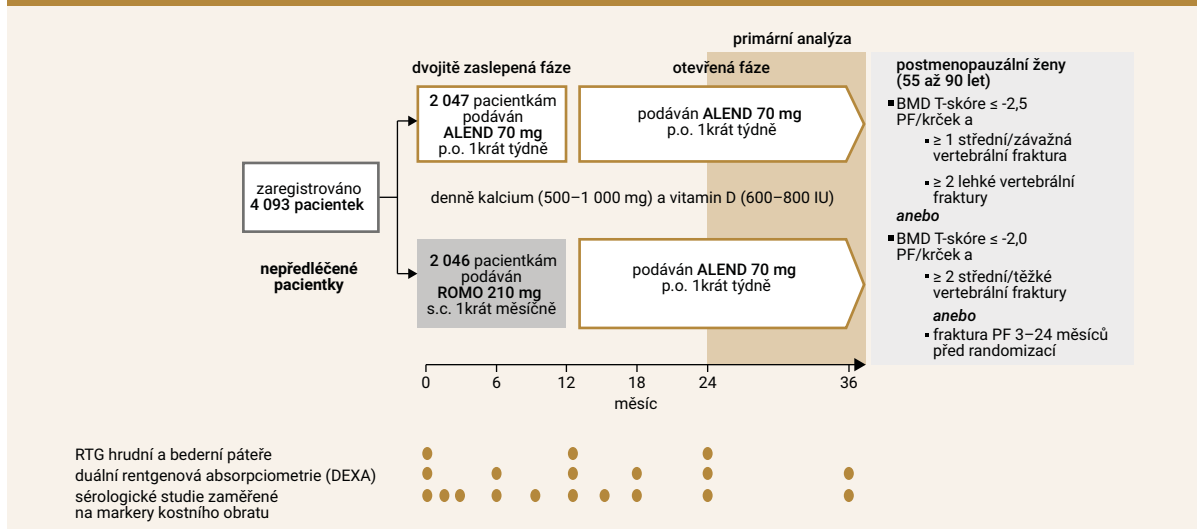
fonáty, byly randomizovány buď k terapii romosozumabem, nebo teriparatidem. Randomizováno bylo 436 žen.

Primárním cílem byla procentuální změna BMD v oblasti kyčelního kloubu (total hip) v průběhu 12 měsíců.

Sekundární cíle zahrnovaly změny BMD v ostatních měřených lokalitách skeletu, změny markerů kostního obratu a výskyt nových zlomenin obratlů.

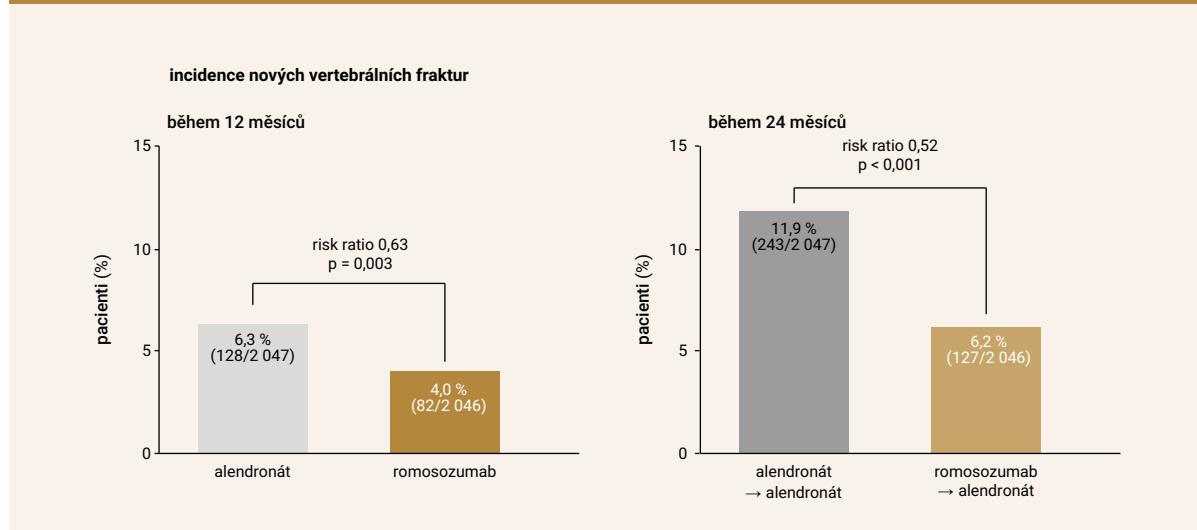
Léčba romosozumabem vedla k významně vyššímu nárůstu BMD v oblasti kyčelního kloubu ve srovnání s teriparatidem. Ve skupině léčené romosozumabem došlo k nárůstu BMD v oblasti proximálního

Schéma 3 | Studie ARCH. Upraveno podle [54]

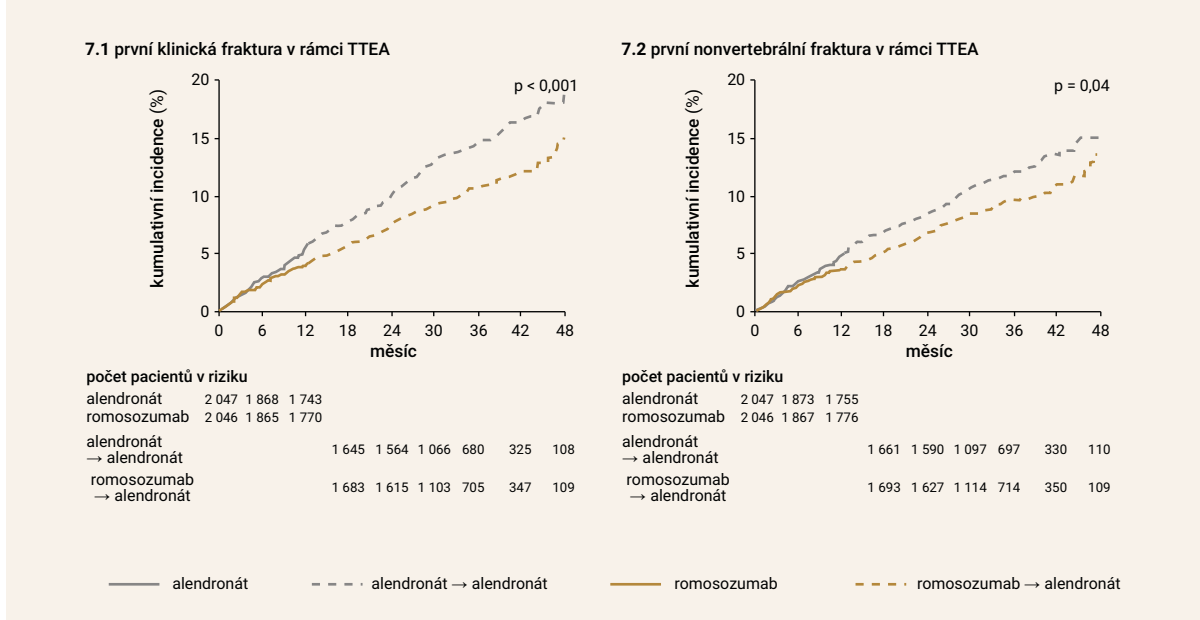


ALEND – alendronát BMD – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density PF – proximální femur ROMO – romosozumab

Graf 6 | Studie ARCH – posouzení kumulativní incidence nových vertebrálních fraktur v průběhu 24měsíčního sledování (primární cílový parametr 1). Upraveno podle [54]

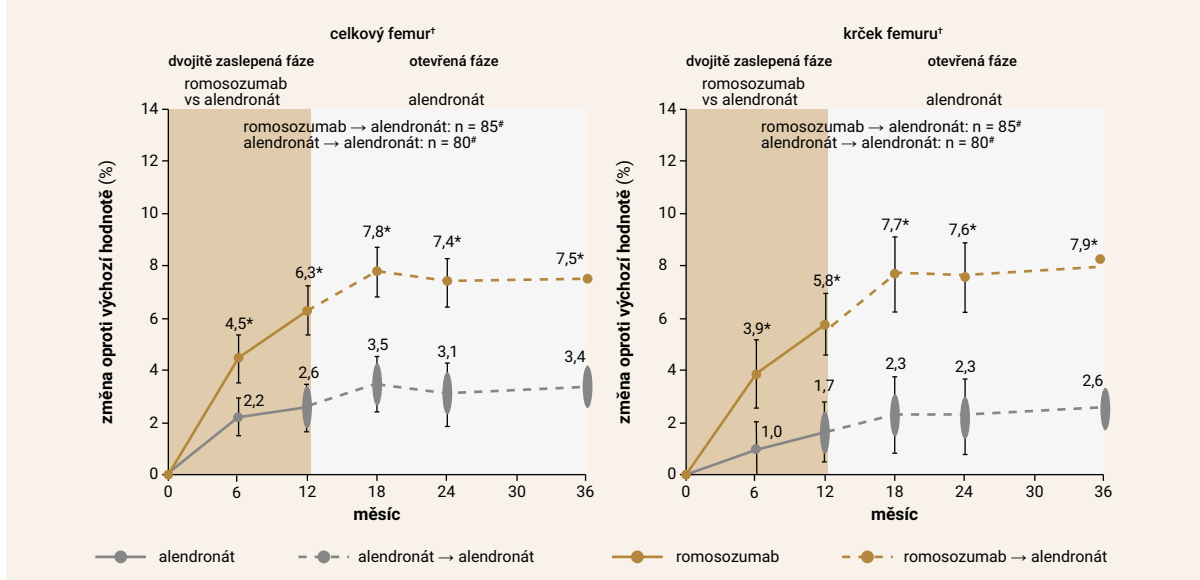


Graf 7 | Studie ARCH – kumulativní incidence klinických fraktur v primární analýze za 33měsíční léčebné období (primární cílový parametr 2). Upraveno podle [54]



TTEA – hodnocení času do výskytu sledované události/Time-To-Event Analysis

Graf 8 | Studie ARCH – změna BMD. Upraveno podle [54]



*nominální p < 0,001 (neupraveno pro multiplicitu)

Data uvádějí průměry nejmenších čtverců (95% CI). Podstudijní populace byla reprezentativní pro celou studii (údaje nejsou uvedeny).

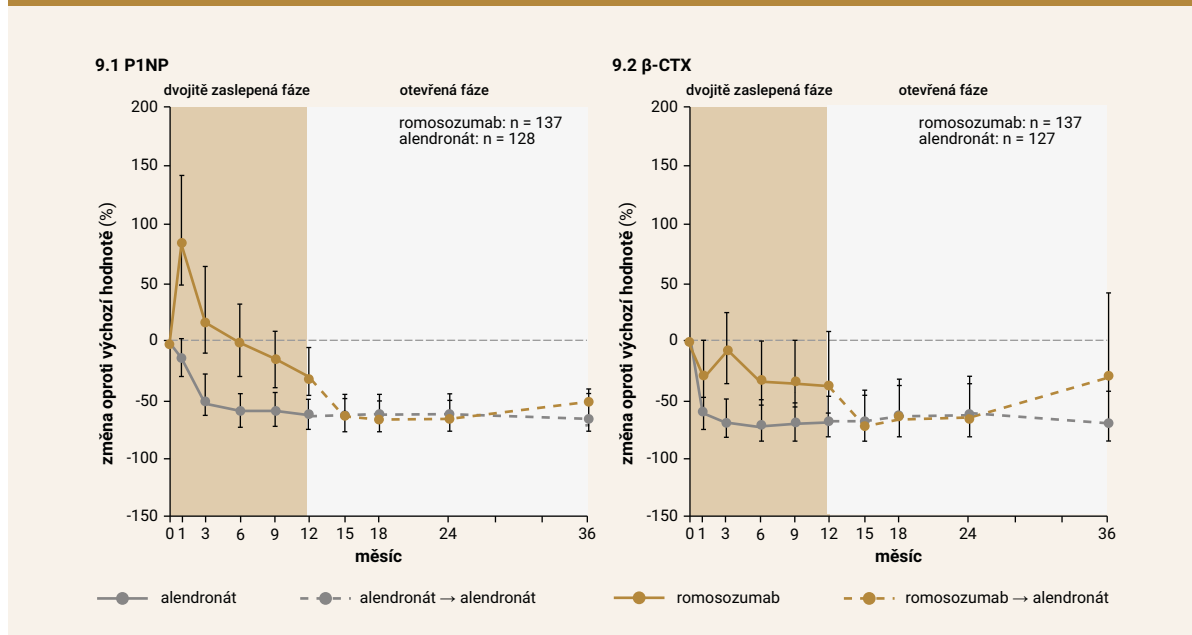
†ANCOVA model s použitím LOCF upravený podle léčby, přítomnosti závažné zlomeniny obratle na počátku studie, výchozí hodnoty BMD, typu přístroje a interakce výchozí hodnoty BMD

#počet subjektů s hodnotami na počátku a alespoň jednou návštěvou po počátku v 6. nebo 18. měsíci

ANCOVA – analýza kovariance

BMD – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density CI – konfidenční interval/Confidence Interval LOCF – poslední přenesený údaj/Last-Observation-Carried-Forward

Graf 9 | Studie ARCH – změna markeru kostního obratu. Upraveno podle [54]



Sloupce označují mezikvartilové rozmezí pro hladiny P1NP a β -CTX
 $p < 0,001$ pro srovnání v měsících 1, 3, 6, 9 a 12

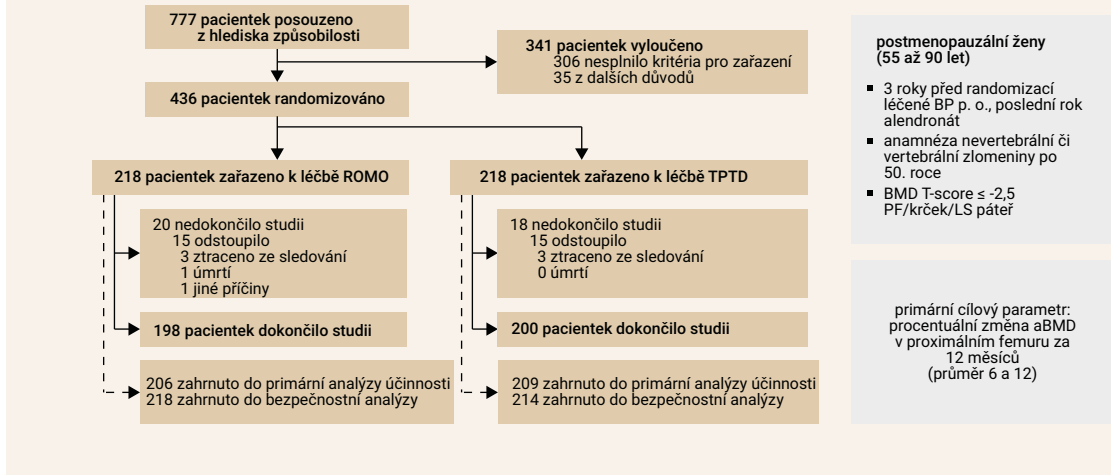
β -CTX – β -izomer C-terminálního telepeptidu typu 1 (kolagen)/ β -isomer of C-terminal telepeptide of type 1 collagen
P1NP – prokolagen typu 1 inaktivního N-terminálního propeptid

Tab. | Studie ARCH – bezpečnostní profil. Upraveno podle [54]

nežádoucí příhoda (NP)	12. měsíc: dvojitě zaslepené období		primární analýza: dvojitě zaslepené a otevřené období	
	alendronát (n = 2 014)	romosozumab (n = 2 040)	alendronát – alendronát (n = 2 014)	romosozumab – alendronát (n = 2 040)
	n (%)			
NP během léčby	1 584 (78,6)	1 544 (75,7)	1 784 (88,6)	1 766 (86,6)
bolest zad	228 (11,3)	186 (9,1)	393 (19,5)	329 (16,1)
nazofaringitida	218 (10,8)	213 (10,4)	373 (18,5)	363 (17,8)
závažné NP	278 (13,8)	262 (12,8)	605 (30,0)	586 (28,7)
diagnostikovaná závažná KV NP (všechna)	38 (1,9)	50 (2,5)	122 (6,1)	133 (6,5)
srdeční ischemické NP	6 (0,3)	16 (0,8)	20 (1,0)	30 (1,5)
CMP	7 (0,3)	16 (0,8)	27 (1,3)	45 (2,2)
srdeční selhání	8 (0,4)	4 (0,2)	23 (1,1)	12 (0,6)
úmrť z KV-příčin	12 (0,6)	17 (0,8)	55 (2,7)	58 (2,8)
revaskularizace z nekoronární příčiny	5 (0,2)	3 (0,1)	10 (0,5)	6 (0,3)
periferní vaskulární NP nevyžadující revaskularizaci	2 (< 0,1)	0	5 (0,2)	2 (< 0,1)
úmrť z ostatních příčin	21 (1,0)	30 (1,5)	90 (4,5)	90 (4,4)

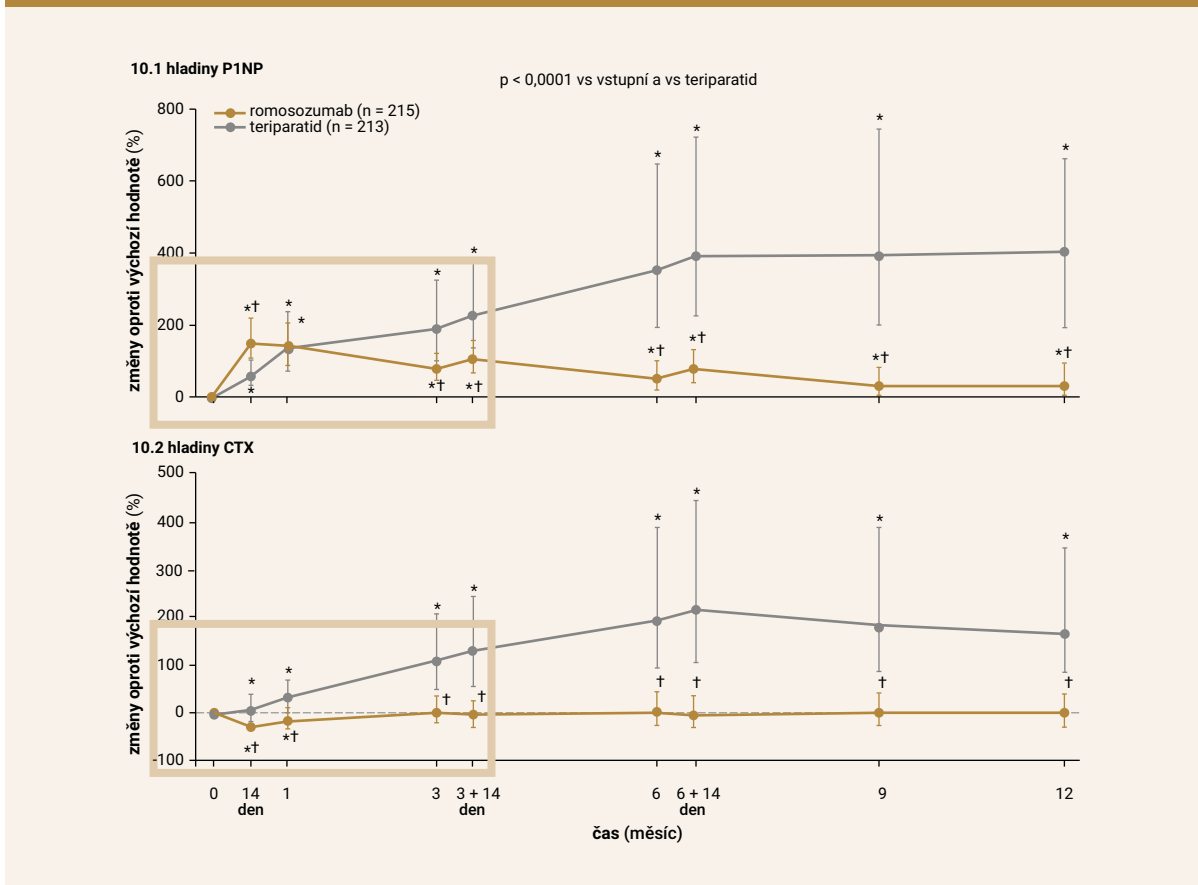
CMP – cévní mozková příhoda KV – kardiovaskulární NP – nežádoucí příhoda

Schéma 4 | Studie STRUCTURE – design studie (romosozumab vs teriparatid, sledování přechodu z perorálních bisfosfonátů; randomizovaná otevřená studie fáze 3). Upraveno podle [55]



BMD – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density LS – lumbosakrální PF – proximální femur ROMO – romosozumab TPTD – teriparatid

Graf 10 | Studie STRUCTURE – vývoj hladin kostních markerů v průběhu 12měsíční léčby – P1PN (10.1) a CTX (10.2). Upraveno podle [55]



femuru o 2,6 % (vs k poklesu o 0,6 % ve skupině léčené teriparatidem). Zvýšení bylo pozorováno i v ostatních měřených lokalitách (graf 10 a graf 11).

Romosozumab vykazoval odlišný účinek na markery kostního obratu ve srovnání s teriparatidem, což odráží jeho dvojitý účinek, tj. zvýšení kostní formace a snížení kostní resorpce.

Incidence nových zlomenin obratlů byla nižší ve skupině léčené romosozumabem ve srovnání se skupinou léčenou teriparatidem.

V obou skupinách byl výskyt nežádoucích účinků nízký, ale druh a četnost nežádoucích příhod se lišily. Ve skupině s romosozumabem byl zaznamenán vyšší výskyt reakcí v místě vpichu. Závažných nežádoucích příhod se vyskytlo málo, přičemž mezi skupinami nebyl v jejich výskytu významný rozdíl.

Romosozumab tedy prokázal vyšší účinnost na zvýšení BMD v oblasti kyčelního kloubu i páteře oproti teriparatidu u postmenopauzálních žen, které byly předléčeny bisfosfonáty. Měl také příznivý vliv na snížení rizika nových zlomenin obratlů. Stejně jako u všech klinických studií i v této existují omezení, například otevřený design, který může vnášet zkreslení. Nebyla hodnocena dlouhodobá bezpečnost a účinnost přesahující období studie [55].

