

## OSTEOPORÓZA 2. DÍL

MUDr. Jan Rosa

Osteocentrum Affidea Praha, s.r.o

### OSTEOANABOLICKÁ LÉČBA

V současné době jsou v zemích EU registrovány tři přípravky s prokázanou osteoanabolickou účinností: teriparatid (TPTD), abaloparatid (ABL) a romosozumab (ROMO). Prakticky dostupné, t.j. se stanovenou úhradou, jsou v ČR TPTD a ROMO. Podstata působení osteoanabolických přípravků tkví ve stimulaci procesu kostní novotvorby po dobu v řádu až desítek měsíců, zatímco kostní resorpce je buď stimulována méně nebo dokonce potlačena. Tím vzniká tzv. anabolické okno<sup>12/</sup>, jehož velikost lze ilustrovat mírou změny markerů kostní remodelace. Zatímco anti-resorpční léky zvyšují pevnost kosti protřednictvím zástavy jejího úbytku a zvýšením podílu kostního minerálu, osteoanabolické léky zvyšují objem kostní tkáně a do určité míry restaurují kostní mikroarchitektiku. Představují vyšší úroveň léčby osteoporózy a zpravidla bývají vyhrazeny pro pacienty v nejvyšším riziku zlomenin. Časově omezené působení osteoanabolik samozřejmě předpokládá jejich použití v sekvenci s anti-resorpčními přípravky (viz Sekvenční léčba).

### DERIVÁTY PARATHORMONU

Deriváty parathormonu (PTH) TPTD a ABL se vážou na receptor typu 1 (PTH1R) na osteoblastech a osteocytech a využívají hlavní fyziologické funkce PTH, kterou je retence vápníku v organismu a především novotvorba kostní hmoty. Intermitentní aplikace derivátů PTH vede ke krátkodobé stimulaci osteoblastické kostní novotvorby, a to jak v rámci procesu kostní remodelace, tak na klidových kostních površích. Účinky dlouhodobé stimulace PTH1R (hyperkalcémie a zvýšení produkce RANKL) jsou minimalizovány. Jejich působením dochází ke stimulaci kostní novotvorby (dříve a výrazněji) i kostní resorpce (se zpožděním a relativně méně). Vzniklé „anabolické okno“ se uzavírá zhruba po 2 letech, kdy se klesající úroveň kostní novotvorby „potká“ s úrovní kostní resorpce. Obě léčiva se aplikují 1x denně subkutánní injekcí pomocí předplněného pera (určeno na 28 dní léčby). Oba deriváty PTH jsou kontraindikovány u pacientů ve zvýšeném riziku primárních kostních tumorů.

**Teriparatid** je aminoterminální sekvencí 34 aminokyselin molekuly lidského PTH získané rekombinantní technologií (rhPTH/1-34/), která je zodpovědná za biologickou účinnost kompletní molekuly lidského PTH (PTH/1-84/). Po zahájení léčby TPTD dochází k rychlému vzestupu markeru kostní novotvorby PINP na 2,5násobek, vzestup markeru kostní resorpce (NTx) je mírnější a opožděný za vzestupem markeru kostní novotvorby, což vykresluje otevření zmíněného „anabolického okna“. Aplikace TPTD je spojena se zvýšením objemu trámčité kosti, nárůstem konektivity trámčů a tloušťky kortikální kosti. Po průměrném trvání léčby 21 měsíců snížil TPTD ve srovnání s placebem riziko nové zlomeniny obratle o 65 % a riziko nevertebrálních zlomenin o 53 %.<sup>13/</sup> Trvání léčby TPTD je omezeno na 24 měsíců.

**Abaloparatid** je syntetický analog proteinu podobného PTH. Stejně jako TPTD je tvořen 34 aminokyselinami a aktivuje PTH1R na osteoblastech a osteocytech. V ČR není přípravek dostupný.