Studie BRIDGE

Účinnost romosozumabu byla sledována též u mužů s osteoporózou. Studie BRIDGE se účastnili muži ve věku

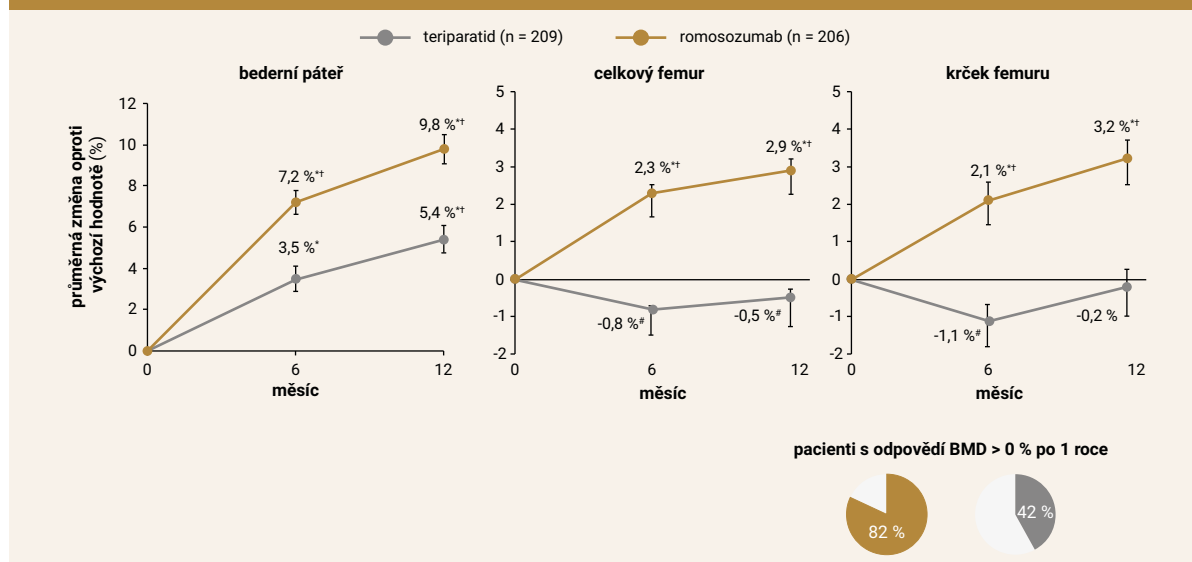
55–90 let, jejichž T-skóre v oblasti bederní páteře, proximálního femuru nebo krčku femuru bylo $\leq -2,5$ nebo $\leq -1,5$ a měli v anamnéze osteoporotickou frakturu. Muži byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání romosozumabu 210 mg 1krát měsíčně, nebo placebo po celkovou dobu 12 měsíců. Primárním cílem byla procentuální změna BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby. Ve skupině léčené romosozumabem došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře (12,1 % vs 1,2 %; proximálního femuru 2,5 % vs 0,5 %; $p < 0,001$) [56].

Metaanalýzy klinických hodnocení/ studií

Klinická hodnocení s romosozumabem se také stala předmětem několika metaanalýz.

Jednou z nich byl „Systematického přehled a metaanalýza účinnosti a bezpečnosti romosozumabu u postmenopauzální osteoporózy“. Tento systematický přehled a metaanalýza, kterou provedli Singh et al [57], hodnotí účinnost a bezpečnost romosozumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou a integruje údaje z různých klinických studií. Přehled se řídil pokyny PRISMA a systematicky vyhledával v databázích, jako jsou PubMed, Cochrane Library a ClinicalTrials.gov, relevantní studie do prosince 2020. Zahrnuty byly randomizované kontrolované studie (RCT) srovnávající romosozumab s placebem nebo jinou léčbou osteoporózy

Graf 11 | Studie STRUCTURE – změna BMD. Upraveno podle [55]



* $p < 0,0001$ vs výchozí hodnota

[†] $p < 0,0001$ vs teriparatid

[‡] $p < 0,05$ vs výchozí hodnota

aBMD – areální hustota kostního minerálu/areal Bone Mineral Density CI – konfidenční interval/Confidence Interval DEXA – dvouenergiová rentgenová absorpciometrie/Dual-Energy X-ray Absorptiometry LS – nejmenší čtverce/Least Squares

u žen po menopauze. Extrakce dat se zaměřila na výsledky, jako je denzita kostního minerálu (BMD), výskyt zlomenin a nežádoucí účinky. Riziko zkeslení bylo posouzeno pomocí Cochraneova postupu pro hodnocení rizika zkeslení výsledků RCT. Z této metaanalýzy vyplynulo, že romosozumab prokázal signifikantní účinnost v nárůstu BMD v oblasti bederní páteře, celkového femuru a krčku femuru ve srovnání s placebem a dalšími léčebnými přípravky, jako je alendronát nebo teriparatid. Souhrnná analýza ukázala, že romosozumab snížil riziko nových obratlových zlomenin o 37–50 % a neobratlových zlomenin přibližně o 20 %. Tato zjištění potvrzují jeho účinnost při zvyšování pevnosti kostí a snižování rizika zlomenin, což jsou klíčové cíle při léčbě osteoporózy.

Kritickým aspektem metaanalýzy byl také bezpečnostní profil přípravku romosozumab.

Mezi časté nežádoucí účinky patřily mírné až středně závažné reakce v místě vpichu.

V některých studiích však byl zaznamenán nárůst kardiovaskulárních příhod, což vyvolává obavy při dlouhodobém užívání (viz komentář kardiologa k této problematice na s. 77).

Metaanalýza zdůraznila potřebu pečlivého výběru a sledování pacientů, zejména u těch s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Přehled zdůrazňuje význam dalšího sledování bezpečnosti romosozumabu v reálných podmínkách a dalšího výzkumu, který by vymezil podskupiny pacientů, kteří by měli největší prospěch při minimálních rizicích. Srovnatelná účinnost s jinými léčebnými postupy při osteoporóze rovněž poskytuje základ pro individualizované strategie léčby.

Souhrnně lze říci, že přehled Singha et al poskytuje spolehlivé důkazy podporující účinnost romosozumabu při zlepšování stavu kostí a snižování počtu zlomenin u postmenopauzálních žen a zároveň upozorňuje na důležitá bezpečnostní hlediska, která je třeba řešit, aby se maximalizovaly výsledky pro pacienty [57].

Nežádoucí účinky romosozumabu

Kromě již zmíněných **kardiovaskulárních nežádoucích účinků**, které jistě budou předmětem dalších prací (ale v kontextu našeho článku jsou aktuálně posouzeny v rubrice **Komentáře** na s. 77, M. Vrablíkem), se v klinických hodnoceních nejčastěji vyskytly **nazofaryngitida** (13,6 %), **artralgie** (12,4 %), dále bolesti hlavy, svalové křeče, **hypersenzitivní reakce** (6,7 %) a výjimečně **hypokalcemie** (0,4 %).

Při podávání romosozumabu byl zachycen výskyt **važných protilátek**, a to v 18,6 % případů (snížení expozice romosozumabu o 25 %), neutralizačních protilátek v 0,9 % případů. Tyto však neměly vliv na léčebný efekt romosozumabu. Osteonekróza čelisti se u paci-

entek léčených romosozumabem vyskytla ve zcela minimální míře (0,03–0,05 %), a to nejspíše díky částečnému antiresorpčnímu účinku preparátu [58]. Riziko osteonekrózy čelisti zvyšuje přítomnost dalších komorbidit (nádory, anémie), kouření, současná riziková medicína (kortikoidy, chemoterapie), špatná hygiena dutiny ústní a periodontální onemocnění [59]. Účinnou prevencí je pravidelná dispenzarizace stomatologem a dodržování ústní hygieny. Atypické zlomeniny femuru byly u pacientek léčených romosozumabem hlášeny zcela ojediněle [53]. Každá pacientka s novými neobvyklými bolestmi v oblasti femuru by měla být vyšetřena k vyloučení takové fraktury [59].

Omezení indikace a kontraindikace

Romosozumab by neměl být podán těhotným a kojícím ženám, u zvířecích modelů byly pozorovány malformace skeletu [59].

U pacientů se sníženou renální funkcí se doporučuje častější monitorace kalcemie, účinnost je však obdobná jako u žen s normální renální funkcí (studie FRAME).

Nebyly provedeny klinické studie u pacientů se sníženou jaterní funkcí, nicméně se vzhledem k farmakokinetice romosozumabu nepředpokládá vliv snížené jaterní funkce na kinetiku romosozumabu [59]. Studie fáze 3 (FRAME, ARCH, STRUCTURE) zahrnuly pacientky ve věku do 90 let, v této populaci nebyla farmakokinetika věkem ovlivněna, nepředpokládají se tedy zvláštní opatření u starší populace.

Kontraindikací podání romosozumabu je **přecitlivělost** na léčivou nebo pomocnou látku obsaženou v přípravku, dále **hypokalcemie** (u části pacientek byla při léčbě romosozumabem pozorována přechodná hypokalcemie).

Léčba musí být zahájena při normální hladině kalcia a v průběhu léčby by měla být podávána suplementace kalcie a vitamínem D. Monitorace kalcemie je doporučena při rozvoji příznaků hypokalcemie a u rizikových skupin, např. u pacientek se sníženou renální funkcí.

Kontraindikací léčby je přítomnost **infarktu myokardu** nebo **cévní mozkové příhody v anamnéze**. Dle znění SPC je u pacientek s kardiovaskulárními rizikovými faktory nutné posoudit míru rizika fraktury a rizika ischemické příhody a lék indikovat pouze, pokud ošetřující lékař/ka soudí, že přínos převyšuje riziko, a pacientka po informování o přínosech i potenciálních rizicích s léčbou souhlasí [59].

Indikace a úhrada

Romosozumab může být předepsán v úhradě ze zdravotního pojištění po splnění níže uvedených podmínek těmito odbornostmi: klinická osteologie, endokrinologie, gynekologie, revmatologie, vnitřní lékařství, ortopedie/traumatologie.

Romosozumab je hrazen u postmenopauzálních žen s **denzitometricky prokázanou osteoporózou** (T-skóre $\leq 2,5$ SD) na standardních měřených místech (bederní páteř, proximální femur, ev. předloktí) a **prodělanou osteoporotickou zlomeninou** bez anamnézy infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody.

Léčba je hrazena maximálně 1 rok. Po jejím ukončení musí následovat léčba anti-resorptivem (např. bisfosfonáty nebo denosumabem) [59].

Dlouhodobá léčba osteoporózy

Doporučení pro léčbu osteoporózy poskytují obvykle obecná doporučení, nikoliv adresné, individuální scénáře dlouhodobé léčby.

Anti-resorpční léky jako aminobisfosfonáty jsou obvykle doporučovány jako terapie první volby a dominují v léčbě osteoporózy posledních 20 let, avšak délka jejich použití je obvykle omezena z bezpečnostních důvodů na 5–7 let.

Úbytek kostní hmoty ve smyslu osteopenie nebo osteoporózy může být však diagnostikován již ve věku kolem 50 let. S ohledem na předpokládanou délku života je tedy u tohoto chronického onemocnění nutno stanovit dlouhodobou strategii léčby. Neexistují jasná doporučení, jak postupovat při léčbě postmenopauzální osteoporózy, která může trvat 20, 30 i více let, tedy po zbytek života. Cíle léčby osteoporózy musí být tedy pro každého pacienta individualizovány v závislosti na věku, tíži a komplikovanosti onemocnění.

Pro těsně postmenopauzální ženy s osteopenií nebo hraniční osteoporózou byla v minulosti s výhodou podávána suplementace estrogenu, avšak vzhledem k nežádoucím účinkům bylo od této léčby z osteologické indikace ustoupeno.

Výhodnými preparáty v tomto časném postmenopauzálním období byly jistě selektivní modulátory estrogenových receptorů (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs), které snižují riziko karcinomu prsu a zároveň mají příznivý vliv na množství kostní hmoty v oblasti páteře. Efekt na kost v oblasti proximálního femuru nebyl prokázán, avšak riziko fraktury v této oblasti časně po menopauze je relativně nízké [60,61]. Bohužel, v naší republice v současné době není na trhu ani jeden zástupce této lékové skupiny.

Další možností léčby jsou perorální bisfosfonáty s krátkým intervalem podání. Léčba po dobu 3–4 let vede ke stabilizaci hodnoty BMD a následně je možné zvážit i několikileté léčebné prázdniny. V průběhu tohoto období je nutné pravidelné přehodnocení rizika fraktur přibližně v 1ročních intervalech. I pro ženy s významnější kostní ztrátou (BMD v oblasti kyčle < -3 až $-3,5$ SD) může 3–4letá léčba znamenat prevenci dalšího poklesu BMD,

pokud tyto ženy ještě nesplní indikační kritéria k osteoanabolické léčbě [62].

Pro ženy s pokročilejší osteoporózou (BMD T-skóre $-2,9$ až $-2,5$ SD, bez fraktur) v 7. dekádě života, ale i pro mladší ženy může vést léčba bisfosfonáty ke zlepšení nebo uchování současné kostní hmoty, a tedy i ke snížení rizika fraktur. U této skupiny pacientek se odhaduje, že v průběhu léčby po dobu 3–5 let 50 % pacientek dosáhne zlepšení BMD nad diagnostickou hranici osteoporózy [63]. Jistě je rozumné zahájit léčbu perorálními bisfosfonáty, podávanými 1krát týdně nebo 1krát měsíčně, a teprve v případě komplikací nebo špatné compliance přejít na intravenózní bisfosfonáty. Zvláště pro starší pacientky, u nichž jsou perorální bisfosfonáty kontraindikovány, a tedy nelze dodržet pravidla perorálního užití, anebo je dostupnost osteologického pracoviště obtížná, je intravenózní zoledronát lékem volby.

Po 3–5 letech léčby bisfosfonáty bez fraktur, při stabilizaci BMD nebo nárůstu nad hodnotu T-skóre $> -2,5$ SD, je opět možno uvažovat o přerušení léčby [64,65].

Díky vazbě bisfosfonátů přímo na kostní minerál pokračuje ochrana před vznikem fraktur i po vysazení terapie. Pacienti by opět měli být pravidelně monitorováni s ohledem na hodnoty BMD, snížení tělesné výšky a hodnot markerů kostního obratu v pravidelných ročních intervalech. Další krátký cyklus podávání bisfosfonátu (3 roky) může být oprávněný při zachycení signifikantního úbytku kostní hmoty. Také nárůst markerů kostního obratu může být signálem podporujícím obnovení podávání bisfosfonátu, pro toto však nejsou ověřená data. Pokud ovšem při léčbě dojde ke vzniku osteoporotické fraktury, je nutno zvážit intenzifikaci anti-resorpční terapie nebo vhodnost anabolické léčby [62].

Pro pacientky s pokročilejší osteoporózou a s přítomností rizikových faktorů by měla být zvažována terapie s jiným mechanismem účinku, jako je denosumab. Stav těchto pacientů ještě nemusí být natolik závažný, aby byla indikována anabolická léčba, ale dosažení cílové hodnoty BMD je obtížnější a dlouhodobější než u pacientů bez dalších rizikových faktorů [66].

Postmenopauzální ženy s osteoporotickou frakturou v anamnéze, zvláště v nedávné době, nebo mnohočetnými osteoporotickými frakturami nebo velmi nízkým BMD by měly být indikovány k anabolické léčbě. Riziko další zlomeniny je nejvyšší v průběhu 2 let následujících po zlomenině a dosahuje 20 % [67–70]. Pacienti s mnohočetnými frakturami jsou také ve zvýšeném riziku zlomenin [71]. Takto rizikový pacient by měl být vždy rentgenologicky vyšetřen k vyloučení kompresivních fraktur obratlů, které až v 50 % probíhají zcela asymptoticky [72–74]. U takto rizikových pacientů je nutná rychlá redukce rizika zlomenin. Při použití anti-resorpčních preparátů dochází k redukci nonvertebrálních frak-

tur nejdříve po 3 letech léčby a tato redukce dosahuje maximálně 20–25 % [75,76], po 3–4 letech léčby však již nastává plateau na křivce nárůstu BMD [77].

U pacientů, u kterých i nadále BMD zůstává v rozmezí osteoporózy, je sporné, zda bude mít pokračující antiresorpční léčba efekt.

Sekvenční terapie anabolickým preparátem a následně antiresorpčním lékem vede k nejvyššímu nárůstu BMD a nejlépe snižuje dlouhodobé riziko fraktury [79–80]. Proto, pokud je to možné, měla by anabolická léčba předcházet antiresorpční.

Romosozumab je v současné době doporučen jako lék první volby pro pacientky s těžkou osteoporózou komplikovanou prodělanou osteoporotickou frakturou. Jedná se tedy o pacientky s vysokým rizikem další fraktury.

Při léčebné sekvenci romosozumab – antiresorpční preparát je nárůst BMD v oblasti proximálního femuru přibližně o 6–6,2 %, v oblasti bederní páteře o 13,1–13,7 % vyšší než při opačném léčebném postupu, tedy antiresorptivum – romosozumab [81].

Po ukončení anabolické léčby je žádoucí strategií k udržení BMD a pevnosti kosti podávání intravenózního zoledronátu a perorálních bisfosfonátů, nebo denosumabu.

Závěr

Osteoporóza je časté onemocnění, které predisponuje jedince ke zlomeninám, což vede k významné morbiditě a mortalitě.

Sklerostin, protein, který inhibuje Wnt-signalizaci a tvorbu kostí, se stal terapeutickým cílem poté, co bylo zjištěno, že nedostatek sklerostinu vede k nárůstu kostní hmoty a zvyšuje odolnost vůči zlomeninám.

Romosozumab, monoklonální protilátka proti sklerostinu, se ukázal jako mimořádně účinný při zvyšování denzity kostního minerálu (BMD), modulaci markerů kostního obratu a redukci rizika fraktur.

Při léčbě romosozumabem dochází k rychlému a účinnému snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Dvojitý mechanismus účinku činí z romosozumabu jedinečnou a účinnou možnost léčby osteoporózy, zejména v případech, v nichž je žádoucí rychlé navýšení denzity kostí. Významné snížení rizika zlomenin představuje podstatný klinický přínos.

Romosozumab je v současné době doporučen jako lék první volby pro pacientky s těžkou osteoporózou komplikovanou prodělanou osteoporotickou frakturou. Klinické studie podporují použití romosozumabu jako silného anabolického přípravku i u pacientek, které byly dříve léčeny bisfosfonáty. To by mohlo vést ke změnám v léčebných doporučeních a nabídnout alternativu

pro pacienty, kteří vyžadují výraznější zlepšení kostní denzity.

Potenciální kardiovaskulární rizika však vyžadují vyvážené zvážení přínosů a rizik přizpůsobené individuálním profilům pacientů.

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na optimalizaci výběru pacientů a další objasnění jeho dlouhodobého bezpečnostního profilu.

Literatura

1. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(7): 3540–3545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.7.3540>>.
2. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89(2): 309–319. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3)>.
3. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S et al. Isolation of novel cytosine from human fibroblasts that specifically inhibit osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234(1): 137–143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1997.6603>>.
4. Fata JE, Kong YY, Li J et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000; 103(1): 41–50. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00103-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00103-3)>.
5. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253(2): 395–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1998.9788>>.
6. Williamson E, Bilsborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. *J Immunol* 2002; 169(7): 3606–3612. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3606>>.
7. Gonzalez-Suarez E, Branstetter D, Armstrong A et al. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formation in cultured epithelial acini. *Mol Cell Biol* 2007; 27(4): 1442–1454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01298-06>>.
8. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137–1148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>>.
9. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>.
10. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1586–1592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8415>>.
11. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889–1897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.15.1889>>. Erratum in: *JAMA* 2002; 288(22): 2825.
12. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006; 119(4 Suppl 1): S25–S31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.12.020>>.
13. Roux C, Gernerio P, Thoma T et al. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1): 26–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.07.003>>.

14. Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112(4): 281–289. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01124-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01124-x)>.
15. Shuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: Rotterdam study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.10.001>>. Erratum in: *Bone* 2006; 38(4): 603.
16. Saadtop, Bohr HH. Alfacalcidol in prednisone treatment – A controlled study of effect on bone mineral content in lumbar spine, femoral neck and shaft. In: Abstracts. XIX European Symposium on Calcified Tissues. June 15–19, 1986, Stockholm, Sweden. *Calcif Tissue Int* 1986; 39(Suppl A): A58.
17. Verstraeten A, Dequeker J, Geusens P. Prevention of postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis patients. A two-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(4): 351–358.
18. Yamada H. Long-term effect of alpha-hydroxy vitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1989; 65(6): 603–614. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrine1927.65.6_603>.
19. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P et al. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61(10): 1495–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199605270-00015>>.
20. Lakatos P, Kiss L, Horvath C et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alphacalcidol. *Z Rheumatol* 2000; 59(Suppl 1): 48–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s003930070040>>.
21. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9(1): 75–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980050118>>.
22. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Doporučení SÚKL týkající se bezpečnosti HRT: negativní poměr rizika a přínosu pro prevenci osteoporózy jako užití první volby.
23. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>>.
24. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>>.
25. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(18): 2024–2030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.18.2024>>.
26. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937): 337–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature01658>>.
27. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292(4): 490–495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.4.490>>.
28. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(7): 3540–3545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.7.3540>>.
29. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cysteine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 577–589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/318811>>.
30. Hernandez P, Whitty C, Wardale RJ et al. New insights into the location and form of sclerostin. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446(4): 1108–1113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.079>>.
31. Weidauer SE, Schmieder P, Beerbaum M et al. NMR structure of the Wnt modulator protein Sclerostin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380(1): 160–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.062>>.
32. Van Bezooijen RL, Papapoulos SE, Hamdy NA et al. Control of bone formation by osteocytes? Lessons from the rare skeletal disorders sclerosteosis and van Buchem disease. *BoneKey-Osteovision* 2005; 2(12): 33–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1138/20050189>>.
33. Li X, Zhang Y, Kang H et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280(20): 19883–19887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413274200>>.
34. Ellies DL, Viviano B, McCarthy J et al. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res* 2006; 21(11): 1738–1749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060810>>.
35. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26(2): 229–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.320>>.
36. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013; 54(2): 244–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.02.022>>.
37. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013; 54(2): 250–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.016>>.
38. Bellido T, Ali AA, Gubrij I et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146(11): 4577–4583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0239>>.
39. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 2008; 283(9): 5866–5875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M705092200>>.
40. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* 2015; 75(10): 1049–1058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0417-7>>.
41. Genetos DC, Yellowley CE, Loots GG. Prostaglandin E2 signals through PTGER2 to regulate sclerostin expression. *PLoS ONE* 2011; 6(3): e17772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017772>>.
42. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ et al. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(2): 582–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI40568>>.
43. Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA et al. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone* 2010; 46(6): 1486–1497. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.02.018>>.
44. Balemans W, Patel N, Ebeling M et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002; 39(2): 91–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.2.91>>.
45. Fosmoë RJ, Holm RS, Hildreth RC. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. *Radiology* 1968; 90(4): 771–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/90.4.771>>.
46. Balemans W, Ebeling M, Patel N et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10(5): 537–543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/10.5.537>>.
47. Van Ness J. Scientists find 'bone mass gene' in South Africans suffering from inherited disease". Oshkosh Northwestern. Oshkosh, Wisconsin. Associated Press. 26 May 1999. p. B5. Retrieved 24 December 2018 – via Newspapers.com. Dostupné z WWW: <<https://www.newspapers.com/article/the-oshkosh-northwestern-bone-mass-gene/26480491/>>.
48. Li X, Ominsky MS, Warmington KS et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 578–588. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081206>>.

49. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010; 25(5): 948–959. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.14>>.
50. Padhi D, Jang G, Stouch B et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 19–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.173>>.
51. Reid IR. Osteoporosis treatment at ASBMR 2012. *IBMS BoneKey*.
52. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2015; 30(2): 216–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2351>>.
53. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>>.
54. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417–1427. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>>.
55. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10102): 1585–1594. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)>.
56. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(9): 3183–3193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02163>>.
57. Singh S, Dutta S, Khasbage S et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33(1): 1–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06095-y>>.
58. Palla B, Anderson J, Miloro M et al. Romosozumab-associated medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Cases* 2023; 9(9): 100318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.omsc.2023.100318>>.
59. Eeventy. SPC. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z WWW: <https://www.sukl.cz/leciva/em-romosozumab>. [24-02-2024]
60. Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(7): 728–753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>>.
61. Lello S, Capozzi A, Scambia G. The tissue-selective estrogen complex (bazedoxifene/conjugated estrogens) for the treatment of menopause. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 5064725. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2017/5064725>>.
62. Cosman F. Long term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(4): 420–426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000509>>.
63. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM et al. Goal directed treatment for osteoporosis: a progress report from the ASBMR-NOR Working Group on goal-directed treatment for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017; 32(1): 3–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3039>>.
64. Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4546–4554. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1971>>.
65. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report for a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1910. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2918>>.
66. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM et al. Goal directed treatment for osteoporosis: a progress report from the ASBMR-NOR Working Group on goal-directed treatment for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017; 32(1): 3–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3039>>.
67. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017; 28(6): 1765–1769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3976-5>>.
68. Van Geel TA, Huntjens KM, van den Bergh JP et al. Timing of subsequent fracture after an initial fracture. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(3): 118–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-010-0023-2>>.
69. Kanis J, Johansson H, Odén A et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int* 2018; 29(8): 1747–1757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4502-0>>.
70. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L et al. Risk of subsequent fractures after prior fracture among older women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 79–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4732-1>>.
71. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res* 2012; 27(3): 645–653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1476>>.
72. Cosman F, Krege JH, Looker AC et al. Spine fracture prevalence in a nationally representative sample of US women and men aged over 40 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014. *Osteoporos Int* 2017; 28(6): 1857–1866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3948-9>>.
73. Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL et al. Best practices for dual-energy X-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom* 2016; 19(2): 127–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.003>>.
74. 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. *Endocr Pract* 2016; 22(Suppl 4): S1–S42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161435.GL>>.
75. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>.
76. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809–1822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>>.
77. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomised extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 243–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1494>>.
78. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Denosumab and teriparatide transition in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9999): 1147–1155. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5)>.
79. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a Randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10102): 1585–1594. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)>.
80. Brown JP. Antiresorptives: Safety Concerns-Clinical Perspective. *Toxicol Pathol* 2017; 45(7): 859–863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0192623317737066>>.
81. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int* 2022; 33(6): 1243–1256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06174-0>>.

- 82.** Paszty C, Turner CH, Robinson MK et al. Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Miner Res* 2010; 25(9): 1897–1904. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1002/jbmr.161>>.
- 83.** Nusse R. Developmental biology. Making head or tail of Dickkopf. *Nature* 2001; 411(6835): 255–256. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1038/35077199>>.
- 84.** Yang XD, Jia XC, Corvalan JR et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38(1): 17–23. Dostupné z DOI: <[http://doi.10.1016/s1040-8428\(00\)00134-7](http://doi.10.1016/s1040-8428(00)00134-7)>.
- 85.** Hsu CP, Maddox J, Block G et al. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Romosozumab. *J Clin Pharmacol* 2022; 62(9): Dostupné z DOI: <<http://doi.1132-1141.10.1002/jcph.2050>>.
- 86.** Poole KES, Treece GM, Pearson RA et al. Romosozumab enhances vertebral bone structure in women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2022; 37:2 56–264. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1002/jbmr.4465>>.

comment on | komentář k | komentář k

Růžičková O. Romosozumab – nový lék v terapii osteoporózy. Clin Osteol 2024; 29(3): 55–76.

Kardiovaskulární riziko při léčbě romosozumabem

Cardiovascular risk with romosozumab treatment

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.lf1.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 27. 7. 2024

Vzájemná podmíněnost rizik mezi osteoporózou a aterosklerózou

Osoby s osteoporózou a s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny mají vyšší riziko aterosklerotických komplikací. Pacienti po infarktu myokardu či ischemické cévní mozkové příhodě mají vyšší riziko rozvoje osteoporózy. Důvodů je více. V první řadě jsou to sdílené rizikové faktory zvyšující riziko výskytu obou patologií – věk, kouření, fyzická inaktivita, diabetes mellitus a estrogenní deprivace. Obvinit však můžeme i přímé společné patofyziologické mechanismy vedoucí na jedné straně k vasculárním kalcifikacím a na druhé straně ke ztrátě kostní hmoty [1].

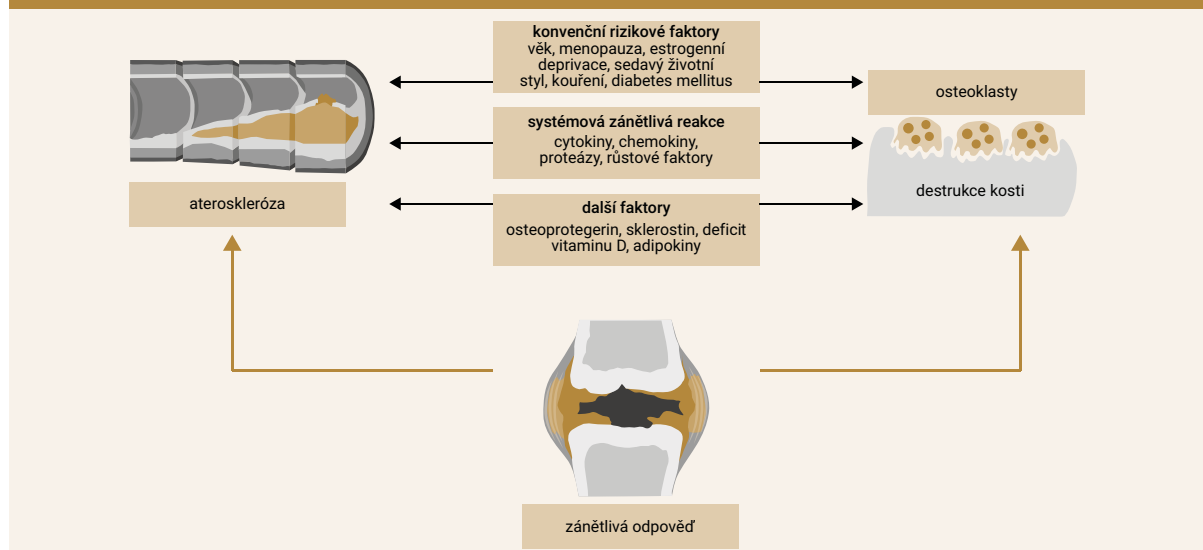
Mechanismem propojujícím tyto děje je subklinický zánět: zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (inter-

leukin 6, tumor necrosis factor alfa) a dalších mediátorů regulujících funkce osteoblastů, osteoklastů, ale i endoteliálních buněk a hladkého svalstva cévní stěny (osteoprotegerin, sklerostin, fibroblastový růstový faktor 23) [2].

Léčba osteoporózy a romosozumab z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti: výsledky klinických studií ARCH a FRAME

Věnovat pozornost kardiovaskulárnímu riziku pacientů s osteoporózou má tedy zásadní význam. Ze stejného důvodu je vhodné posuzovat bezpečnost postupů užívaných v léčbě osteoporózy z hlediska vlivů na kardiovaskulární systém. Poslední přírůstek do portfolia možností farmakoterapie osteoporózy – monoklonální protilátka

Schéma | Společné patofyziologické mechanismy ASKVO a osteoporózy. Upraveno podle [1]



proti sklerostinu romosozumab vzbudil diskusi ohledně možného vlivu této léčby na cévní systém a riziko aterosklerotických cévních příhod. Sklerostin je produkován také buňkami hladkého svalstva arteriální stěny a bývá spojován s progresí vaskulární kalcifikace. Na druhé straně některá pozorování odpovídala možnosti, že svým působením může sklerostin proces vaskulární kalcifikace inhibovat [3]. Na tato kontroverzní pozorování navázal klinický výzkum zaměřený na posouzení léčby romosozumabem, který zvýšil riziko ischemických cévních příhod ve studii **ARCH** (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) ve srovnání s alendronátem, ovšem ve větší studii **FRAME** (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) žádné navýšení rizika pozorováno nebylo [4,5].

Podívejme se podrobně na zastoupení jednotlivých typů cévních příhod ve studii ARCH shrnutých v **tab. 1**.

Jak vidíme z **tab.1**, byly celkové počty příhod ve studii nízké. Vezmeme-li v úvahu, že studovaná populace měla průměrný věk 74,1 roku, očekávali bychom i při příznivé konstelaci rizikových faktorů 10leté riziko aterosklerotické cévní příhody 10%, jak vyplývá z tabulky SCORE2 pro vysoce rizikové regiony, mezi které patří i Česko. Přitom skutečný výskyt např. koronárních nebo cerebrovaskulárních příhod i v romosozumabové větvi odpovídá 10letému riziku cévní příhod v míře 8 %, ve větvi

léčené aledronátem dokonce 3 %. Zdá se tedy, že vybraná populace reprezentovala populaci spíše méně rizikovou.

Studie FRAME sledovala větší soubor nemocných podobných vstupních charakteristik jako studie ARCH. Ve srovnání s placebem se při užívání romosozumabu v této studii počty kardiovaskulárních příhod vůbec nelišily.

Po publikacích výsledků uvedených studií následovala bohatá diskuse o klinickém významu těchto pozorování a více návrhů vysvětlujících diskrepantní pozorování.

Mezi hlavní patří možný pozitivní vliv alendronátu na cévní riziko ve srovnání s neutrálním vlivem romosozumabu a odlišnosti v charakteristikách souborů pacientů obou studií nebo vliv náhody [6]. Zajímavý byl náhled analýzy hodnotící čistý benefit léčby romosozumabem při výskytu jedné jediné kardiovaskulární příhody v romosozumabovém léčebném rameni byl touto léčbou snížen počet klinických fraktur o 3,7 ve srovnání s alendronátem [7].

Nemá však smysl opakovat popsání fakta. Spíše se zamysleme nad praktickým přístupem k pacientům vhodným pro léčbu romosozumabem z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti. Základním krokem je stanovení rizika výskytu kardiovaskulární příhody. Má-li pacient manifestní cévní onemocnění, pokročilejší chronické renální onemocnění, diabetes mellitus nebo jiný důvod je automaticky zařazen do kategorie vysokého nebo velmi vysokého rizika. Pokud nejsou tyto rizikové fak-

Tab. 1 | Typy a četnost výskytu KV-příhod ve studii ARCH. Upraveno podle [4]

událost	12. měsíc: dvojité zaslepené období		primární analýza: dvojité zaslepené a otevřené období*	
	romosozumab (n = 2 040)	alendronát (n = 2 014)	romosozumab → alendronát (n = 2 040)	alendronát → alendronát (n = 2 014)
závažná nežádoucí příhoda	262 (12,8 %)	278 (13,8 %)	586 (28,7 %)	605 (30 %)
odhadovaná závažná KV-příhoda†	50 (2,5 %)	38 (1,9 %)	133 (6,5 %)	122 (6,1 %)
srdeční ischemická příhoda	16 (0,8 %)	6 (0,3 %)	30 (1,5 %)	30 (1,0 %)
cévní mozková příhoda	16 (0,8 %)	7 (0,3 %)	45 (2,2 %)	27 (1,3 %)
srdeční selhání	4 (0,2 %)	8 (0,4 %)	12 (0,6 %)	23 (1,1 %)
smrt	17 (0,8 %)	12 (0,6 %)	58 (2,8 %)	55 (2,7 %)
nekoronární revaskularizace	3 (0,1 %)	5 (0,2 %)	6 (0,3 %)	10 (0,5 %)
PVI-příhoda nevyžadující revaskularizaci	0	2 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)	5 (0,2 %)
smrt	30 (1,5 %)	21 (1,0 %) [#]	90 (4,4 %)	90 (4,5 %) [#]

*Incidence v době primární analýzy byla kumulativní a zahrnovala všechny příhody ve dvojité zaslepeném a otevřeném období (do 27. února 2017) u pacientů, kterým byla podána alespoň 1 dávku otevřeného alendronátu.

†Závažné nežádoucí KV-příhody byly posouzeny Duke Clinical Research Institute. Úmrtí KV-příčin zahrnují fatální příhody, které byly posouzeny jako související s kardiovaskulárním systémem nebo neurčené (a tedy možná s ním související).

[#]Jedna pacientka měla s léčbou nesouvisející vážnou nežádoucí příhodu pneumonie, která byla ve snímku primární analýzy nesprávně označena jako smrt a nebyla zahrnuta do analýzy smrtelných příhod.

KV – kardiovaskulární **PVI** – periferní vaskulární ischemická (příhoda)

Tab. 2 | Počty kardiovaskulárních příhod ve studii FRAME

typ příhody	12 měsíců		24 měsíců	
	placebo (%)	romosozumab (%)	placebo vs denosumab (%)	romosozumab vs denosumab (%)
jakákoliv vážná KV-příhoda	41 (1,1)	44 (1,2)	79 (2,2)	82 (2,3)
úmrtí	23 (0,6)	29 (0,8)	47 (1,3)	52 (1,5)
úmrtí z KV-příčin	15 (0,4)	17 (0,5)	29 (0,8)	31 (0,9)

KV – kardiovaskulární

Tab. 3 | Kategorie rizika KVO podle tabulek SCORE2* a SCORE2-OP* u zdánlivě zdravých osob podle věku

	SCORE2		SCORE2-OP
	< 50 let	50–69 let	≥ 70 let
NÍZKÉ až STŘEDNÍ riziko KVO: léčba RF není obecně doporučována	< 2,5 %	< 5 %	< 7,5 %
VYSOKÉ riziko KVO: léčba RF má být zvážena	2,5 až < 7,5 %	5 až < 10 %	7,5 až < 15 %
VELMI VYSOKÉ riziko KVO: léčba RF je obecně doporučována	≥ 7,5 %	≥ 10 %	≥ 15 %

KVO – kardiovaskulární onemocnění RF – rizikový faktor *SCORE2/ SCORE2-OP – Systematic COronary Risk Evaluation (osoby ve věku 40–69 let)/ Older Persons (osoby ve věku 70–89 let)

tory jasně manifestovány, je potřeba posoudit riziko výpočtem podle tabulky SCORE2 [8].

Tab. 3 uvádí stratifikaci rizika kardiovaskulární příhody v následujících 10 letech podle věkových kategorií na základě výsledku výpočtu podle tabulky SCORE 2.

Závěr

Pacienti s vysokým a velmi vysokým rizikem by měli mít dobře kontrovaná ovlivnitelná rizika (zanechání kouření, kompenzace arteriální hypertenze, dosažení cílových hodnot plazmatických lipidů, uspokojivá kontrola diabetu). U takových pacientů je velmi pravděpodobně podání romosozumabu bezpečné. Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody či akutního koronárního syndromu. V našich podmínkách není léčba těmto pacientům doporučována [9].

Za pragmatický přístup ale lze považovat například praxi v některých asijských zemích nebo v USA, v nichž není romosozumab doporučen po dobu 1 roku od proběhlé akutní aterosklerotické příhody [10–12].

Vždy platí, že přínos terapie musí převažovat její možná rizika. Při správném zohlednění a managementu kardiovaskulárního rizika lze tuto podmínku při použití romosozumabu jistě naplnit.

Literatura

1. Szekanez Z, Raterman HG, Pethő Z et al. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1805-7>>.
2. Laroche M, Pécourneau V, Blain H et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2017; 84(4): 427–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.022>>.
3. Kroupova K, Palicka V, Rosa J. Monoclonal antibodies for treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2023; 59(3): 195–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/dot.2023.59.3.3453905>>.
4. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417–1427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>>.
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>>.
6. Reid IR. What is the risk of cardiovascular events in osteoporotic patients treated with romosozumab? *Expert Opin Drug Saf* 2022; 21(12): 1441–1443. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2160445>>.
7. Di Monaco M, Castiglioni C, Bardesono F. Letter to the editor: consideration on: 'What is the risk of cardiovascular events in osteoporotic patients treated with romosozumab?' by Reid IR. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(1): 103–104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2173737>>.
8. Vrablík M, Cífková R, Tuka V et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2022; 64(2): 165–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33678/cor.2022.035>>.
9. EVENITY. SPC. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/evenity-epar-product-information_cs.pdf>.
10. EVENITY®prescribing information, Amgen KK, Tokyo, Japan.
11. EVENITY™ (romosozumab), medication guide, Amgen Korea Limited, Seoul, South Korea. Dostupné z WWW: <<https://www.amgen.co.kr/en/products/evenity>>.
12. EVENITY™ (romosozumab-aqqg) prescribing information, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA. Dostupné z WWW: <https://www.blue-shieldca.com/content/dam/bsca/en/provider/docs/2023/November/PRV_MP_Romosozumabaqqg_Evenity.pdf>.

Hluboká suprese kostní remodelace – vedlejší efekt léčby EGFR-TKI?: kazuistika

Profound suppression of bone remodeling – a side effect of EGFR-TKI treatment?: a case report

Jan Rosa^{1,2}, Ivo Fabrik³, Ondřej Soukup³, Vladimír Palička^{2,4}

¹Osteocentrum Affidea Praha, s.r.o.

²LF UK v Hradci Králové

³Centrum biomedicínského výzkumu FN Hradec Králové

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

✉ **MUDr. Jan Rosa** | rosaj@affidea-praha.cz | www.affidea-praha.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 27. 5. 2024

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 7. 6. 2024

Abstrakt

Signální dráha receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) se podílí na regulaci buněčných funkcí osteoklastů i osteoblastů. Útlum signalizace v této dráze aplikací inhibitorů tyrozinkinázy (EGFR-TKI) je využíván jako varianta protinádorové terapie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi genu *EGFR*. Popisujeme případ pacientky s NSCLC léčené afatinibem, u níž jsme pozorovali významnou supresi kostní remodelace doprovázenou vzestupem BMD, která byla dále potencována navazující aplikací denosumabu. Vliv inhibice EGFR-TKI na kostní metabolismus není dostatečně prostudován. In vitro data ukazují, že inhibice EGFR vede k útlumu aktivity osteoblastů i osteoklastů. Další výzkum je žádoucí i s ohledem na významné přesahy do klinické praxe – kostní metastázy, nádorová postižení skeletu (SRE), osteonekróza čelisti (ONJ).

Klíčová slova: receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) – inhibitory tyrozinkinázy inhibující EGFR (EGFR-TKI) – afatinib – hustota kostní tkáně (BMD) – C-terminální telopeptid kolagenu (CTX) – propeptid prokolagenu 1 N-terminální (P1NP)

Abstract

The EGFR signaling pathway is involved in the regulation of cellular functions of osteoclasts and osteoblasts. Suppression of signaling in this pathway by administration of EGFR-TKIs has been used as an option for anticancer therapy in NSCLC patients with activating mutations of the *EGFR* gene. We describe the case of an NSCLC patient treated with afatinib in whom we observed a significant suppression of bone remodeling accompanied by an increase in BMD, which was further potentiated by downstream administration of denosumab. The effect of EGFR-TKI inhibition on bone metabolism has not been sufficiently studied. In vitro data show that EGFR inhibition leads to attenuation of osteoblast and osteoclast activity. Further research is also desirable in view of important overlaps into clinical practice (bone metastases, Skeletal-Related Events, OsteoNecrosis of the Jaw).

Keywords: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) – Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKI) – afatinib – Bone Mineral Density (BMD) – C-terminal Telopeptide (CTX) – Procollagen type 1 N-terminal Propeptide (P1NP)

EGFR signální dráha a kost

Signální dráha receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je jedna z nejdůležitějších signálních cest regulujících růst, přežívání, proliferaci a diferenciaci savičích buněk. EGFR je transmembránový glykoprotein. Po vazbě některého z jeho ligandů na tento receptor dochází ke změnám, na jejichž konci je nitrobeničná fosforylace tyrozinu a v konečném důsledku syntéza specifických proteinů.

Význam EGFR-signalizace kostních buněk je prostudován pouze částečně. Reguluje růst a remodelaci kosti i kostní tumorigenezi. EGFR exprimují buňky mezenchymálního původu (osteoblasty a chondrocyty), které EGFR-signalizace udržuje v proliferačním módu v závislosti na typu ligandu. Terapeutický efekt derivátů parathormonu na osteoblasty je aspoň částečně zprostředkovan EGFR. Osteoklastogeneze je pravděpodobně podporována nepřímo tím, že EGFR-signalizace v osteoblastech stimuluje expresi RANK-ligandu (RANKL) na úkor exprese osteoprotegerinu (OPG). EGFR je upregulován u řady tumorů metastazujících do kostí i primárních kostních tumorů [1].

Inhibitory tyrozinkinázy EGFR (EGFR-TKI)

10–20 % pacientů postižených nemalobuněčným karcinomem plic (Non Small Cell Lung Cancer – NSCLC) vykazuje aktivační mutace EGFR. EGFR-inhibitory tyrozinkinázy (EGFR-TKI) byly zavedeny jako léčba první linie i adjuvantní léčba NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR. Mezi EGFR-TKI 1. generace se řadí erlotinib, gefitinib, lapatinib a ikotinib. Afatinib, neratinib a dakomitinib jsou představiteli 2. generace, osimertinib je řazen ještě o generaci výše. Užití této léčby je spojeno s prodloužením intervalu přežití bez příznaků nemoci (Disease-Free Survival – DFS) [2].