### ROMOSUZUMAB

ROMO je humanizovaná monoklonální protilátka IgG<sub>2</sub> proti sklerostinu. Sklerostin je endogenní cytokin pocházející převážně z osteocytů, který inhibuje kanonickou Wnt signalizaci v kosti, nezbytnou pro normální funkci osteoblastů a novotvorbu kostní hmoty. Antagonizací sklerostinu podporuje ROMO novotvorbu kostní hmoty a současně snižuje expresi RANKL, čímž tlumí kostní resorpci. Indukovaný vzestup kostní novotvorby je mírnější než po derivátech PTH, ale současná suprese kostní remodelace vykresluje tzv. uncoupling, tj. rozpojení procesu kostní novotvorby a resorpce. Duální efekt se udržuje zhruba 6–9 měsíců léčby, poté se „anabolické okno“ uzavírá a ROMO se po zbytek maximálně 12měsíční léčby chová jako přípravek s mírnou antiremodelační účinností.<sup>14/</sup> Terapeutická dávka ROMO je 210 mg aplikovaných ve dvou subkutánních injekcích 1x za měsíc. Dvanáct měsíců aplikace ROMO v dávce 210 mg subkutánně 1x za měsíc ve srovnání s placebem významně snížilo incidenci zlomenin obratlových těl o 73 % a klinických zlomenin o 36 %.<sup>15/</sup> Léčba ROMO byla v jedné z klinických studií spojena s mírně zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod ve srovnání s ALN (2,5 % vs. 1,9 %).<sup>16/</sup> ROMO je proto kontraindikován u pacientek s anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a probíhající léčba musí být v případě výskytu uvedených chorobných stavů ukončena.

### SPECIFICKÉ KATEGORIE OSTEOPORÓZY

#### OSTEOPORÓZA U MUŽŮ

Klinické studie s primárním cílem snížení rizika osteoporotických zlomenin u mužů prakticky neexistují. Na základě konsensu je efekt léčby u mužů posuzován podle obdobného ovlivnění BMD a markerů kostní remodelace jako v populaci žen. Pro léčbu mužské osteoporózy jsou registrovány RIS, DMAB a TPTD.

#### GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA

Při užívání glukokortikoidů (GK) dochází k dávkově závislému potlačení funkce osteoblastů, tedy snížení kostní novotvorby. K úbytku kostní hmoty pak dochází i v podmínkách celkově nezvýšené úrovně kostní remodelace. Ještě podstatnější je cytotoxický vliv GK na osteocyty, které úměrně dávce GK přestávají plnit svou funkci, takže riziko osteoporotických zlomenin narůstá pěti- až šestinásobně, než by odpovídalo detekovatelnému poklesu BMD. Strategie léčby glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIOP) zahrnuje užívání nejnižší účinné dávky GK po co nejkratší nutnou dobu, dosažení a udržení adekvátních hladin 25OHD, dostatečný příjem vápníku a udržení fyzické aktivity. U pacientů s GIOP aplikace ALN, RIS, ZOL i DMAB po dobu až 2 let zvyšuje BMD a suprimuje markery kostní remodelace. RIS kromě toho snižuje riziko zlomenin obratlových těl. Hypotézu, že kauzální léčbou GIOP by měla být stimulace osteoblastů, potvrdila klinická studie, v níž TPTD ve srovnání s ALN významně snížil výskyt zlomenin obratlových těl o 90 %.<sup>17/</sup> U pacientů ve vysokém riziku zlomenin, kteří užívají dlouhodobě GK, by měl být indikován TPTD, pochopitelně následovaný

antiresorpční léčbou. Vzhledem k nanejvýš dvouleté aplikaci TPTD a faktu, že antiresorpční léky problém GIOP dlouhodobě neřeší (suprimují již tak GK utlumenou novotvorbu kosti), je bohužel nutné konstatovat, že dlouhodobě účinná léčba GIOP t.č. neexistuje.

### OSTEOPORÓZA U PACIENTŮ VELMI VYSOKÉHO VĚKU

Věk je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů osteoporotických zlomenin. S věkem narůstá význam klinických rizikových faktorů zlomenin, vč. sarkopenie, a relativní význam BMD klesá. Vysoké riziko zlomenin doprovází i tzv. syndrom křehkosti (frailty syndrome). U velmi starých pacientů může být výhodné použití kalkulatoru rizika FRAX, ovšem s vědomím, že na významu mohou nabývat faktory, které FRAX nepokrývá (např. markery kostní remodelace, anamnéza pádů a stabilita stoje a chůze). Namísto je zdůrazňovat udržení fyzické aktivity, eliminaci rizikových faktorů prostředí, výživu s dostatkem vápníku a suplementaci vitamínem D. Především mezi velmi starými pacienty je předpokladem účinnosti farmakoterapie OP i prevence pádů, což m.j. dokládají výstupy studie HIP.<sup>18/</sup>