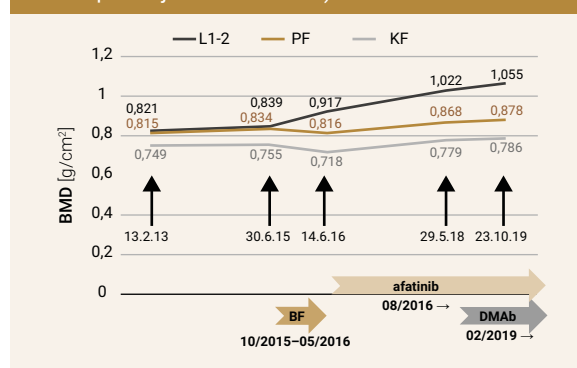
Kazuistika

Pacientka, narozená v roce 1954, byla na základě výsledku opakovaného denzitometrického (DXA) vyšetření indikována k osteologickému vyšetření v říjnu 2015. S výjimkou podstatného údaje o cystektomii s lymfadenektomií pro maligní tumor močového měchýře s vytvořením neveziky (2013) byla osobní anamnéza pacientky nevýznamná, bez anamnézy osteoporotických zlomenin. T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře v rozsahu L1–2 (tato oblast hodnocena pro nadhodnocení nálezu kaudálněji) bylo -2,7, přičemž jsme konstatovali vzestupy BMD v souvislosti s aplikací tibolonu mezi lety 2013–2015 z gynekologické indikace, která již byla ukončena (graf 1). Laboratorně byla zjištěna zvýšená úroveň kostní remodelace (CTX 884 ng/l, P1PNP 57,17 µg/l), bez odchylek v kalciumfosfátovém

metabolizmu. Bylo rozhodnuto o zahájení antiremodelační léčby bisfosfonáty. Ibandronát 150 mg p.o. 1krát za měsíc pacientka začala užívat v říjnu 2015. Po 3 měsících byla v lednu 2016 pro systémovou intoleranci (flu-like syndrom po každé tabletě) léčba přerušena. Další 3 měsíce pacientka užívala alendronát 70 mg p.o. 1krát týdně, květnu 2016 pacientka léčbu přerušila pro bolesti čelistí. Pacientka průběžně docházela na onkologické kontroly. V rámci urologického restagingu probíhajícího mezi květnem a srpnem 2016 bylo CT-vyšetřením zjištěno nové ložisko v dolním laloku levé plíce a bylo vysloveno podezření na primární plicní tumor. Histostologickým a cytologickým vyšetřením byl diagnostikován primární adenokarcinom plic (T1bN2M1b) IV. stadia. Molekulárním vyšetřením byla identifikována mutace G719X* v exonu 18. genu a mutace S768I v exonu 20. genu EGFR. Tyto mutace indikovaly pravděpodobnou senzitivitu k terapii EGFR-TKI. CT-vyšetřením byla dále zjištěna suspektní solitární metastáza v játrech a suspektní osteolytická ložiska lopaty kostí kyčelní vpravo a vlevo.

S informacemi o diagnostikovaném primárním adenokarcinomu plíce jsme byli seznámeni v rámci kontrolního osteologického vyšetření v červnu 2016. Konstatovali jsme vzestup BMD bederní páteře v rámci nejmenší signifikantní změny (Least Significant Change – LSC: signifikantní změna na 95% hladině významnosti) + 2,3 %, graf 1, a nevýznamné změny kostní remodelace proti vstupnímu vyšetření (CTX 631 ng/l, P1PNP 72,15 µg/l), graf 2. Vzhledem k nejistotě o budoucí onkologické léčbě (vč. možnosti osteoaktivní léčby pro osteolytické metastázy ve skeletu pánve) jsme pacientku ponechali bez antiremodelační léčby. Pacientka vzhledem ke zjištěným aktivačním mutacím v genu pro EGFR zahájila 3. 8. 2016 léčbu afatinibem. S ohledem na kožní nežádoucí účinky (suchost kůže, rash, paronychium) a průjem

Graf 1 | Denzita kostního minerálu (BMD, měřeno na přístroji iDXA GE Lunar).



BMD – denzita kostního minerálu BF – bisfosfonáty DMAB – denosumab KF – krček femuru L1–2 – bederní páteř v rozsahu 1.-2. bederního obratle PF – celková oblast proximálního femuru

se dávka afatinibu ustálila na 30 mg denně. Jak ukázal restaging provedený v říjnu 2016, při této léčbě došlo během velmi krátké doby ke kompletní remisi centrálního tumoru, resp. vymizení metastatického ložiska v játrech.

S výjimkou vitamínu D a vápníku pacientka v období 2016–2018 neužívala osteoaktivní léčbu.

Třetí osteologické vyšetření proběhlo v květnu 2018. DXA-vyšetřením byl zjištěn výrazný vzestup BMD bederní páteře o 11,5 % (T-skóre L1–2-1,2), **graf 1**, a významná suprese kostní remodelace (CTX 189,4 ng/l, P1PN 34,1 µg/l), **graf 2**.

Onkologický restaging v lednu 2019 bohužel odhalil recidivu primárního tumoru levého dolního laloku plic a nové osteolytické ložisko v druhém hrudním obratli s propagací do páteřního kanálu. Aplikace afatinibu byla v lednu 2019 přerušena a primárně byla řešena uvedená skeletální komplikace. V únoru 2019 byla zahájena aplikace vysokodávkovaného denosumabu (120 mg s.c. měsíčně) a od února 2019 ve dvou dobách proběhla paliativní zevní frakcionovaná radioterapie hrudního úseku páteře. V březnu 2019 byla vrácena terapie afatinibem 30 mg p.o. denně.

V rámci čtvrté osteologické kontroly, která proběhla v říjnu 2019, jsme konstatovali další vzestup BMD bederní páteře o 3,5 % (**graf 1**) a další prohloubení suprese kostní remodelace, nyní již výrazně pod dolní hranici premenopauzální normy (CTX 63,0 ng/l, P1PNP 13,5 µg/l), **graf 2**.

Onkologický restaging v lednu 2020 prokázal progresi primárního plicního tumoru a nová metastatická ložiska v obou plicních křídlech. Progrese metastatického ložiska v druhém hrudním obratli se zastavila.

V lednu 2020 byla léčba afatinibem pro rozvoj rezistence ukončena a byla zahájena monoterapie chemoterapeutikem vinorelbin 140 mg, resp. 160 mg 1krát týdně p.o. RTG-vyšetření v září 2020 ukázalo regresi plicních metastáz v pravém plicním křídle i primárního tumoru, nicméně totéž vyšetření v listopadu 2020 přineslo obraz progrese primárního tumoru i plicních metastáz. Onkologická terapie byla v listopadu změněna na kombinaci intravenózně aplikovaných chemoterapeutik (paklitaxel + pemetrexed). CT-vyšetření mozku v prosinci 2020 prokázalo nevelké pravděpodobné metastatické ložisko v centru semiovale pravé mozkové hemisféry. Chemoterapie byla ukončena, následovala paliativní léčba, částečně v rámci opakovaných hospitalizací. Pacientka zemřela 20. 2. 2021.

Diskuse

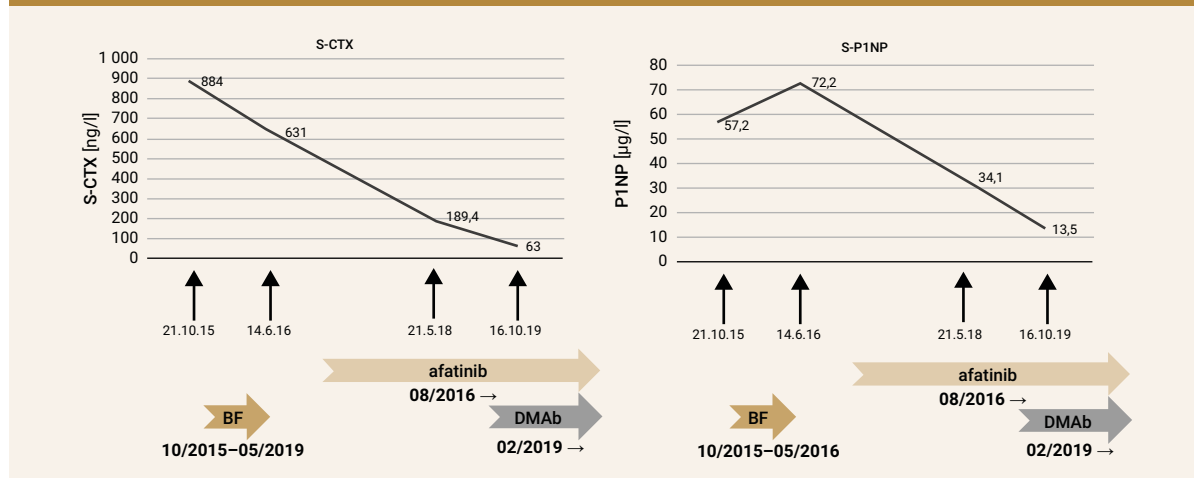
U pacientů léčených EGFR-TKI může mít inhibice signální dráhy EGFR vliv na metabolismus a funkci kosti.

V současnosti je úroveň poznání vlivu EGFR-TKI na kost nedostatečná jak na preklinické, tak na klinické úrovni. Možnému navození suprese kostní remodelace po aplikaci EGFR-TKI napovídá i popis osteonekrózy čelisti (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) vztažený k užívání osimertinibu [3]. Vztah inhibice EGFR prostřednictvím EGFR-TKI a komplikací nádorového postižení skeletu (kostní příhody/Skeletal-Related Events – SRE) není podrobně prozkoumán.

Nekontrolované analýzy poskytují diskrepantní závěry.

Podle první z nich je léčba EGFR-TKI zatížena v počátku léčby (během 12 měsíců po zahájení) častým výskytem SRE [4]. Proti výše uvedenému svědčí výsledky jiné analýzy z klinické praxe, dle níž pacienti léčení EGFR-

Graf 2 | Markery kostní remodelace (analyzováno na přístroji Roche Cobas) a užívaná léčba



BF – bisfosfonáty DMAB – denosumab S-CTX – sérový C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1 S-P1NP – sérový N-terminální propeptid prokolagenu typu 1

-TKI vykazovali nízkou incidenci SRE, přičemž užití preparátů různých generací EGFR-TKI bylo spojeno s jejich obdobným výskytem [5]. Inhibice EGFR afatinibem in vitro suprimuje RANKL-indukovanou formaci osteoklastů v kultuře makrofágů kostní dřeni, inhibuje expresi markerových genů osteoklastů a upreguluje expresi negativních modulátorových genů a suprimuje resorpční aktivitu osteoklastů. Afatinib může snižovat i nádorovou osteolýzu [6].

Závěr

U pacientky léčené EGFR-TKI 2. generace afatinibem jsme pozorovali supresi markerů kostní remodelace a vzestup BMD. Tyto změny byly dále potencovány aplikací denosumabu v onkologickém dávkování. Tato zjištění poukazují na potřebu dalšího preklinického výzkumu užívaných EGFR-TKI. Ten by mohl poskytnout podklady ke klinickému zkoumání u pacientů s NSCLC – uživatelů EGFR-TKI se zvláštním zřetelem na rozvoj kostních metastáz, SRE a ONJ.

Neměla by zapadnout ani skutečnost, že moderní komplexní onkologická terapie zajistila 5leté přežití pa-

cientky s generalizací plicního tumoru již v okamžiku diagnózy.

Literatura

1. Schneider MR, Sibilia M, Erben RG. The EGFR network in bone biology and Pathology. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(10): 517–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2009.06.008>>.
2. Qi Y, Xia X, Shao L et al. An updated network meta-analysis of EGFR-TKI and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 616546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.616546>>.
3. Wang F, Wei S, Zhang Z et al. Osimertinib: Another medication related to ONJ? *Front Pharmacol* 2022; 13: 947947. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.947947>>.
4. Laganá M, Gurizzan C, Roca E et al. High prevalence and early occurrence of skeletal complications in EGFR mutated NSCLC patients with bone metastases. *Front Oncol* 2020; 10: 588862. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.588862>>.
5. Mandruzzato M, Cortinovis DI, Fassi E et al. EP08.02–172 Effect of EGFR Inhibition on Bone Health in NSCLC Patients without Skeletal Metastasis. *J Thor Oncol* 2022; 17(9): S488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.854>>.
6. Ihn JH, Kim JA, Bae YC et al. Afatinib ameliorates osteoklast differentiation and function through downregulation of RANK signaling pathways. *BMB Rep* 2017; 50(3):150–155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.3.223>>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emőke Šteňová

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD. | e.stenova@hotmail.com | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 15. 8. 2024

Rozdiely v lokalizácii zlomeniny stehnovej kosti u mužov a žien vo Švajčiarsku v rokoch 1998 až 2021 – zmena dlhodobého trendu?

Lippuner K, Kyuchukova M, Schwab P et al. Differences in femoral fracture localizations in men and women in Switzerland between 1998 and 2021 – reversal of the secular trend? *Osteoporos Int* 2024; 35(5): 893–902. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-024-07016-5>>.

Očakávaná dĺžka života vo Švajčiarsku patrí medzi najvyššie na svete: v rokoch 1998 až 2021 sa zvýšila zo 76,3 na 81,6 rokov u mužov a z 82,5 na 85,7 rokov u žien. Epidemiologické pozorovania zlomenín v takej starej prevažne kaukazskej populácii môžu predstavovať paradigmu pre budúcnosť iných industrializovaných západných krajín. Autori v tejto súvislosti analyzovali výskyt zlomenín femuru podľa lokalizácie u mužov a žien starších ako 45 rokov v období 1998 a 2021. Údaje boli získané z administratívnej a lekárskej štatistickej databázy Swiss Federal Statistical Office of Statistics. Sledovali sa nasledovné zlomeniny: zlomeniny krčka stehnovej kosti vrátane inak nešpecifikovaných zlomenín bedra (S72.0), pertrochanterické zlomeniny vrátane intertrochanterických a trochanterických (S72.1), subtrochanterické zlomeniny (S72.2), zlomeniny diafýzy stehnovej kosti (S72.3). Z didaktických dôvodov pri ďalšom spracovaní zlomeniny krčka femuru a pertrochanterické zlomeniny boli označené ako „typické“ osteoporotické zlomeniny, zatiaľ čo subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy boli definované ako „netypické“ osteoporotické zlomeniny.

V uvedenom období sa mužská populácia vo veku 45 rokov alebo staršia počtom zvýšila o 52 %, pričom najväčší percentuálny nárast v najstarších vekových sku-

pinách dosiahol +116 % (vo veku 85 rokov alebo starších). Zodpovedajúca ženská populácia sa zväčšila o 40 %, pričom u najstarších ľudí dosiahla +56 %. Vekovo štandardizované incidencie (ASI – Age-Standardized Incidence) so zodpovedajúcimi 95 % intervalmi spoľahlivosti boli vypočítané podľa pohlavia a lokalizácie zlomenín s použitím štruktúry populácie z roku 1998 ako referencie.

V priebehu sledovaného obdobia sa počet zlomenín krčka stehnovej kosti zvýšil u mužov (+45 %), ale znížil sa u žien (-7 %), pričom ASI významne klesol o 20 % a 37 %, resp. ($p < 0,001$). Počet pertrochanterických zlomenín sa zvýšil o 67 % u mužov a 45 % u žien, čo zodpovedá horizontálnemu trendu ASI u mužov (n. s.) a mierne klesajúcemu trendu ASI u žien ($p < 0,001$). Počet subtrochanterických zlomenín sa zvýšil u oboch pohlaví. Zlomeniny diafýzy stehnovej kosti sa takmer zdvojnásobili u mužov (+71 %) a zdvojnásobili sa u žien (+100 %). Vek pri prijatí sa zvýšil pri všetkých lokalizáciách zlomenín, viac u mužov ako u žien a viac pri subtrochanterických a diafýzových fraktúrach ako pri „typických“ zlomeninách bedra. Priemerný vek pri prijatí pre zlomeninu bol rovnaký pri fraktúrach krčka stehnovej kosti a pertrochanterických zlomeninách u mužov (80 rokov v roku 2021), zatiaľ čo ženy boli vo všeobecnosti staršie (83 rokov pre krček stehnovej kosti a 85 rokov pre pertrochanterické zlomeniny). Je to v súlade s pozorovanými trendmi starnutia mužskej populácie, väčším počtom komorbidít a častejšou liečbou osteoporózy u žien.

Pozorovaný trend výskytu fraktúry femuru nie je rovnaký vo všetkých lokalitách, sleduje posun k zvýšenej incidencii pertrochanterických zlomenín. Tie sa zvyčajne považujú za závažnejšie a sú spojené s dlhším pobytom v nemocnici, závažnejšou funkčnou poruchou, zníženou pravdepodobnosťou skorého uzdravenia a vyššou

úmrtnosťou. Zmeny incidencie peritrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy femuru si zasluhujú zvýšenú pozornosť, najmä u mužov.

Periprotetické zlomeniny sú osteoporotické zlomeniny: premeškané príležitosti diagnostiky osteoporózy

Whiting PS, Hare K, Krueger D et al. Periprosthetic fractures are osteoporotic fractures: missed opportunities for osteoporosis diagnosis. *Osteoporos Int* 2024; 35(7): 1165–1171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-024-07057-w>>.

Počet pacientov podstupujúcich implantáciu totálnej endoprotézy bedrového a kolenného kĺbu (TJA – Total Joint Arthroplasty) narastá. Starnutím populácie sa očakáva aj nárast artroplastických výkonov vo vyšších vekových skupinách. Vážnou komplikáciou TJA je periprotetická zlomenina, definovaná ako zlomenina v blízkosti implantátu, ktorá vyžaduje ďalší operačný zákrok. Incidencia je 0,3–5,5 % po primárnej TJA a až 30 % po implantácii revíznej endoprotézy. Znížená hustota kosti (BMD – Bone Mineral Density) pred TJA bedrového kĺbu a kolena podľa práce Bernatz JT et al sa zistila u 85 % pacientov. Približne v 25 % prípadov by boli pacienti indikovaní na liečbu osteoporózy, avšak tá je často nerozpoznaná a pacient zostáva bez liečby. K riziku periprotetických zlomenín prispieva aj skutočnosť, že po TJA dochádza k ďalšiemu lokálnemu úbytku kostnej hmoty susediacej s implantátom. Metaanalýza štúdií uvádzajúcich periprotetickú BMD po totálnej artroplastike kolena (TKA – Total Knee Arthroplasty) ipsilaterálneho femuru udáva pokles o približne 15 % v 1. pooperačnom roku. Snaha o prevenciu tejto komplikácie viedla k zavedeniu viacerých stratégií, vrátane modulácie dizajnu femorálnej komponenty alebo techniky implantácie (cementované vs necementované). Ďalším riešením by mohlo byť podávanie bisfosfonátov a osteoanabolických medikamentov. Periprotetické zlomeniny majú za následok aj zvýšenie nákladov na zdravotnú starostlivosť, vyznačujú sa závažnou morbiditou a mortalitou.

Autori práce identifikovali 156 pacientov s periprotetickou fraktúrou. V 89 % išlo o pád zo stojacej výšky a v 8 % boli zaznamenané spontánne zlomeniny. Pacienti mali nasledovné rizikové faktory: glukokortikoidy užívalo 18 %, zlomenina bedra u rodičov v 6 %, reumatoidná artritída u 8 %, požívanie alkoholu u 3 %, hypovitaminóza D bola zdokumentovaná u 15 %. U 67 % pacientov bola zistená denzitometrickým vyšetrením hodnota T-skóre $\leq -2,5$ (v oblasti lumbálnej chrčtice, bedra alebo distálneho rádia) alebo podľa CT-vyšetrenia 1. lumbálneho stavca HU ≤ 100 . Predchádzajúca diagnostika osteoporózy bola zdokumentovaná u 45/156, t. j. 29 %

pacientov, pričom 41 pacientov užívalo antiosteoporotickú terapiu v minulosti, avšak v období periprotetického zlomeniny len 6 %. Najčastejšia bola zlomenina distálneho femuru (61 %), proximálneho femuru (21 %) a diafýzy (17 %).

Táto štúdia poukazuje na rezervy v manažmente pacientov s osteoporózou s plánovaným artroplastickým výkonom. Vzhľadom na vysoký počet starších pacientov podstupujúcich totálnu artroplastiku a potenciálne závažné dôsledky periprotetického zlomeniny, je nutné vynaložiť úsilie na diagnostiku a liečbu osteoporózy u tejto skupiny pacientov.

Neosteoporotické zlomeniny sú spojené so zvýšeným rizikom následných hlavných osteoporotických zlomenín

Schwarzc Y, Yanover C, Rouach V et al. Non-osteoporotic fractures are associated with increased risk of subsequent major osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2024. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-024-07169-3>>.

Viacere epidemiologické štúdie potvrdili, že predchádzajúca osteoporotická fraktúra (OF) je významným nezávislým rizikovým faktorom pre budúcu OF. Tieto informácie sa v súčasnosti využívajú aj v kalkulačke FRAX, ktorá odhaduje budúce riziko OF a pomáha pri rozhodovaní o liečbe osteoporózy. Okrem toho sa ukázalo, že aj predchádzajúca menej významná sentinelová OF je spojená so zvýšeným rizikom hlavnej OF. Práca autorov bola zameraná na sledovanie rizika hlavnej OF po neosteoporotickej fraktúre (nOF).

Retrospektívna kohortová štúdia pracovala s dátami z elektronických zdravotných záznamov primárnej starostlivosti v Spojenom kráľovstve. Sledované skupiny s probandmi oboch pohlaví starších ako 50 rokov boli definované podľa lokalizácie zlomeniny pred rokom 2011: hlavná OF (proximálny femur, proximálny humerus, distálny radius, stavce), menej významná OF (rebrá, panva, diafýza femuru, distálny femur, distálny humerus, proximálne predlaktie, klavikula, lopatka, sternum, tibia alebo fibula u žien), neosteoporotická fraktúra (napr. prsty na rukách/nohách, členok, kalva atď.). Zaradených bolo 39 931 pacientov s predchádzajúcou hlavnou OF, 19 397 s menej významnou OF a 50 115 pacientov s nOF.

Podľa štatistickej analýzy anamnéza neosteoporotickej zlomeniny je významne asociovaná s výskytom hlavnej OF v budúcnosti, s 1,8-násobným zvýšeným rizikom u mužov a 1,4-násobným zvýšeným rizikom u žien takmer vo všetkých vekových skupinách v porovnaní s bežnou populáciou. Práca dokazuje aj zvýšené riziko hlavnej OF po predchádzajúcej menej významnej OF. Vplyv nonOF na riziko hlavnej OF nemusí nevy-

hnutne prameň z nediagnostikovanej osteoporózy. Alternatívnym vysvetlením môžu byť faktory životného štýlu, ako je vysoko rizikové správanie, ktoré spôsobilo sentinelovú zlomeninu (napr. športovanie), čo vysvetľuje aj trend rastúceho rizika u mladších pacientov. Táto úvaha však ešte musí byť preverená ďalšími štúdiami.

Zistenia tejto práce nastolujú otázku zahrnutia všetkých zlomenín ako komponentov do nástrojov na hodnotenie rizika zlomenín, ako je napr. kalkulačka FRAX. Avšak je potrebný ďalší výskum, ktorý objasní, či ide o nezávislý rizikový faktor po zohľadnení BMD.

27. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV s medzinárodnou účasťou

12.–14. 9. 2024

Grand Hotel Bellevue, **Horný Smokovec, Vysoké Tatry**

27th Congress of Slovak and Czech Osteologists

September the 12th–14th 2024

Grand Hotel Bellevue, **Horný Smokovec, Vysoké Tatry**

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ

SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU



27. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV s medzinárodnou účasťou

12.–14. 9. 2024 | Grand Hotel Bellevue, Horný Smokovec, Vysoké Tatry, Slovensko

PREZIDENT KONGRESU

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

VICEPREZIDENT KONGRESU

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.

PROGRAMOVÝ VÝBOR

doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

MUDr. Soňa Dubecká, PhD.

MUDr. Henrik Egyenes-Pörsök

MUDr. Henrieta Halmová

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

MUDr. Ján Klóč, PhD.

prof. MUDr. Milan Kokavec, PhD., MPH

MUDr. Zlata Kmečová, PhD.

doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.

MUDr. Alexandra Letkovská, CSc.

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

prof. MUDr. Ivan Rybár, CSc.

MUDr. Beata Špániková, PhD.

doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.

MUDr. Danica Telepková

MUDr. Peter Vaňuga, PhD., MPH

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

MUDr. Ladislav Bortlík

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

MUDr. Petr Kasalický, CSc.

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.

MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

MUDr. Jan Rosa

MUDr. František Šenk

doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

ORGANIZAČNÝ VÝBOR

Predseda:

doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Členovia:

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.

MUDr. Soňa Dubecká, PhD.

MUDr. Peter Vaňuga, PhD., MPH

Pavol Vician za SLS

Ing. Beáta Serbinová za Progress CA s.r.o.

TÉMY KONGRESU

- Prednáška prezidenta IOF a prednášky zahraničných hostí
- Využitie denzitometrie v kvantitatívnom a kvalitatívnom hodnotení rizika osteoporotických zlomenín
- Liečebné režimy dlhodobého manažmentu osteoporózy a zlomenín
- Sekundárna osteoporóza
- Úloha ortopéda pri manažmente osteoporózy
- Metabolické ochorenia kostí v detskom a dospelom veku
- Systém péče o nemocné s osteoporózou v Českej republike
- Význam D-hormónu
- Laboratórna diagnostika v osteológii
- Kazuistiky a varia

ODBORNÝ PROGRAM

štvrtok 12. 9. 2024 – kongresová hala BELLEVUE I	
13:30–14:00	SLÁVNOSTNÉ OTVORENIE KONGRESU <i>prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH., FRCP, FEFIM, prezident SOMOK</i> <i>prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c., prezident SMOS</i>
14:00–14:30	Blahošova prednáška <i>predsedníctvo: Payer J, Palička V</i>
	Krehká krása kostí <i>Killinger Z (Bratislava)</i>
14:30–15:30	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy HALEON Slovakia <i>predsedníctvo: Payer J.</i>
	Osteoporóza u mužov <i>Dubecká S (Bratislava)</i>
	Optimálna dávka vápnika a vitamínu D v prevencii a liečbe osteoporózy <i>Vaňuga P (Lubochňa, Bratislava)</i>
	Vplyv vápnika a vitamínu D na obličkové kamene <i>Kužma M (Bratislava)</i>
15:50–17:00	odborný blok Sekundárna osteoporóza <i>predsedníctvo: Šteňová E, Masaryk P, Horák P, Zikán V</i>
	Osteoporóza u seronegativných axiálných spondyloartritid <i>Horák P (Olomouc)</i>
	Rezistentné formy systémových chorôb spojiva a osteoporóza <i>Rybár I et al (Piešťany, Banská Bystrica)</i>
	Analýza dlhodobého vlivu omeprazolu na hustotu kostného minerálu a riziko zlomenin <i>Vyskočil V et al (Plzeň, Praha)</i>
	Osteoporóza asociovaná s graviditou a laktáciou <i>Šteňová E et al (Bratislava)</i>
	Forestierova choroba z pohľadu osteológa <i>Masaryk P et al (Piešťany)</i>
	Rizikové faktory osteoporózy u postmenopauzálných žien s karcinomom prsu dlhodobě liečených inhibitory aromatázy <i>Michalská D et al (Praha)</i>
	Patofyziologie zvýšenej lomivosti kostí u obezity a diabetes mellitus 2. typu <i>Zikán V et al (Praha)</i>
17:00–18:00	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy THERAMEX <i>predsedníctvo: Payer J</i>
	Úloha alfacalcidolu v prevencii a liečbe osteoporózy <i>Payer J (Bratislava)</i>
	D-hormón a imunitný systém <i>Jackuliak P (Bratislava)</i>
	Implementácia štandardu „ŠDTP OSTEOPORÓZA“ v klinickej praxi <i>Dubecká S (Bratislava)</i>

piatok 13. 9. 2024 – kongresová hala BELLEVUE I	
8:00–9:00	odborné sympóziu podoporené firmou HOLOGIC <i>predsedníctvo: Palička V</i>
	Umelá inteligencia a trošku kvantovej fyziky <i>Šipoš J (Bratislava)</i>
	Diagnostika osteoporózy metódou DXA – možnosti, prínosy, rizika a najčastejšie chyby <i>Palička V (Hradec Králové)</i>
9:00–10:00	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy WÖRWAG PHARMA <i>predsedníctvo: Dubecká S</i>
	Osteosarkopénia <i>Dubecká S (Bratislava)</i>
	Význam vitamínov skupiny B pre neuromuskuloskeletálny systém <i>Grofik M (Martin)</i>
10:15–11:15	odborný blok zahraničných hostí I <i>predsedníctvo: Payer J, Kužma M, Palička V</i>
	Perspectives after Treatment with Denosumab <i>Resch H (Vienna, Austria)</i>
	Perspectives on Fracture Liaison Service in Austria: Clinical and Economic Considerations <i>Kocijan R (Vienna, Austria)</i>
11:15–12:15	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy AMGEN Nové perspektívy v liečbe osteoporózy <i>predsedníctvo: Payer J</i>
	Prekračujeme hranice liečby osteoporózy <i>Payer J (Bratislava)</i>
	Romosozumab v liečebnom pláne OP: Kedy a pre koho? <i>Dubecká S (Bratislava)</i>
	Cesta pacientky: duálna liečba osteoporózy v praxi <i>Vaňuga P (Lubochňa, Bratislava)</i>
13:30–14:00	podoporené prednášky I <i>predsedníctvo: Dubecká S</i>
	Nová úloha vitamínu K2 v osteológii a pri poruchách pohybového aparátu <i>Payer J (Bratislava)</i> prednáška podoporená firmou BIOMIN
	Klinické prejavy a možnosti liečby X-viazanej hypofosfatémie <i>Kužma M (Bratislava)</i> prednáška podoporená spoločnosťou Swixx Biopharma
14:00–14:30	IOF Presidential Lecture <i>predsedníctvo: Payer J, Palička V</i>
	Advances in Personalised Osteoporosis Management <i>Harvey N (Southampton, UK)</i>

14:30–15:00	podporené prednášky II <i>predsedníctvo: Jackuliak P</i>
	Kostné prejavy hypofosfatázie v dospelosti a možnosti liečby <i>Kužma M (Bratislava)</i> prednáška podporená firmou ASTRA ZENECA
	Nebojme sa liečby osteoporózy kyselinou zoledrónovou <i>Vaňuga P (Lubochňa, Bratislava)</i> prednáška podporená firmou VIATRIS
15:00–16:00	odborný blok zahraničných hostí II <i>predsedníctvo: Payer J, Kužma M, Rosa J, Vyskočil V</i>
	ISCD 2023 Positions on Reporting, TBS and Monitoring <i>Krueger D (Wisconsin, USA)</i>
	Osteoporosis in Orthopedic Surgery <i>Binkley N (Wisconsin, USA)</i>
16:15–17:05	odborný blok Ortopedický blok <i>predsedníctvo: Kokavec M, Kl'oc J, Vyskočil V</i>
	Osteoporóza u pacientov s endoprotézou bedrového kĺbu <i>Lacko M et al (Košice)</i>
	Manažment periprotetických zlomenín po implantácii totálnej endoprotézy bedrového kĺbu v teréne osteoporózy a osteolýzy <i>Kl'oc J et al (Prešov)</i>
	Aká je situácia v liečbe pacientov so zlomeninou proximálneho femuru užívajúcich protidoštičkovú a antikoagulačnú liečbu? <i>Šteňo B et al (Bratislava)</i>
	Odporúčanie k urgentným operačným výkonom pri traume pohybového aparátu u pacientov užívajúcich protidoštičkovú a antikoagulačnú liečbu <i>Bátorová A et al (Bratislava)</i>
17:05–17:35	podporené prednášky III <i>predsedníctvo: Rybár I</i>
	Miesto teriparatidu v liečbe závažnej osteoporózy <i>Kužma M (Bratislava)</i> prednáška podporená firmou GEDEON RICHTER
	Vysokodávkovaný režim suplementácie vitamínu D v prevencii a liečbe osteoporózy <i>Smaha J (Bratislava)</i> prednáška podporená firmou BERLIN-CHEMIE

piatok 13. 9. 2024 kongresová hala BELLEVUE II

10:00–11:45 sekcia sestier, DXA operátorov a laborantov – odborný blok I

Diagnostika osteoporózy*predsedníctvo: Letkovská A, Masaryk P, Miklovičová M***Miesto denzitometrie v diagnostike osteoporózy***Egyenes-Pörsök H (Dunajská Streda)***Rizikové faktory osteoporózy, význam FRAX***Dubecká S (Bratislava)***Tipy a triky, aby sme sa priblížili, čo najviac k pravde***Bittera Š (Gutta Slovakia s.r.o, Bratislava)***Význam správneho polohovania pacienta pri DXA-vyšetrení***Baláková L et al (Piešťany)***Najčastejšie chyby pri denzitometrii***Masaryk P et al (Piešťany, Košice)***Diskusia**

13:30–15:00 sekcia sestier, DXA operátorov a laborantov – odborný blok II

Liečba osteoporózy*predsedníctvo: Telepková D, Kunáková Z, Vaňuga A***Čo je dobré vedieť o vitamíne D***Vaňuga A (Lubochňa, Ružomberok)***Aplikácia kyseliny zoledrónovej z pohľadu sestry***Kunáková Z (Bratislava)***Kinezioterapia osteoporózy***Ďurišová E et al (Hlohovec)***Práca sestry na špecializovanej osteologickej ambulancii***Tomašková M (Banská Bystrica)***prednáška podporená firmou AMGEN Slovakia s.r.o.****Úloha sestry v manažmente pacienta s osteoporózou***Dankóová J (Košice)***prednáška podporená firmou AMGEN Slovakia s.r.o.****Edukace pacienta s osteoporózou***Hejnová H (Plzeň)*15:00–16:30 **WORKSHOP****Ako nabrať zručnosť vo vykonávaní DXA vyšetrení***Egyenes-Pörsök H (Dunajská Streda)***workshop podporený firmou GUTTA Slovakia s.r.o.**

sobota 14. 9. 2024 kongresová hala BELLEVUE I

8:30–9:10	odborný blok Pediatrická osteológia <i>predsedníctvo: Egyenes Pörsök H, Vaňuga P, Bayer M, Kutílek Š</i>
	Foramina parietalia permagna <i>Kutílek Š et al (Klatovy)</i>
	Paradoxní mineralizace <i>Kutílek Š (Klatovy)</i>
	Gibbus u dítěte a co z toho vzešlo <i>Doležalová K et al (Praha)</i>
	Manažment osteoporózy u detí <i>Tichá L' et al (Bratislava)</i>
9:10–10:10	odborný blok SMOS ČLS JEP Systém péče o nemocné s osteoporózou v České republice <i>predsedníctvo: Palička V., Píkner R.</i>
	Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR <i>Palička V et al (SMOS)</i>
	Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR: výsledky po 12 měsících <i>Píkner R et al (SMOS)</i>
	Výsledky pilotního projektu FLS OSTEO – Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u osob nad 50 let věku po první prodělané zlomenině <i>Němec P et al (SMOS)</i>
10:30–11:00	odborný blok zahraničních hostí III <i>predsedníctvo: Jackuliak P, Šteňová E, Píkner R, Rosa J</i>
	DXA Quality Globally, Basic Instruction on Performance and Common Errors <i>Krueger D (Wisconsin, US)</i>
	Vitamin D: Why All the Confusion? <i>Binkley N (Wisconsin, US)</i>
11:00–11:50	odborný blok Vitamín D a varia <i>predsedníctvo: Halmová H, Špániková B, Píkner R, Šenk F</i>
	Nový lék v terapii osteoporózy <i>Růžičková O (Praha)</i>
	Zmeny v priemerných koncentráciách 25-hydroxyvitamínu D u pacientov hospitalizovaných na internej klinike pred pandemiou COVID-19, počas jej trvania a po skončení pandémie: výsledky 6-ročného sledovania <i>Smaha J et al (Bratislava)</i>
	Efektívny monitoring markerov kostného metabolizmu – skúsenosti, očakávania <i>Špániková B et al (Bratislava)</i>
	Limity analytických metód pre stanovenie 25(OH)-D <i>Sečník P (Lučenec)</i>
	Polymorfizmus TaqI génu receptora vitamínu D (VDR) u slovenských postmenopauzálnych žien so zníženou kostnou minerálnou denzitou: vzťah k hladinám vitamínu D-total <i>Mydlárová Blaščáková M et al (Prešov, Košice, Bratislava)</i>

Posterová sekcia

MikroRNA ako potenciálne biomarkery pre diagnostiku osteoporózy*Kubalová K et al (Prešov, Košice, Bratislava)***Intenzita signálu magnetickej rezonancie ako potenciálna modalita pri predikcii osteoporotických fraktúr***Gičová D et al (Prešov, Košice)***Charcotova osteoartropatie nebo Sudeckův syndrom?***Novák V (Klatovy)***Pacient po žádoucí změně hmotnosti – kazuistika***Janovský L et al (Plzeň)***Primární hyperparatyreóza – kazuistika***Durasová R et al (Plzeň)***Vitamin D and pain after exercise***Kita B et al (Krakow, Bydgoszcz, Prešov)***Outdoor workouts conducted in summer and autumn and serum calcidiol levels in multiple myeloma patients.***Czerwińska-Ledwig O et al (Krakow, Bydgoszcz, Prešov)*

27. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV

12.–14. 9. 2024

Grand Hotel Bellevue, Horný Smokovec, Vysoké Tatry, Slovensko

SBORNÍK ABSTRAKT | ZBORNÍK ABSTRAKTOV

zborník abstraktov

27th Congress of Slovak and Czech Osteologists

September the 12th–14th 2024, Grand Hotel Bellevue, Horný Smokovec, Vysoké Tatry, Slovakia

ABSTRACT BOOK

ZBORNÍK ABSTRAKTOV | SBORNÍK ABSTRAKT

OBSAH

odborné bloky

- Sekundárna osteoporóza 97
- Odborný blok zahraničných hostí I 101
- IOF Presidential Lecture 102
- Ortopedický blok 102
- Pediatrická osteológia 103
- Systém péče o nemocné s osteoporózou v České republice 105
- Vitamín D a varia 107

posterová sekcia 109

sekcia sestier, DXA operátorov a laborantov 113

SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA

Osteoporóza u séronegativných axiálnych spondyloartritíd

Horák P

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

Séronegativní spondyloartritidy (SpA) jsou heterogenní skupinou zánětlivých onemocnění postihující osově a periferní klouby i enteze. Mezi tyto jednotky se řadí axiální SpA (axSpA – radiografická a nonradiografická forma), dále psoriatická, enteropatická, reaktivní artritida a nediferencované formy SpA. Všechny tyto jednotky jsou doprovázeny řadou extraskeletálních manifestací a komorbidit, ze kterých je třeba jmenovat zejména idiopatické střevní záněty, přední uveitidy a psoriázu. Axiální formy SpA jsou často doprovázeny kostní novotvorbou vedoucí k periositidě, sakroileitidě či tvorbě syndesmofytů. Může se u nich sekundárně rozvinout osteoartróza či difúzní skeletální hyperostóza (DISH). Na první pohled může působit paradoxně, že choroba charakterizovaná excesivní osifikací je současně doprovázena velmi často osteoporózou. Etiologie osteoporózy u axSpA kombinuje klasické rizikové faktory s přítomností chronického zánětlivého procesu mediovaného cytokiny TNFalfa, IL6 či IL17. Osteoporóza se často vyskytuje již v raných fázích nemoci, je spojena s vyšším rizikem kompresních fraktur obratlových těl, které se mohou vyskytnout v atypických lokalizacích (například krční páteř) a mohou se vyskytovat i tzv. transvertebrální a transdiskální zlomeniny či zlomeniny postihující syndesmofyty. Mezi rizikové faktory rozvoje osteopenie, osteoporózy a fraktur patří přítomnost chronického zánětu, délka trvání choroby, mužské pohlaví, omezení fyzické aktivity, únava, vyšší riziko pádu, rigidita páteře a přítomnost idiopatického střevního zánětu. Dle metaanalýzy klinických studií se osteoporóza vyskytuje v rámci axSpA u 11–34 % nemocných, riziko vertebrálních zlomenin je přibližně 2krát vyšší než u zdravých jedinců. Prevalence osteoporózy u psoriatické artritidy není přesně známá, dostupné údaje jsou často v kontradikci. Souhrnná analýza prokázala významně vyšší riziko zlomenin u pacientů s psoriázou (OR = 1,29; 95% CI = 1,02–1,63) a PsA (OR = 2,88; 95% CI = 1,51–5,48) ve srovnání s pacienty bez psoriázy/PsA. Toto vyšší riziko zlomenin není spojeno s nižší kostní denzitou. V diagnostice osteoporózy doprovázející axSpA se využívá kostní denzitometrie, která však může být zkreslena přítomností syndesmofytů páteře, potenciál má také hodnocení TBS (Trabecular Bone Score) či QCT (Quantitative Computed Tomography). Biologické léky používané v terapii axSpA vedou k nárůstu BMD, zda také snižují riziko vertebrálních fraktur, není zcela jasné. V léčbě osteoporózy u axSpA lze využít celou paletu antiporotických léků. Bisfosfonáty a denosumab zvyšují BMD rovněž u osteoporózy spojené s axSpA, neovlivňují však zánětlivou aktivitu choroby.

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a IGA_LF_2023_03 a IGA_LF_2024

Rezistentné formy systémových chorôb spojiva a osteoporóza

Rybár I, Lukáčová O, Záhová E, Tuchyňová A, Masaryk P, Ursínyová U, Bareková L

¹Katedra reumatológie LF SZU a NÚRCH, Piešťany

²Reumatologická ambulancia a pediatrická reumatologická ambulancia NÚRCH, Piešťany

³II. Interná klinika LF SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Systémové choroby spojiva charakterizuje nielen postihnutie podporného a pohybového systému, ale aj kože a vnútorných orgánov. Postihnutie životne dôležitých orgánov, ako sú pľúca, obličky, srdce a centrálny nervový systém ovplyvňuje popri komplikovanom priebehu aj prežívanie postihnutých. Ich liečba zahŕňa nešpecifické imunosupresíva, glukokortikoidy a u určitých chorobných jednotiek aj biologickú liečbu (SLE – belimumab). Rezistentný priebeh, snaha znížiť zápalovú aktivitu a limitovať orgánové postihnutie vyžaduje ich dlhodobé podávanie často vo vysokých dávkach. **Cieľ:** zistiť výskyt osteoporózy a fraktúr u pacientov s orgánovým postihnutím u rezistentných foriem systémových chorôb spojiva liečebných „off label“ imunomodulačnou liečbou. **Metóda:** prospektívna analýza kostného nálezu u chorých s rezistentnými formami SChS s liečených v Národnom ústave reumatických chorôb (NURCH) v Piešťanoch „off label“ liečbou prostredníctvom Komisie účelnej farmakoterapie NURCH

Piešťany. **Výsledky:** V priebehu roku 2023 sa podala „off label“ imunomodulačná liečba u 64 pacientov s rôznymi formami SCHS, ale aj s chronickou rekurentnou multifokálnou osteomyelitídou (CRMO). Z nich bolo 10 mužov a 54 žien, vo veku $52,31 \pm 17,99$, 58, 10–82 rokov (priemer, SD, medián, rozptyl). Po vyňatí chorých s CRMO ostalo v súbore 58 chorých so systémovými chorobami spojiva: 8 mužov, 50 žien, vo veku $56,14 \pm 14,5$; 60; 20–82 rokov (priemer, SD, medián, rozptyl). Z nich 32 malo systémovú sklerózu, 7 SLE, 2 Behcetov syndróm, 3 Sjogrenov syndróm, 2 reumatoidnú artritídu, 2 eozinofilnú granulomatózu s polyangiitídou, 1 dermatomyozitídu, 5 antisysntetázový syndróm, 1 Coganov syndróm, 2 vaskulitídu s pozitivitou ANCA a 1 vaskulitídu veľkých ciev. Liečba bola cieľená na intersticiálnu pľúcnu chorobu (38 pacientov), glomerulonefritídu (10 pacientov), ale aj na celkovú progresiu a pretrvávajúcu aktivitu choroby 14 pacientov (4 chorí mali súčasne liečbu indikovanú pre intersticiálnu pľúcnu chorobu aj glomerulonefritídu). V liečbe sa použil rituximab u 25, mykofenolát mofetil u 24, sildenafil u 4, nintedanib u 2, adalimumab u 2 a bosentan u 1 pacienta. Osteoporóza sa potvrdila u 28 (51,19%) liečených, pričom fraktúry sa zaznamenali u 18 z nich (64,29 %). Ich prítomnosť v tejto skupine 58 chorých s SCHS predstavovala 31,03 %. Medzi fraktúrami dominovali vertebrálne 15 z 18 pacientov, u 1 (z 18) pacienta zlomenina predlaktia, u 2 pacientov aseptické nekrózy (v oblasti hlavice femoru a v oblasti os lunatum zápästia). **Záver:** Vysoký výskyt manifestnej osteoporózy u pacientov s rezistentnými formami SCHS liečených „off label“ imunomodulačnou liečbou upozorňuje na nutnosť venovať popri orgánovom postihnutí zavčas pozornosť aj kostnému nálezu.

Analýza dlhodobého vlivu omeprazolu na hustotu kostního minerálu a riziko zlomenin

Vyskočil V¹, Štěpanová R², Šimecková M²

¹Osteocentrum, II. Interní klinika LF UK a FN Plzeň

²ANOVA CRO s.r.o., Praha

Sledování vlivu léčiva se zúčastnila skupina 399 pacientů, kteří byli léčeni omeprazolem po dobu delší než 2 roky, s cílem posoudit jeho potenciální nepříznivý vliv na hustotu kostního minerálu (BMD) u osob, kterým byl současně podáván vápník, vitamin D a antiresorpční léčiva. Kontrolní skupina čítající 340 pacientů byla pečlivě vybrána tak, aby přesně odrážela demografické údaje studijní skupiny. Hlavní cílové ukazatele zahrnovaly změny BMD v oblasti páteře a kyčle, výskyt a specifickou lokalizaci zlomenin, včetně kyčle, páteře, horních končetin, dolních končetin s výjimkou kyčle a dalších anatomických oblastí. Byla provedena analýza, která zkoumala vliv jak dávky a délky léčby omeprazolem, tak BMD na změny v oblasti páteře a kyčle (označované jako aktivní skupina). Dále byl zkoumán vliv hladiny vitamínu D, přičemž prahové hodnoty byly stanoveny na 50 nmol/l a 75 nmol/l. Podstatná většina léčných pacientů vykazovala index tělesné hmotnosti (BMI) vyšší než 25 (81,1 %) a naopak vyšší než 30 (44,5 %). Pozoruhodné je, že 81,7 % pacientů zaznamenalo hodnoty vitamínu D přesahující 50 nmol/l. Průměrný věk sledovaných v souboru byl 72,5 ($\pm 4,32$) let. Převažující dávka omeprazolu byla 40 mg u 44,1 % případů a 20 mg u 40,6 % případů. Průměrná délka léčby byla 6,4 ($\pm 3,23$) roku. Statistické testování zahrnovalo využití t-testu pro nezávislé skupiny, lineárních modelů a Poissonovy regrese. **Výsledky:** Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v BMD v páteři a levém kyčelním kloubu. Vliv dávky omeprazolu a délky léčby, zkoumaný lineárním modelem, nedosáhl u obou proměnných statistické významnosti. Stejně tak vliv BMI na procentuální změnu BMD v páteři nebo kyčli nedosáhl statistické významnosti, a to bez ohledu na hranici BMI stanovenou na 25 kg/m² nebo 30 kg/m². Léčba vitamínem D nevykazovala statisticky významný vliv na změny BMD v kyčli nebo páteři v rámci obou podskupin, přičemž se uvažovaly prahové hodnoty 50 nmol/l a 75 nmol/l. Kromě toho se neprojevil vliv dávky ani délky léčby omeprazolem na výskyt zlomenin. Mezi dávkou a délkou léčby omeprazolem a výskytem zlomenin v předem stanovených anatomických lokalitách nebyla pozorována žádná statisticky významná souvislost. Údajný vliv dávky nebo délky léčby omeprazolem na BMD nebo výskyt zlomenin nedosáhl významnosti při zohlednění hladin vitamínu D a BMI. Pro komplexní pochopení pozorovaných jevů je nezbytné další zkoumání zahrnující větší velikost vzorku a začlenění aktualizovaných klinických údajů.

Osteoporóza asociovaná s graviditou a laktáciou

Šteňová E, Kašperová S

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Osteoporóza asociovaná s graviditou a laktáciou (PLO – Pregnancy and Lactation-associated Osteoporosis) je zriedkavý stav definovaný výskytom netraumatických zlomenín (najčastejšie vertebrálnych) počas 3. trimestra gravidity a/alebo prvých mesiacov po pôrode. Organizmus matky sa dokonale prispôsobuje nutričným požiadavkám plodu a novorodenca počas tehotenstva a laktácie. Počas 3. trimestra gravidity sa však zvyšuje kostná resorpcia. V prvých 2–6 mesiacoch laktácie dochádza k poklesu BMD o 3–10 %, prevažne v trabekulárnom kompartmente (hlavne v driekovej chrbtici), straty kortikálnej kosti sú nižšie (proximálny femur) a po jej ukončení je typický výrazný nárast kostnej hmoty a mineralizácie s dosiahnutím pôvodného stavu za 6–12 mesiacov po prerušení laktácie. Najčastejšou formou prejavu PLO je silná bolesť chrbta a často sa interpretuje ako typický symptóm tehotenstva alebo popôrodného obdobia, čo vedie k oneskorenému stanoveniu správnej diagnózy. Menej často sa vyskytuje zlomenina proximálneho femuru. V manažmente pacientky s PLO je nutná optimalizácia príjmu vápnika a vitamínu D, adekvátna analgézia a fyzikálna terapia. Farmakologická liečba by mala byť vyhradená pre najzávažnejšie prípady s mnohopočetnými zlomeninami stavcov, pretrvávajúcou invalidizujúcou bolesťou alebo pri nedostatočnom náraste BMD pri splnení vyššie uvedených odporúčaní. Cieľom prednášky je pomocou kazuistiky upozorniť na túto raritnú komplikáciu s diskusiou o možnostiach diagnostiky a liečby.

Forestierova choroba z pohľadu osteológa

Masaryk P, Rybár I, Letkovská A

NÚRCH, Piešťany

Difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza (DISH, Forestierova choroba) je systémové nezápalové ochorenie pohybového aparátu, spôsobujúce osifikáciu a kalcifikáciu ligament chrbtice a úponov v okolí kĺbov, hlavne veľkých kĺbov, pätnjej kosti, oblasť lakťa a Achillovej šľachy. Pribeh ochorenia môže byť dlho asymptomatický a zistí sa len náhodne na RTG-snímku z inej indikácie. Pokročilé stavy sa vyznačujú často zápalovým typom bolesti chrbtice a výrazným obmedzením hybnosti celej chrbtice, podobným ako pri ankylozujúcej spondylitíde (AS), avšak líšia sa vekovou prevalenciou, neprítomnosťou sakroilitídy a HLA-B27. Ako pomôcka sa k diagnostike používajú Resnickove a Utsingerove klasifikačné kritériá. DISH je bežnejšia u ľudí vo veku > 50 rokov s celkovou prevalenciou > 30 % u osôb vo veku > 70 rokov. Rozvinutý RTG-obraz má tvar „cukrovej polevy“. U pacientov s DISH sa vytvárajú kostné mostíky (VB- Vertebral Bridge), ktoré spájajú stavcové telá a vytvárajú dlhé ramená páky, ktoré môžu zvýšiť riziko zlomenín v dôsledku aj malej traumy. Tieto zlomeniny môžu viesť k trvalému poškodeniu miechy. Diagnóza zlomenín chrbtice je u pacientov s DISH často oneskorená. V japonskej štúdii bol podiel pacientov s DISH medzi pacientmi s fraktúrou stavcov až 33,9 %. Kostné mostíky spájajúce telá stavcov v DISH môžu spôsobiť stuhnutie chrbtice, a tým zmeniť biomechanické vlastnosti. Hoci sa chrbtica javí ako robustná s bohato vytvorenou kosťou, u jedincov s DISH je v skutočnosti náchylnejšia na zlomeniny v porovnaní s nepostihnutými jedincami. Zlomeniny sa môžu vyskytnúť len po malej alebo triviálnej traume, sú často vážne posunuté a sú často sprevádzané neurologickými deficitmi v dôsledku pridruženého poranenia miechy. Identifikácia zlomenín chrbtice u jedincov s DISH môže byť náročná z dôvodu rádiologickej prítomnosti degeneratívnych zmien, okultných línií zlomenín (hoci tieto línie zvyčajne prechádzajú celým stavcom spredu dozadu) a pacienti nie vždy dokážu rozlíšiť medzi už existujúcou a novou bolesťou chrbta a/alebo krku. Pomocou jednoduchých RTG-snímkov možno zlomeniny chrbtice v DISH ľahko prehliadnúť, preto sa pri podozrení na zlomeninu odporúča CT-vyšetrenie. Vyšetrenia magnetickou rezonanciou sú užitočné v prípade podozrenia na okultné zlomeniny, ktoré je ťažké odhaliť pomocou CT. Prevládajúcim mechanizmom zlomenín u DISH je hyperextenzia. Tieto zlomeniny si vo všeobecnosti vyžadujú dlhosegmentovú chirurgickú fixáciu na zabezpečenie dostatočnej mechanickej stability umožňujúcej hojenie zlomenín a prevenciu (ďalších) neurologických deficitov. V metaanalýze zahŕňajúcej 1 193 pacientov s DISH malo 231 pacientov (22,6 %) vertebrálne fraktúry. Zatiaľ žiadna štúdia nesledovala vzťah medzi nízkou BMD a rizikom zlomeniny. V literatúre je iba jedna štúdia, ktorá uvádza signifikantne nižšiu BMD u mužov s DISH a zlomeninami ako u mužov s DISH, ale

bez zlomenín, ako sa zistilo pomocou kvantitatívnej počítačovej tomografie (QCT). Ďalšia štúdia zistila, že vyššie VB_{max} bolo spojené s vyšším rizikom zlomenín stavcov. Potenciálny vzťah medzi difúznou idiopatickou skeletálnou hyperostózou (DISH) a kostnou mikroštruktúrou skúmali španielski autori. Hyperostóza významne a konzistentne súvisela s degradáciou trabekulárnej kosti, a teda so zhoršením kvality kosti. Štúdia tiež ukázala, že vertebrálna BMD nie je ovplyvnená prítomnosťou DISH a zvýšená stuhnutosť chrbtice môže hrať dôležitejšiu úlohu ako vertebrálna BMD pri zvýšenom riziku zlomenín a typických vzoroch zlomenín pozorovaných u jedincov s DISH. Hodnoty TBS boli významne nižšie u mužov s DISH bez ohľadu na vek, BMI a BMD, čo naznačuje, že prítomnosť DISH môže súvisieť s horšou trabekulárnou mikroštruktúrou. Bol tiež študovaný vzťah kostných markerov a DISH. P1NP sa zvýšil úmerne k VB_{max} a TRACP-5b sa zvýšil úmerne k P1NP. BMD femuru bola nepriamo úmerná P1NP a TRACP-5b. Keďže VB_{max} sa zvyšovalo s P1NP – indikátorom potenciálnej osteogenézy, tak VB_{max} možno považovať za možný prediktor kostnej fúzie. Príčina abnormálnej osteoblastickej aktivity a diferenciácie pri DISH nie je doteraz objasnená. Na vzniku ochorenia sa pravdepodobne podieľajú mechanické, metabolické, hormonálne a genetické vplyvy. Najčastejšie sa uvádza metabolický syndróm. U pacientov s inzulínovou rezistenciou dochádza ku zvýšenej produkcii rastových faktorov. Tieto faktory stimulujú novotvorbu kostného tkaniva v oblasti úponov – insulin like growth factor 1 (IGF1), rastový hormón, interleukín 1 (IL1), tumor-nekrotizujúci faktor (TNF). IGF1 stimuluje replikáciu fibroblastov a osteoblastov, v osteoblastoch zvyšuje aktivitu alkalické fosfatázy a transkripciu kolagénu typu II. Rastový hormón aktivuje lokálnu produkciu IGF1 chondrocytmi a osteoblastami. Kauzálna terapia DISH neexistuje. Experimentálne testované „antiosifikačné“ lieky ako anti-Hif-1a, anti-aktivín A, tamoxifen sú len v štádiu zvieracích testov, prebiehajú ľudské skúšky so sodium tiosulfátom na heterotopické osifikácie. Palovarotén (vysoko selektívny gama-agonista receptora kyseliny retinovej) je registrovaný od roku 2023 v EU, ale len na heterotopické osifikácie. Starostlivosť o pacientov s DISH je teda založená len na symptomatickej terapii bolesti, lokálnej fyzikálnej liečbe a hlavne pravidelnej rehabilitácii.

Rizikové faktory osteoporózy u postmenopauzálných žien s karcinomom prsu dlhodobě léčených inhibitory aromatázy

Michalská D¹, Zimovjanová M², Příbylová J², Vlasáková R¹, Zikán V¹

¹III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Inhibitory aromatázy (AI) jsou preferovanou léčbou u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Jejich dlouhodobé užívání však způsobuje úbytek kostní hmoty a vede k rozvoji osteoporózy a vzniku zlomenin. Léčba AI zvyšuje úbytek kostní hmoty 2- až 4-násobně oproti přirozenému úbytku kosti po menopauze. Roční riziko zlomeniny u pacientek léčených AI je přibližně 2-násobné ve srovnání se zdravými ženami stejného věku s osteopenií. Cílem naší práce bylo identifikovat rizikové faktory zrychleného úbytku kostní hmoty u pacientek dlouhodobě léčených inhibitory aromatázy. U pacientek bez osteoporózy 5 let prospektivně sledovaných při léčbě AI byly zhodnoceny klinické, biochemické a densitometrické parametry. Sledovaný soubor (n = 88) jsme rozdělili na 2 skupiny podle stupně úbytku BMD během prvních 2 let léčby AI: 1. skupina pacientek (n = 58) měla významný pokles BMD v oblasti bederní páteře, celkového proximálního femuru a oblasti krčku proximálního femuru oproti 2. skupině (n = 30), v níž během prvních 2 let nedošlo k signifikantnímu poklesu BMD. Tyto dva sledované soubory pacientek se statisticky signifikantně nelišily v žádném parametru vstupní charakteristiky (věk, BMI, roky od menopauzy, vstupní BMD, CTX, P1NP, PTH, 25-hydroxyvitamin D). Prokázali jsme, že pokles BMD po 2 letech léčby AI predikuje úbytek kostní hmoty v dalších 3 letech pokračující léčby AI. V našem souboru se prokázal u 66 % pacientek významný úbytek BMD v bederní páteři a v proximálním femuru, u 34 % pacientek jsme dokumentovali jen mírný pokles denzity. Pacientky s osteopenií, u kterých je prokázán významný úbytek BMD v prvních 2 letech léčby AI, by profitovaly z nasazení antiresorpční léčby. Samotná substituce vápníkem a vitamínem D nezabrání úbytku BMD u pacientek léčených AI.

Patofyziologie zvýšené lomivosti kostí u obezity a diabetes mellitus 2. typu

Zikán V¹, Michalská D¹, Lambert L², Paclík A³, Raška I jr¹

¹III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Radiologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³I. chirurgická klinika – břišní, hrudní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Pacienti s obezitou nebo diabetes mellitus 2. typu (DM2T) mají většinou normální denzitu kostního minerálu (BMD), ale mají zvýšené riziko zlomenin. Další faktory, jako jsou změny kvality kostí, zejména poruchy vlastností kostního materiálu a zvýšení kortikální porozity se ukazují jako důležité v patogenezi zvýšené fragility skeletu u pacientů s DM2T a obezitou. Pro poruchu kostní remodelace, zejména u DM2T je charakteristické snížení kostní novotvorby v důsledku dysfunkce při diferenciaci a přežívání osteoblastů. Studie ukázaly, že obezita a DM2T jsou spojeny se zvýšenou adipogenezí na úkor snížené osteogeneze a myogeneze vzhledem k tomu, že adipocyty, osteoblasty a myoblasty pocházejí ze stejných progenitorových buněk. Je studován vzájemný vztah mezi kostní a energetickou homeostázou. Cílem našeho sdělení je přiblížit současné pokroky v patofyziologii osteoporózy u pacientů s obezitou a DM2T a diskutovat potenciální nové terapeutické přístupy v prevenci a léčbě zlomenin.

Práce byla podpořena MZ ČR –NU23–01–00125 a RVO VFN 64165

ODBORNÝ BLOK ZAHRANIČNÝCH HOSTÍ I

Perspectives after Treatment with Denosumab – Clinical Consequences after Cessation of Denosumab in Female Patients with Osteoporosis: Retrospective Observation over 12 Months

Resch H

Medical Faculty, Sigmund Freud University Vienna

Center Internal Medicine II, Bone Diseases, Vienna, Austria

Our study is dedicated to a central topic in the management of osteoporosis patients in relation to the risk of a rebound phenomenon after discontinuation of an antiresorptive therapy with denosumab (Dmab) over years. Denosumab is a fully humanized monoclonal antibody that binds to RANKL with high affinity and specificity and thereby reduces osteoclast numbers, leading to an increase in bone mineral density. Recently it has also been shown that the osteocyte lacuna-canalicular network is also affected during Denosumab treatment. Specifically, a reduction in viable osteocytes accompanied by a higher number of osteocyte lacunae is reported. However, abrupt discontinuation of denosumab without follow-up therapy leads to a rapid reversal of the therapeutic effect, the so-called rebound effect, which quickly leads to the same bone density values and increased fracture risk as before the start of therapy. Histomorphometric analysis of patients who discontinued Dmab without subsequent medication demonstrated increased osteoclast number, osteoclast surface eroded bone surface together with increased osteoblast numbers. All over the concrete pathophysiology of the rebound effect phenomenon is still unclear, and it remains a challenge to identify patients who are at higher risk for the rebound effect. Studies show that prevalent fractures, greater gain in BMD while on Dmab therapy, longer duration of Dmab treatment and off the treatment period are more prone to rebound associated vertebral fractures following Dmab discontinuation. However, in clinical everyday life there is a group of women with postmenopausal osteoporosis and fractures who do not show evidence of a clinical rebound phenomenon after discontinuation of denosumab and no follow-up therapy. Reasons for discontinuation of therapy included lack of compliance, misunderstanding of the therapeutic concept, problems obtaining the drug during the pandemic, dental jaw surgery without resumption of therapy, lack of further prescriptions or simply forgetting. Retrospective preliminary data analysis in hundreds of patients with osteoporosis and denosumab therapy in one of the biggest centers for bone diseases in Austria shows that most of them are still under the medication or a follow up treatment, a small proportion of patients developed rebound effects and consequently frac-

tures. However, so far 21 patients were identified with a median age of 73. The patients were on Dmab therapy for more than 2–3 years and had the therapy stopped for one of the abovementioned reasons. In comparison to the last BMD values of the spine and hip under medication and 12–8 months later there was no significant change in bone density values, a mild to moderate increase in bone turnover markers (CTX) and most importantly no further fracture occurrence. Almost all of them had pretreatment with bisphosphonates, which might have a protective role after the cessation of denosumab. Presently there is further analysis to identify the extent of biochemical and densitometric changes caused by certain factors that trigger the rebound effect after discontinuation of Dmab therapy. Finally it is important to better understand the underlying factors and mechanisms so that predictive markers can be developed to improve patient care.

IOF Presidential Lecture

Advances in Personalised Osteoporosis Management

Harvey NC

MRC Life course Epidemiology Centre, University of Southampton, UK

Existing guidelines for the management of osteoporosis have generally focused on the issue of treatment versus no treatment. We now have a range of medications to improve bone mineral density across both antiresorptive and now anabolic mechanisms. Head-to-head studies recently undertaken have demonstrated superiority of teriparatide and romosozumab compared with oral antiresorptives, both in terms of magnitude of effect and rapidity of onset. This expanding evidence base has informed progress internationally, initially from the European Society for the Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), supported by the International Osteoporosis Foundation (IOF), to promote a personalised approach to treatment, with choice of medication stratified according to baseline fracture risk. Different organisations support varied definitions of very high fracture risk in this approach, with the IOF-ESCEO favouring an absolute FRAX® fracture probability threshold based on the European Guidelines. While baseline fracture probability permits a more precise approach to treatment, with anabolics targeted to those at very highest risk, new understanding of genetic instruments for bone mineral density, and artificial intelligence models for risk assessment in big datasets, have informed methods to stratify individuals at the level of healthcare systems. In future systems linking together such assessments, it may be possible to identify those likely to be at high fracture risk based on information held in reimbursement databases. These individuals could then be approached for subsequent clinical assessment and treatment, using FRAX and bone mineral density. In this presentation, I will address ways in which medication choices may be more precisely targeted to individuals, using factors such as fracture risk, genetics and other considerations, and how these approaches might be pulled together into an integrated clinical pathway.

ORTOPEDICKÝ BLOK

Osteoporóza u pacientov s endoprotézou bedrového kĺbu

Lacko M, Filip V, Hajduková D

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojenstva UNLP a LF UPJŠ v Košiciach

Úvod: Osteoporóza predstavuje faktor, ktorý môže negatívne ovplyvniť stabilitu kĺbových endoprotéz, zvýšiť riziko periprotetických zlomenín, ako aj sťažiť prípadné revízne operácie. Nediagnostikovaná osteoporóza pritom nie je zriedkavý nález u pacientov podstupujúcich implantáciu umelých kĺbových náhrad. **Súbor a metódy:** Do prospektívnej štúdie bolo zaradených 60 pacientov s necementovanou totálnou endoprotézou bedra. Pacienti, ktorým bola predoperačne diagnostikovaná osteoporóza, boli náhodne rozdelení do 2 skupín. Prvú skupinu tvorilo 15 pacientov, ktorým bola podaná kyselina zoledrónová v jednorazovej infúzii v dávke 5 mg počas 2. pooperačného týždňa.

Druhú skupinu tvorilo 15 pacientov s osteoporózou, ktorí boli ponechaní bez liečby bisfosfonátom. Kontrolnú skupinu tvorilo 30 pacientov s normálnou kostnou hustotou. **Cieľom** štúdie bolo hodnotenie zmien kostnej hustoty (BMD) periprotetickej kosti proximálneho femuru prostredníctvom denzitometrického vyšetrenia v 7 Gruenových zónach v období 12 mesiacov od operácie. Hodnotená bola aj miera integrácie implantátov na natívnych RTG-snímках a zmenu klinického stavu pacientov podľa Harris Hip Score. **Výsledky:** Priemerná hodnota BMD nameraná po 12 mesiacoch klesla vo všetkých Gruenových zónach u pacientov všetkých 3 hodnotených skupín. Najnižšie hodnoty boli zaznamenané u neliečených pacientov. Štatisticky významný rozdiel bol zaznamenaný v Gruenových zónach 1, 2, 6 a 7. Najhoršie klinické výsledky boli zistené u pacientov s neliečenou osteoporózou. Rádiologické hodnotenie poukázalo na stabilnú fixáciu implantátov u všetkých pacientov. **Záver:** Neliečená osteoporóza u pacientov po implantácii necementovanej endoprotézy bedra je spojená s výraznejším znížením hustoty periprotetickej kosti proximálneho femuru a horšími klinickými výsledkami. Podaním bisfosfonátu je možné, v období 12 pooperačných mesiacov, významným spôsobom redukovať tieto kostné straty.

Manažment periprotetických zlomenín po implantácii totálnej endoprotézy bedrového kĺbu v teréne osteoporózy a osteolýzy

Kľoc J, Bujňák E, Doričko R, Džula B

Oddelenie ortopédie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Väčšina periprotetických zlomenín po implantácii TEP (totálnej endoprotézy) bedrového kĺbu preukázateľne vzniká v teréne osteoporózy. Napriek tomu je nielen u nás, ale aj celosvetovo predoperačná a pooperačná diagnostika s liečbou osteoporózy vo veľkej väčšine absentujúca, čo vzhľadom na najčastejšie postihnutú demografickú skupinu v konečnom dôsledku prispieva k zvýšenej mortalite a morbidite pacientov. Významný podiel na zvýšenej incidencii periprotetických zlomenín má aj progresívny rozvoj osteolýzy v okolí endoprotézy. Cieľom štúdie je tieto rizikové faktory identifikovať a navrhnúť vhodný diagnosticko-terapeutický plán. Retrospektívne sme skúmali vzorku pacientov, ktorí podstúpili revíziu operáciu na našom pracovisku pre periprotetickú zlomeninu po TEP bedrového kĺbu. Analyzovali sme demografickú skupinu, typ primárneho implantátu, materiál artikulárných povrchov, dobu od primárnej implantácie endoprotézy, typ zlomeniny, zvolenú operačnú techniku a známky osteolýzy v okolí femorálneho komponentu pred periprotetickou zlomeninou. Analyzované dáta preukazujú, že aktuálna preventívna diagnostika je takmer neexistujúca, aj napriek objektívnej spojitosti medzi osteoporózou, periprotetickou osteolýzou a zvýšenou incidenciou periprotetických zlomenín. Z tohto dôvodu navrhujeme u pacientov v rizikovej skupine s RTG-známkami zníženej kostnej hustoty predoperačnú diagnostiku a farmakologickú liečbu osteoporózy s odporúčaním rovnakých opatrení u všetkých pacientov po periprotetickej zlomenine po TEP bedrového kĺbu.

PEDIATRICKÁ OSTEOLÓGIA

Foramina parietalia permagna

Kutílek Š, Pečenková K, Vracovská M, Šteinerová M

Department of Paediatrics, Klatovy Hospital, Klatovy, Czech Republic

Background: Foramina parietalia permagna (FPP; OMIM 168500) are two symmetrical rounded bony defects located symmetrically at both sides of the sagittal suture at the junction of the posterior and middle third of the parietal bones. Incidence of FPP varies between 1 : 15 000 and 1 : 25 000. Foramina parietalia permagna have an autosomal dominant inheritance, loss of function mutations in chromosome 5 and 11 are responsible for this anomaly, in particular ALX4 or SMX2 homeobox gene mutations. With advancing age FPP tend to become smaller. FPP are usually isolated and asymptomatic, but can be rarely associated with various skeletal abnormalities or vascular variations. Clinical manifestations rarely include headaches, vomiting, pain over unprotected cerebral cortex. Seizures may be experienced by some of the patients. **Case Report & Clinical Management:** We report two cases of

foramina parietalia permagna with their pedigrees. A boy of unrelated parents, born on 37th gestational week, body weight 2330grams, length 44 cm, both pregnancy and delivery were uneventful. His mother is followed by a neurologist since early childhood because of FPP. FPP were also noticed on boy's skull shortly after birth. The skull X-ray confirmed the diagnosis of FPP. There were no other skeletal or soft tissues malformations. Basic biochemical parameters of bone metabolism (i.e. calcemia, phosphataemia, serum alkaline phosphatase activity, parathyroid hormone level) were within appropriate reference ranges, ultrasonography of the brain was also normal. The boy remains under our surveillance. At the age of 5 months he was doing well (7 200 g weight/62 cm length); the FPP were still palpable (5 mm in diameter each), otherwise his developmental milestones are normal. Mother also has still palpable FPP. The rest of the family is free from any skeletal malformations. The genetic examination is underway. **Discussion & Conclusion:** FPP are usually diagnosed incidentally. Back in 1997 we described nine cases of FPP in one family, and later ALX4 mutations were identified in these individuals. There is no causal treatment for HPP, the patients should protect their skull and avoid headblows. FPP can be occasionally misdiagnosed as craniotabes, tempting the physician to administer high doses of vitamin D. Therefore, paediatricians should be aware of this condition in order to avoid vitamin D intoxication with all its consequences.

Paradoxní mineralizace

Kutílek Š

Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, Klatovy

Paradoxní mineralizaci můžeme definovat jako nadměrnou mineralizaci měkkých tkání a nedostatečnou mineralizaci skeletu. Za fyziologických podmínek enzym ABCC6 uvolňuje do oběhu adenosintrifosfát (ATP). Enzym ektonukleotid pyrofosfatáza/fosfodiesteráza 1 (ENPP1) hydrolyzuje extracelulární ATP na pyrofosfát (PPi) a adenosin monofosfát (AMP). PPi je dále štěpen tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázou (TNSALP) na fosfor (P) a AMP. Následuje inkorporace P do hydroxyapatitu a kostí, zároveň probíhá inhibice extraskeletální kalcifikace. Při vrozeném deficitu ENPP1 je snížena produkce PPi, tím je narušena inhibice extraskeletální mineralizace, dochází k život ohrožujícím arteriálním kalcifikacím v novorozeneckém a kojeneckém věku (GACI). 50 % dětí s GACI nepřežije prvních 6 měsíců věku, zmrárají na srdeční selhání. U přeživších pacientů dochází vlivem deficitu ENPP1 k hyperprodukci fibroblastového růstového faktoru (FGF23) a rozvoji autosomálně recesivní hypofosfatemické křivice (ARHR2). GACI a ARHR2 jsou 2 klinické fenotypy podmíněné mutacemi ENPP1. U pacientů (heterozygotů) s deficitem ENPP1 dochází k rozvoji osteoporózy ve středním věku, k bolestivým kalcifikacím šlach a entezopatií. Heterozygotní patogenní varianty ENPP1 byly též popsány u pacientů s osifikací zadního longitudinálního ligamentu (OPLL) a dystrofickou idiopatickou spinální hyperostózou (DISH). Léčba GACI podáváním diuretik, ACE-inhibitorů a etidronátu zatím neměla jednoznačně příznivý efekt na průběh onemocnění. Křivice ARHR2 je léčitelná konvenční terapií (kalcitriolem a fosforem). Jako velmi perspektivní se jeví enzymatická náhradní léčba (ERT) podáním ENPP1 (INZ-701) zejména u GACI.

Gibbus u dítěte a co z toho vzešlo

Doležalová K¹, Bayer M^{1,2}

¹Pediatrická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

²Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha

Čtyřletá ukrajinská dívka byla přijata k vyšetření pro kontakt s otcem, který má rozpadovou formu plicní tuberkulózy. Na Ukrajině byla sledována pro spinální svalovou atrofii. Doplnující molekulárně genetické vyšetření u nás diagnózu spinální svalové atrofie neprokázalo, potvrdilo však, že dívka je přenašečkou onemocnění. Od 6. měsíce věku matka pozoruje také deformitu hrudníku. Dívka je malé postavy, s opožděným psychomotorickým vývojem. Snímek plic ukazuje sníženou transparentitu v dolním laloku pravé plic. Mikroskopické vyšetření žaludeční laváže acidorezistentní tyčky nenachází. Vychází však pozitivní tuberkulinový test a kvantiferon. Byla zahájena terapie

4 antituberkulotiky. Polymerázová řetězová reakce na *Mycobacterium tuberculosis* je pozitivní a kultivace z laváže přináší 18. den přímý průkaz mykobakterií. Vzhledem k rezistenci kmene izolovaného od otce byla léčba částečně obměněna. Oblast deformity páteře vedla k indikaci CT-vyšetření pro podezření ze specifického procesu v obratlích. Suspektní „studený absces“ se v oblasti Th8–10 propagoval paraprevevertebrálně i dorzálně do páteřního kanálu, který zužoval. Ve spolupráci se spondylochirurgy byly odstraněny změkklé a drolivé kostní hmoty, vypuštěn hnis a došlo ke zpevnění páteře kovovým materiálem v rozsahu Th5–L1. Po výkonu se zlepšila původní neurologem popsaná spasticita dolních končetin. Vyšetření exstirpovaných paravertebrálních kazeózních hmot našlo fragmenty kostních trámčů, prostoupené nekrotickou popraškového charakteru, v ložiscích jsou zastiženy jednotlivé acidorezistentní tyčky, imunohistochemicky je monoklonální protilátkou prokázán peptid *M. tuberculosis*. Dítě nyní lépe chodí, nicméně stále nemluví. Vzhledem k popisu vývoje deformity páteře již v kojeneckém věku, nápadně malou postavu a opoždění psychomotorického vývoje je nutno pomýšlet i na jinou etiologii než pouze na tuberkulózní spondylo-discitidu či osteomyelitidu.

SMOS ČLS JEP

SYSTÉM PÉČE O NEMOCNÉ S OSTEOPORÓZOU V ČESKÉ REPUBLICE

Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR

Palička V^{1,2}, Pikner R^{1,3}, Němec P⁴, Dvořák V⁶, Šonka P⁷, Bodnár J⁵, Seidlová H⁵, Orisková A⁵, Kostka D⁸, Salcman Kučerová Z⁸

¹Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

³Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

⁴Ústav zdravotnických informací a statistiky MZ ČR

⁵Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR

⁶Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

⁷Sdružení praktických lékařů ČR

⁸Zdravotní pojišťovna MV ČR

Česká republika patřila v rámci OECD řadu let k zemím s nevyraznějším deficitem záchytu a diagnostiky osteoporózy (diagnostic gap), velmi nízkým počtem léčených nemocných (treatment gap) a nízkým počtem diagnostických přístrojů (DXA) s jejich nerovnoměrným rozmístěním. Podle dostupných údajů bylo v ČR 96 DXA přístrojů (méně než 10 na milion obyvatel) a přitom jen 2/3 z nich měly smlouvu s plátcí zdravotní péče. Kapacita osteologických pracovišť ani počty kvalifikovaných odborníků neumožňovaly zajistit ani diagnostickou ani léčebnou péči v potřebném rozsahu. Ve spolupráci se Společností praktických lékařů a Českou gynekologickou a porodnickou společností se podařilo po několikaletém úsilí dosáhnout dohody s VZP a od dubna 2023 oficiálně zahájit Populační program časného záchytu osteoporózy. Jeho hlavními cíli jsou:

- zachytit včas osoby s rizikem vzniku osteoporózy metodou FRAX a vyšetřením BMD
- zařadit tento program do pravidelného screeningového vyšetření žen i u mužů odpovídajícího věku
- rozšířit diagnostické možnosti zvýšením počtu DXA přístrojů a jejich provozováním VPL a gynekology
- rozšířit terapeutické možnosti uvolněním preskripčních limitů antiresorpční terapie
- přenést diagnostiku a léčbu nekomplikovaných případů osteoporózy do ordinací praktických lékařů a gynekologů
- proškolení praktických lékařů a gynekology a jejich NLZP v diagnostice a terapii osteoporózy
- zajistit financování programu cestou zdravotních pojišťoven.

Již první rok provozu Populačního programu přinesl výrazné úspěchy v cílových oblastech a současně zvýšil zájem o problematiku metabolických chorob kostí, včetně zájmu o získání atestace v nadstavbovém oboru Klinická osteologie.

Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR: výsledky po 12 měsících

Pikner R^{1,3}, Palička V^{1,2}, Němec P⁴, Dvořák V⁶, Šonka P⁷, Bodnár J⁵, Seidlová H⁵, Orísková A⁵, Kostka D⁸, Salcman Kučerová Z⁸, Hejduk K⁴, Šanca O⁴

¹Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

³Klatovská nemocnice a.s.

⁴Ústav zdravotnických informací a statistiky MZ ČR

⁵Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR

⁶Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

⁷Sdružení praktických lékařů ČR

⁸Zdravotní pojišťovna MV ČR

Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR (Program) byl zahájen VZP 1. 4. 2023 a 30. 5. 2023 se přidala ZPMV, od 1. 1. 2024 ČPZP, což pokrývá 80 % pojištěnců v ČR. Prvotním cílem bylo navýšení diagnostické a léčebné kapacity, a to z 9,6 přístrojů na 1 mil. obyvatel na 16 přístrojů na 1 mil. obyvatel do roku 2026 a na 20 přístrojů na 1 mil. obyvatel v roce 2030. Aby byla zajištěna dostatečná regionální dostupnost, jsou přístroje umísťovány podle 2 pravidel, a to 2 přístroje na okres a/nebo 150 000 obyvatel. Zároveň bylo nezbytné do péče a do diagnostiky zapojit lékaře primární péče (gynekology a praktické lékaře) prováděním denzitometrického vyšetření celotělovým kostním denzitometrem (DXA) a rozšířením preskripčního oprávnění pro praktické lékaře o skupiny bisfosfonátů (M05BA, M05BB). Denzitometrické vyšetření může provádět i praktický lékař a gynekolog za předpokladu absolvování Certifikovaného 8hodinového kurzu platného 5 let, v souladu s novým Národním radiologickým standardem vlastní denzitometrii kromě radiologických asistentů mohou provádět všeobecné zdravotní sestry a porodní asistentky po absolvování 2denního akreditovaného kurzu na IPVZ (katedra klinické osteologie) a 2 dnů praktického školení na akreditovaných pracovištích s platností na 5 let. Pacientky a pacienti jsou do Programu zařazováni během pravidelné preventivní prohlídky (gynekolog 1krát ročně praktický lékař 1krát za 2 roky). Na standardní denzitometrii by měli být odesíláni ti, kteří prodělali osteoporotickou zlomeninu, nebo je podezření na sekundární osteoporózu či jiné metabolické onemocnění skeletu. Do Programu vstupují asymptomatické ženy a muži, dle přiloženého algoritmu jsou k DXA indikovány ženy od 60 let a muži od 70 let. Dále pak ženy po menopauze do 59 let, muži 65–69 let, pokud kalkulace FRAX překročí v 1 z položek (% riziko hlavní nebo osteoporotické zlomeniny proximálního femuru) dolní hranici pro indikaci k denzitometrii. Následně byla definována pravidelnost kontrol v závislosti na výsledku denzitometrie: při hodnotách T-skóre $\geq -1,0$ opakovat DXA za 5 let, při hodnotách T-skóre mezi $-1,0$ až $-2,0$ opakovat DXA za 3 roky, při hodnotách T skóre mezi $-2,1$ a $-2,4$ opakovat DXA za 2 roky, při hodnotách T-skóre $\leq -2,5$ – diagnostikovaná osteoporóza, lékař zahájí (po vyloučení jiné osteopatie pomocí doporučeného laboratorního a klinického vyšetření) antiresorpční léčbu a další nezbytná denzitometrická vyšetření jsou vykazována výkonem 89312. Pacienti s velmi vysokým rizikem jsou odesíláni ke konzultaci ke klinickému osteologovi, resp. k příslušnému ambulantnímu specialistovi.

Pacient s osteoporózou ve velmi vysokém riziku (platí 1 z kritérií):

- vertebrální fraktura/fraktury s nepřiměřeným úrazovým dějem v posledních 2 letech
- ≥ 2 vertebrální zlomeniny s nepřiměřeným úrazovým dějem v anamnéze, kdykoliv zlomenina proximálního femuru
- BMD T-skóre $\leq -3,5$ (v oblasti bederní páteře, celkového proximálního femuru či krčku femuru, ne v oblasti distálního předloktí)
- kortikoidy ≥ 5 mg/denně a déle než 3 měsíce a rychlý, signifikantní pokles BMD při léčbě kortikoidy
- podezření na sekundární příčinu osteoporózy

Dále byly připraveny specifické denzitometrické zdravotní výkony (kód/y), které se vykazují při provádění Programu a zároveň v sobě nesou hodnotu výsledku, stejně jako specifické výkony (kódy) pro praktické lékaře a gynekology za provedení vstupního pohovoru, zda je či není indikována denzitometrie, a zároveň i kódy v případě léčby osteoporózy u praktického lékaře či gynekologa. Všechny kódy jsou finančně oceněné, což podporuje jejich vykazování a nám umožňuje sledování kvalitativních i kvantitativních indikátorů projektu. Mimo jiné o četnosti výskytu osteoporózy v populaci.

Výsledky pilotního projektu FLS OSTEOPRO – Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u osob nad 50 let věku po první prodělané zlomenině

Němec P¹, Pikner R², Hejduk K¹, Palička V², Ambrožová M¹, Rosa J², Dvořák P¹, Vyskočil V², Chloupková R¹, Ngo O¹, Májek O¹

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

²Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

V České republice byl v letech 2018–2022 realizován pilotní projekt „Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u osob nad 50 let věku“, jehož cílem bylo potvrdit přínos systému Fracture Liaison Services (FLS), tj. modelu péče o pacienty se zlomeninami, který je založen na aktivním koordinovaném vyhledávání pacientů s osteoporotickými zlomeninami a následném zajištění jejich diferencially-diagnostického vyšetření na specializovaném pracovišti. Na projektu spolupracovalo 9 osteologických center, která za 18 měsíců aktivního náběru zařadila do projektu celkem 186 pacientů se zlomeninou. Na navazující osteologické vyšetření se dostavilo celkem 157 (84,4 %) pacientů a onemocnění osteoporóza se potvrdilo u 95 (60,5 %) pacientů, přičemž v 90,5 % případů se jednalo o osteoporózu primární. Celkem u 75 (78,9 %) pacientů s potvrzenou osteoporózou byla následně zahájena antiporotická léčba, která u nich pomůže snížit riziko vzniku sekundárních zlomenin. Pilotní projekt prokázal, že systém FLS je účinný pro vyhledávání osteoporózy u pacientů po prodělané zlomenině a je možné jej implementovat ve zdravotnických zařízeních ČR.

Projekt byl podpořen z Operačního programu Zaměstnanost Evropského sociálního fondu (reg. č. CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008168) a státního rozpočtu České republiky.

VITAMÍN D A VARIA

Nový lék v terapii osteoporózy

Růžičková O

Revmatologický ústav, Praha

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu. Jde o chronické onemocnění, které se vyznačuje nízkým vrcholným množstvím kostní hmoty a rychlou progresivní ztrátou kostní hmoty související s estrogenním deficitem a stárnutím. Na výsledný stav kosti mají samozřejmě vliv i další faktory, jako přidružená onemocnění a komedikace, nemalý vliv mají také faktory životního stylu, nutriční, kouření, nedostatek pohybové aktivity. Důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny, které výrazně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. Riziko zlomeniny krčku stehenní kosti je pro padesátiletou ženu 9–18 %, pro padesátiletého muže 3–6 %. 20–30 % pacientů, kteří utrpěli tuto zlomeninu, do roka umírá, 30–40 % je trvale odkázáno na pomoc jiných osob. Předpokládá se, že světová incidence zlomenin proximální části kosti stehenní u žen naroste do roku 2050 o 240 % a u mužů o 310 %. U žen, stejně tak jako u mužů, jen malá část zlomenin obratlů je symptomatická (projeví se klinickou bolestí, omezením funkce), většina však probíhá asymptomaticky (bez klinických příznaků) a zůstává nedagnostikována. Osteoporóza se často označuje jako tichý zloděj kostí a pacient je překvapen akutní zlomeninou bez výraznějšího traumatického mechanismu. Výsledky ukázaly, že riziko úmrtí po zlomenině je signifikantně vyšší u pacientů s již přítomnou vertebrální frakturou na počátku sledování ve srovnání s věkově shodnou skupinou pacientů bez této zlomeniny. Ze studií vyplývá, že pouze 5–30 % pacientů po osteoporotické zlomenině v oblasti kyčle je dále diagnostikováno a léčeno. Osteoporóza postihuje obrovské množství lidí, týká se obou pohlaví, všech ras, a její prevalence dále poroste spolu s celosvětovým stárnutím populace, čímž se stává globálním zdravotním problémem. Na základě denzitometrických studií je možné předpokládat, že osteoporózou je ohrožena každá třetí běloška a každý šestý běloch ve věku nad 50 let. Zlomeniny pak představují logický následek osteoporózy, který s sebou přináší nemalé ekonomické náklady pro společnost, poskytovatele zdravotní péče, pacienty a jejich rodiny. Klinická důležitost diagnostiky a léčby osteoporózy tedy tkví v prevenci osteoporózy

tických zlomenin. Základom prevencie a liečby osteoporózy u postmenopauzálnych žien je dostatočný denný príjem vápníku 1,5 g v kombinácii s vitamínom D 800 IU denne. Antiresorpční léky (např. aminobisfosfonáty) jsou obvykle doporučovány jako terapie první volby a posledních 20 let v léčbě osteoporózy dominují. Možnost parenterálního podání bisfosfonátů výrazně zvýšila dostupnost léčby i pro pacienty kontraindikované k perorální léčbě. Lékem druhé volby je denosumab. Deriváty teriparatidu jsou lékem pro pacienty s nejvyšším rizikem fraktur (postmenopauzální osteoporóza, primární mužská osteoporóza, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza). Úbytek kostní hmoty ve smyslu osteopenie nebo osteoporózy může být diagnostikován již ve věku kolem 50 let, s ohledem na předpokládanou délku života je tedy u tohoto chronického onemocnění nutno stanovit dlouhodobou strategii léčby. V této situaci je tedy více než vítaný vstup dalšího preparátu na pole léčby osteoporózy. Romosozumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka proti sklerostinu. Má duální efekt, působí tedy jednak anabolicky – stimuluje kostní novotvorbu, jednak antiresorpčně – tlumí odbourávání kosti. Účinnost romosozumabu byla potvrzena v několika klinických studiích: FRAME, ARCH, STRUCTURE a BRIDGE. Lék je indikován pro léčbu denzitometricky prokázané postmenopauzální osteoporózy s přítomnou osteoporotickou zlomeninou. Kontraindikací podání je přítomnost infarktu myokardu a cévní mozkové příhody v anamnéze, dále hypokalcemie nebo alergie na preparát.

Efektívny monitoring markerov kostného metabolizmu – skúsenosti, očakávania

Špániková B, Vargová M

Osteocentrum pre vybrané onkologické diagnózy, LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Vývoj diagnostiky a technológie napreduje míľovými krokmi. Okrem rýchlej a komplexnej diagnostiky sa rozširuje dostupnosť špecifických aj senzitivných laboratórnych testov. Efektívny výber biochemických kostných markerov v kombinácii s klinickými a zobrazovacími vyšetreniami vedú k optimálnemu a racionálnemu určeniu diagnózy. Okrem základnej diagnostiky osteoporózy je nevyhnutná aj diferenciálna diagnostika sekundárnej etiológie osteoporózy a v onkológii ide najmä o protinádorovou liečbou navodenú kostnú stratu a vylúčenie skeletálnych metastáz. V posledných desaťročiach došlo k identifikácii a charakterizácii enzýmov, neenzýmových peptidov, ako aj minerálnych zložiek, ktoré v rôznych štádiách zohrávajú dôležitú úlohu pri kostnej tvorbe, ako aj resorpcii. Laboratórna diagnostika markerov pre správnu a presnú klinickú interpretáciu má svoje úskalía. Keďže sa jedná o dynamický živý systém, výpovedná hodnota je ovplyvnená aj metabolickou aktivitou iných tkanív. Okrem interakcie týchto systémov nie je zanedbateľná ani biologická variabilita markerov, vplyv cirkadiálneho rytmu, sezónnych zmien, výživy, veku a pohlavia, hormónových zmien. Pre dosiahnutie najvyššej špecificity a senzitivity analýz sa kladie dôraz na dodržanie predanalytických pravidiel, ako sú načasovanie odberu, správny zber biologického materiálu (moču), stabilita a skladovanie vzorky. Cieľom prezentácie je poukázať na prognostické hodnoty výsledkov biochemických markerov s elimináciou rizík niektorých faktorov pred, počas analýzy, počas interpretácie, ako aj správna voľba a kombinácia zvolených markerov.

Limity analytických metód pre stanovenie 25(OH)-D

Sečník P, jr

SK-LAB, s.r.o. – klinické laboratórium, Lučenec

Úvod: Vďaka výraznému technologickému pokroku máme v súčasnej dobe k dispozícii analytické metódy so stále vyššou senzitivitou a špecificitou. Na poli klinickej biochémie je jednou z prevratných technológií, ktoré posúvajú naše možnosti, kvapalinová chromatografia kombinovaná s hmotnostnou spektrometriou (LC-MS). V poslednom desaťročí LC-MS postupne nachádza uplatnenie v rutinej praxi predovšetkým pri stanovení analytov, kde limity klasických imunochemických metód nedovoľujú dosiahnutie potrebnej analytickej kvality. Jedným z týchto analytov je aj zásobná forma vitamínu D – 25(OH)-D. **Ciele:** V prednáške diskutujeme aktuálne možnosti stanovenia vitamínu D a porovnávame vlastnosti a limity imunochemického stanovenia a LC-MS stanovenia zásobnej formy vitamínu D s ohľadom na rôzne skupiny pacientov a požiadavky klinickej praxe. **Výsledky:** Na základe

našich dát sa LC-MS metódy pre stanovenie 25(OH)-D2 a 25(OH)-D3 vyznačujú vysokou medziľahlou precíznosťou (CV = 2,5–4,1 %, 22 hodnôt, 30 dní) a pravdivosťou (bias = 2,0–2,6 %, EHK cykly Referenzinstitut für Bioanalytik, hodnotená nadväznosť). Celková neistota výsledkov ($U_{k,c,r} = 6,05\%$) je výrazne nižšia, než cieľová neistota odvodená z biologickej variability (TMU = 19,7 %). LC-MS metóda nie je ovplyvnená bežnými interferujúcimi látkami (vitamín D-viažuci globulín, HAMA, heterofilné autoprotilátky a iné) a umožňuje stanovenie epimérov, ktoré sú kľúčové u pediatrických pacientov. **Záver:** Každé meranie, akokoľvek sofistikované a kvalitné, má svoje prirodzené obmedzenia vyplývajúce z jeho základného princípu. Analytické metódy využívané v laboratórnej diagnostike nie sú výnimkou a znalosť ich limitov je predpokladom ich úspešnej aplikácie v medicínskej praxi.

Polymorfizmus TaqI génu receptora vitamínu D (VDR) u slovenských postmenopauzálnych žien so zníženou kostnou minerálnou denzitou: vzťah k hladinám vitamínu D-total

Mydlárová Blaščáková M¹, Lörinczová Z², Mikulová L³, Dubecká S⁴

¹Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied Prešovskej univerzity v Prešove

²Osteocentrum, Interná klinika LF UPJŠ, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a.s.

³Katedra medicínsko-technických odborov, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove

⁴V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod: Gén receptora vitamínu D (VDR) patrí medzi kandidátne gény, ktoré sú sledované v súvislosti s kostným metabolizmom. Jeho asociácia s BMD je kontroverzná a bola sledovaná v rôznych etnických populáciách. Alarmujúci nárast nedostatku vitamínu D u jedincov poukazuje na potrebu lepšieho pochopenia genetického pozadia – molekulárnych mechanizmov génových variantov receptora vitamínu D (VDR). V našej štúdii sme sa zamerali na molekulárno-genetickú analýzu polymorfizmu TaqI VDR-génu a jeho asociáciu s vitamínom D-total u postmenopauzálnych žien z východného Slovenska. **Materiál a metódy:** Výskumný súbtor tvorilo 299 žien po menopauze, ktoré boli rozdelené do 3 skupín na základe lekárskeho skriningu a denzitometrického vyšetrenia: kontrolná skupina (KS = 68), osteopénia (OPE = 130), osteoporóza (OPO = 101). Na molekulárno-genetickú analýzu sa použila vzorka periférnej krvi, ktorá bola odobratá do skúmaviek S-Monovette (K3EDTA). Izolácia DNA sa uskutočnila použitím komerčnej súpravy a genotypizácia polymorfizmu TaqI (rs731236) VDR-génu bola realizovaná metódou Real-Time PCR s použitím sondy TaqMan a analyzátora StepOne Real-Time PCR (Applied Biosystems, USA). Biochemická analýza VITD-total bola uskutočnená v krvnom sére pomocou analyzátora Cobas e411 (Roche, Japonsko). **Výsledky:** Chi-kvadrát testom sme nezistili štatisticky významný rozdiel v zastúpení genotypov polymorfizmu TaqI VDR-génu medzi sledovanými skupinami žien ($p = 0,647$). Pri viacnásobnom porovnaní hodnôt sme analýzou rozptylu zistili štatisticky významný rozdiel v biochemickom parametri VITD-total medzi všetkými sledovanými skupinami žien v genotypoch: AA ($p < 0,012$), AG ($p < 0,007$) a GG ($p < 0,0034$). **Záver:** Ženy s diagnózou osteoporózy s aspoň jednou mutantnou alelou G mali najnižšie priemerné hodnoty VITD-total. Táto štúdia rozširuje poznatky o genetickej variabilite polymorfizmu TaqI VDR-génu v ženskej populácii východného Slovenska.

POSTEROVÁ SEKCIA

MikroRNA ako potenciálne biomarkery pre diagnostiku osteoporózy

Kubalová K¹, Mydlárová Blaščáková M¹, Lörinczová Z², Dubecká S³

¹Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied Prešovskej univerzity v Prešove

²Osteocentrum, Interná klinika LF UPJŠ, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a.s.,

³V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Osteoporóza patrí medzi chronické systémové ochorenia skeletu a je častokrát diagnostikovaná až po výskyte prvej zlomeniny. V súčasnosti je diagnostika osteoporózy založená na stanovení BMD (kostná minerálna denzita)

prostredníctvom dvojenergetickej RTG-absorpciometrie (DXA), stanovení koncentrácie markerov kostného obratu, minerálnych prvkov a posúdení rizika vzniku zlomenín pomocou nástroja FRAX. Najnovšie štúdie poukazujú na možné využitie mikroRNA ako nových biomarkerov osteoporózy. MikroRNA (miRNA) sú nekódované, endogénne a jednolátkové molekuly RNA pozostávajúce z 18–22 nukleotidov, ktoré slúžia ako dôležité regulátory génovej expresie na posttranskripčnej úrovni. Ich sekrecia z buniek umožňuje minimálne invazívnu detekciu v biologických vzorkách, akými sú sérum, moč, tkanivo. Ďalším dôvodom využitia mikroRNA ako biomarkerov pre včasnú diagnostiku osteoporózy je ich stabilita, odolnosť voči degradácii a tkanivová špecifickosť. MiRNA sú malé nekódujúce segmenty RNA, ktoré majú potenciálnu úlohu pri tvorbe a resorpcii kostí, prestavbe kostí, regulácii homeostázy, ako aj diferenciacii kostných buniek. Kontrolujú proliferáciu a diferenciálny potenciál osteoblastov a osteoklastov. Tieto kľúčové regulačné molekuly sú zapojené do niekoľkých biologických procesov (signálnych dráh). Zmenená expresia rôznych miRNA môže ovplyvniť patológiu kostných ochorení, ako je osteoporóza. MikroRNA sú kľúčovou zložkou génových regulačných mechanizmov, pretože sú schopné redukovať génovú expresiu (down-regulácia), alebo ju naopak zvyšovať (up-regulácia). K up-regulovaným mikroRNA môžeme zaradiť miR-422a, miR-21, miR-133a, miR-24-3p, miR-93-5p, miR-100-5p, ktoré korelujú s BMD u žien s postmenopauzálnou osteoporózou. Významne down-regulované miRNA u žien s postmenopauzálnou osteoporózou sú miR-30b-5p, miR-103-3p, miR-142-3p a miR-328-3p, ktoré korelujú s BMD bedrového kĺbu.

Intenzita signálu magnetickej rezonancie ako potenciálna modalita pri predikcii osteoporotických fraktúr

Gičová D¹, Mikulová L¹, Špakovská T², Lörinczová Z², Mydlárová Blaščáková M³, Kalafutová S¹

¹Katedra medicínsko-technických odborov, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove

²Nemocnica AGEL Košice-Šaca

³Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied Prešovskej univerzity v Prešove

Úvod: Pokles počtu buniek kostnej drene a zvýšenie obsahu tuku sú indikované hyperintenzitou pozorovanou na T1 vážených obrazoch (T1vo) magnetickej rezonancie (MR). Cieľom našej štúdie je okrem parametrov z DEXA-vyšetrenia posúdiť využitie M-skóre z MR na včasnú detekciu osteoporózy. **Súbor a metódy:** 5 novodiagnostikovaných osteoporotických žien podstúpilo denzitometrické vyšetrenie za účelom stanovenia BMD, T-skóre a TBS v oblasti lumbálnej chrbtice a následne MR vyšetrenie pre získanie hodnôt SNR (pomer signál-šum) z T1vo na výpočet M-skóre. Referenčnú skupinu tvorilo 5 mladých neosteoporotických žien. **Výsledky:** SNR aj M-skóre negatívne korelovali s BMD ($r = -0,300$; $p = 0,68$) a s T-skóre ($r = -0,36$; $p = 0,55$). Medzi SNR/M-skóre vs TBS sa zistila pozitívna korelácia ($r = 0,82$; $p = 0,089$). Ide len o približenie sa k štatistickej významnosti pravdepodobne pre nižší počet respondentov. **Záver:** MR s vysokým rozlíšením umožňuje lekárom posúdiť kvalitu a hustotu trabekulárnej kosti, čo poskytuje pohľad na závažnosť ochorenia. Interakciu zobrazovacích metód v štúdiu sa predpokladá, žeby sa MR mohla stať neinvazívnou oportúnnou skriningovou technikou pri diagnostike a skorej liečbe osteoporózy.

Charcotova osteoartropatie alebo Sudeckův syndrom?

Novák V

Interní ambulance, Diabetologická a endokrinologická ambulance, Klatovská nemocnice a.s, Klatovy

Pacientka v kazuistice (ročník 1950) bola vyšetřovaná pro suspekci na Sudeckův syndrom levé nohy. Potíže vznikly po delší práci na zahrádce – výrazná bolestivost nártu a plosky, citlivost na dotek, otok a zarudnutí po kotníky; chyběla předchozí zlomenina nebo jiné trauma, v předchorobí byla pacientka plně mobilní bez opory. Vzhledem k 16leté anamnéze DM2T jsme v diferenciální diagnostice zvažovali Charcotovu osteoartropatii; následně provedená třífázová scintigrafie skeletu a MR levé nohy byly s touto diagnózou kompatibilní, když zobrazily patologicky zvýšenou aktivitu v oblasti nártu levé nohy, resp. osteolytickou destrukci os cuneiforme intermedium. V léčbě pacientka odmítla odlehčení levé DK; léčba byla tedy pouze medikamentózní. Po 2 letech od začátku obtíží je pacientka

bez známek zánětlivé aktivity, levá noha je bez otoku, ale s porušením klenby a mírnou deformitou. V uvedené kazuistice jsme k jednoznačnému diagnostickému závěru nedospěli: pro Charcotovu algodystrofii je atypická hyperalgezie a alodynies, jako byla zde na začátku potíží, zároveň nebylo možné posoudit efekt odlehčení končetiny na obtíže pacientky, případně na změny v MR zobrazení. Nevylučujeme ani kombinaci obou syndromů.

Pacient po žádoucí změně hmotnosti – kazuistika

Janovský L, Dolejšová M

Osteocentrum, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Osteoporóza je přezdívaná tichou epidemií 21. století – odhaduje se, že postihuje až 10 % populace a že počet nemocných s osteoporózou do roku 2050 vzroste 2- až 3násobně. Další epidemií, kterou podle WHO trpí dokonce již více než 50 % dospělého evropského obyvatelstva, je nadváha a obezita. Nejspíše vzhledem k výraznější medializaci souvisejících komplikací vyplývajících z obezity přibývá pacientů, kteří řeší obezitu radikálnějšími postupy než pouze racionální úpravou stravovacích návyků a pohybových aktivit. Existují data o pozitivní korelaci mezi BMI (body mass index) a BMD (bone mineral density) a zejména ženy s opakovanými výkyvy hmotnosti mají statisticky významně nižší BMD oproti ženám bez váhového kolísání. V posledních letech čtenější bariatricko-metabolické operace vedou k žádoucí výrazné ztrátě celkové hmotnosti – zejména tukové tkáně, ale též k nechtěné ztrátě svalové a kostní hmoty. Hodnoty kostní denzity jsou pak u těchto pacientů ovlivněny mnoha dalšími faktory. V příspěvku předkládáme kazuistiku pacienta po bariatrické operaci, jeho celkový stav a vývoj nejen kostní hmoty, a to s ohledem na důležitost mezioborové spolupráce k zajištění včasného a optimálního výsledku naší léčby.

Primární hyperparatyreóza – kazuistika

Durasová R, Červená J

Osteocentrum, II. interní klinika LF a FN Plzeň

Primární hyperparathyreóza patří mezi nejčastější hormonální onemocnění s prevalencí kolem 1–7 případů na 1 000 dospělých a na časném rozvoji osteoporózy se podílí se relativně často. Jedná se o patologický stav, v němž příštítná tělíčka produkují nadměrné množství parathormonu (PTH), který pak vede ke zvýšenému uvolňování vápníku z kostí do krevního oběhu. Základní diagnostika primární hyperparatyreózy se opírá o laboratorní stanovení patologických hodnot kalcium-fosfátového metabolismu vč. kalcieurie a dále o zobrazovací metody. Včasné stanovení diagnózy, adekvátní léčba a případné operační řešení může zabránit dalším komplikacím zdravotního stavu našich pacientů. Několik případů uvádíme v našem příspěvku.

Vitamin D and pain after exercise

Kita B¹, Kita S², Czerwińska O³, Pałka T², Żychowska M⁴, Tota Ł², Ladynska M⁵, Poracova J⁶, Piotrowska A³

¹Department of Clinical Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation, University of Physical Education, Krakow, Poland

²Department of Physiology and Biochemistry, Faculty of Physical Activity and Sport, University of Physical Education, Krakow, Poland.

³Institute for Basics Sciences, Faculty of Rehabilitation, University of Physical Education, Krakow, Poland

⁴Faculty of Health Sciences and Physical Culture, Biological Function of Physical Culture, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland.

⁵Krakow Specialist Hospital of St. John Paul II in Krakow, Clinical Department of Thoracic and Oncological Surgery, Krakow, Poland

⁶Department of Biology, Faculty of Humanities and Natural Sciences, University of Presov, Presov, Slovak Republic

Vitamin D has long been associated to bone metabolism, but now is also recognized as an anti-inflammatory factor. The purpose of this study was to examine the effect of vitamin D active metabolite plasma level on the degree of post-exercise pain in young, healthy men. The study included 60 volunteers (20–24 years old). Based on baseline plasma vitamin D (25-(OH)D₃) concentration results, they were divided into two groups – with suboptimal (S) and optimal (O) plasma concentrations. Participants were subjected to an exercise test with predominantly eccentric muscle contractions on a treadmill with individually adjusted exercise load. The treadmill was inclined at an angle of -10 %, and the speed corresponded to 60 ± 2 % VO_{2peak} – highest oxygen uptake recorded during the incremental exercise test. At 1, 12 and 24 hours after the eccentric exercise test, each participant was asked to rate the severity of perceived pain on a visual-analog scale (VAS). Additionally, the severity of exertion was subjectively assessed with use of Borg scale. VAS indications after one hour differed between the S and O groups ($p=0.002$), while differences after 12 and 24 hours were no longer significant. Similarly to the results for the Borg scale. At the same time, the presence of negative correlations between 25-(OH)D₃ concentration and VAS after 1 hour (-0.394 ; $p = 0.002$) and Borg scale test scores (-0.257 ; $p = 0.049$) were demonstrated. The study showed that optimal plasma concentrations of 25-(OH)D₃ predispose to lower exercise-related pain observed. Proper saturation with this vitamin, through its anti-inflammatory effects, can significantly reduce the Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS).

Outdoor workouts conducted in summer and autumn and serum calcidiol levels in multiple myeloma patients

Czerwińska-Ledwig O¹, Deląg J², Dzidek A¹, Zuziak R¹, Żychowska M³, Pałka T⁴, Szlachetka A⁵, Mydlárova Blaščíková M⁶, Piotrowska A¹

¹Institute for Basics Sciences, Faculty of Rehabilitation, University of Physical Education, Krakow, Poland

²Doctoral School of Physical Culture Science, University of Physical Education, Krakow, Poland

³Faculty of Health Sciences and Physical Culture, Biological Foundation of Physical Culture, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

⁴Department of Physiology and Biochemistry, University of Physical Education, Krakow, Poland

⁵State Higher Vocational School in Tarnów, Institute of Health Sciences. Tarnów, Poland

⁶Department of Biology, Faculty of Humanities and Natural Sciences, University of Presov, Presov, Slovak Republic

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a haematological malignancy originating from clonally transformed plasmacytes present in the bone marrow. The disease mainly affects older people. More than 80% of patients develop bone disease associated with the interaction of cancer cells with the bone marrow microenvironment. This complication is manifested by a shift in the balance of bone turnover towards the destruction of bone tissue, leading to osteolytic lesions in the bones. In view of the lack of guidelines for the rehabilitation of patients with MM, the search continues for forms of bone stimulation that are both safe and well tolerated by patients. The aim of the present study was to evaluate the effect of a six-week Nordic walking (NW) training cycle performed by MM patients in spring, summer and autumn on calcidiol (vitamin 25(OH)D₃), calcium and phosphorus concentrations. **Material and method:** Forty-four patients with MM participated in the study, of which 22 took part in the spring-summer

season (including: 11 exercising NW-S, 11 control group, CG-S) and 22 in the autumn season (11 exercising NW-A, 11 control group, CG-A). Patients in remission stage were given individually tailored maintenance treatment and also received standard vitamin D supplementation and alendronate preparations once a week, according to the international guidelines. Blood was collected before the start of training program and after its completion. NW workouts were done 3 times a week outdoors under the supervision of an instructor. **Results:** Vitamin 25(OH)D₃ concentrations increased statistically significantly only in the NW-S group where an increase of 9.49 ± 1.23 ng/ml on average was observed. Changes in the determined parameters did not correlate with age. For the NW-S training group, a significant increase in serum calcium concentration was also indicated, while phosphorus concentration did not change significantly in either group. However, it should be noted that the concentrations of both parameters were within the laboratory reference range. **Conclusions:** Outdoor training in the summer season improved serum concentrations of the studied metabolite of vitamin D₃ in patients, which was not observed in those who trained in the autumn. Training in the form of marching with poles under constant instructor supervision is a good form of physical activity for patients in MM remission.

SEKCIA SESTIER, DXA OPERÁTOROV A LABORANTOV

LIEČBA OSTEOPORÓZY

Edukace pacienta s osteoporózou

Hejnová H

Osteocentrum, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Osteoporóza je metabolická kostní choroba, která se projevuje řídnutím kostní tkáně. Zvyšuje se riziko zlomenin a všech zdravotních komplikací z nich vyplývajících. Osteoporóza patří mezi civilizační choroby a její výskyt roste. Roste i informovanost pacientů o této chorobě. Přesto stále najdeme mnoho pacientů, kteří neví, jak se projevuje, jaká jsou rizika neléčené osteoporózy a především jak nemoci předcházet a jak sami pacienti mohou ovlivnit úspěšnost léčby. Nejvhodnější prevencí v každém věku je správná výživa a dostatek vhodného pohybu. Důležité je i správné užívání vápníku, vitamínu D i léků na osteoporózu. Péče o kosti vyžaduje vytrvalost a soustavnost. Pozitivní změny se objeví až v řádech měsíců a mohou být pro pacienta málo viditelné. Proto by našim cílem měl být edukovaný a spolupracující pacient, který zná příčiny svého onemocnění, příznaky i komplikace, které mohou nastat. Nedostatečná informovanost pacienta může zapříčinit zhoršení stavu, na jehož vzniku se podílí sám nemocný.

Redakční rada | Redakčná rada

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

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)

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

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

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 Dubecká**, PhD. (Bratislava, 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 2024

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** 2571-1334 (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 12. 9. 2024 | **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 Dubecká, MD, PhD (Bratislava, 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 2024, 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** 2571-1334 (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 12. 9. 2024 | **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**