## STRATEGIE PREVENCE A LÉČBY OSTEOPORÓZY

### KOHO INDIKOVAT K PREVENCI OSTEOPORÓZY

Většina zlomenin se přihodí jedincům mimo pásmo denzitometricky zjistitelné osteoporózy, je tedy namísto zvážit vhodná opatření i u jedinců bez prokázané osteoporózy, ale v potenciálním riziku zlomenin. V populaci seniorů je vhodné dbát na kvalitní výživu, aplikaci vitamínu D, prevenci pádů a udržování fyzické aktivity. Další velkou skupinou s důrazem na pohybovou aktivitu a adekvátní výživu jsou děti a adolescenti, ačkoli příznivý efekt těchto opatření (v podmínkách současné společnosti spíše nepříznivé důsledky jejich nedodržování) se projeví až za několik dekád. Za prevenci osteoporózy lze považovat i péči o pravidelný menstruační cyklus a HRT u žen s předčasnou menopauzou. U pacientů ve vysokém riziku rozvoje osteoporózy, především u žen s předčasnou menopauzou, které nemohou užívat HRT a dochází u nich k rychlému úbytku kostní hmoty a/nebo jsou zjištěny vysoké hodnoty markerů kostní remodelace, je ke zvážení off-label podání BP, třeba v redukované dávce.

### KDO JE INDIKOVÁN K LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Léčba osteoporózy by měla být zvážena u pacientů v krátkodobém i dlouhodobém riziku zlomenin. Rozhodně by k její indikaci nemělo docházet pouze na základě výsledků DXA vyšetření. Vždy by měl být zváženy další rizikové faktory zlomenin a jejich relativní významnost, k čemuž lze orientačně užít i kalkulator rizika zlomeniny FRAX. Ještě před zahájením léčby osteoporózy by měl být stanoven plán léčby, který zohledňuje klinické charakteristiky konkrétního pacienta, dostupnou farmakoterapii a trvání léčby. U vysokého bezprostředního rizika osteoporotické zlomeniny (fragilní pacient, anamnéza vícečetných osteoporotických zlomenin, časné po prodělané osteoporotické zlomenině, užívání vysokých dávek GK) je vhodné volit, i v kontextu výsledků vyšetření, co neúčinnější léčbu. Vždy je nezbytné zhodnotit přínos a potenciální rizika léčby pro konkrétního pacienta. Z antiresorpčních léků je to DMAB/ZOL, především u pacientů s vysokou úrovní kostní remodelace, kdy lze očekávat výraznější účinek proti zlomeninám. Osteoanabolická léčba je ke zvážení u pacientů v mimořádně vysokém riziku zlomeniny a po selhání antiremodelační léčby. U pacientů ve vysokém riziku zlomeniny užívajících GK by měl být upřednostněn TPTD.

U pacientů, kteří nejsou v bezprostředním vysokém riziku osteoporotické zlomeniny, ale bez terapeutické intervence lze předpokládat tento vývoj v horizontu let či desetiletí, je namísto zahájit dlouhodobou léčbu šetrným antiresorpčním přípravkem (RIS, IBN). Ten zabrání dalšímu úbytku kostní hmoty a přitom umožní případné prohloubení suprese kostní remodelace potentnějším antiresorptivem nebo převedení na osteoanabolický přípravek v případě, že riziko osteoporotické zlomeniny v průběhu léčby stoupne. Samozřejmě

je nezbytné respektovat úhradová omezení léků 1. linie, tj. p.o. BP (DXA průkaz osteoporózy a/nebo prodělaná osteoporotická fraktura) i různá, v čase se měnící úhradová omezení léků 2. linie (i.v. BP, denosumab, osteoanabolické léky). Dostupnou léčbu včetně podmínek úhrady shrnuje **tabulka 3**.

### TRVÁNÍ A RIZIKA LÉČBY

Osteoporóza vyžaduje dlouhodobou, často celoživotní léčbu. Účinnost aplikace BP na snížení rizika osteoporotických zlomenin je omezena 6–10 lety. U pacientů ve středním riziku zlomeniny (T-skóre > -2,5 po léčbě, žádná prevalentní klinická osteoporotická zlomenina, žádná incidentní osteoporotická zlomenina), lze po 3–5 letech aplikace BP zařadit „lékové prázdniny“. U pacientů ve vysokém riziku zlomenin (např. T-skóre ≤ -2,5, prevalentní klinická osteoporotická fraktura, nedávná osteoporotická zlomenina) může léčba p.o. BP a i.v. IBN trvat až 10 let nebo až 6 let u léčby ZOL. Vzestup rizika zlomenin po přerušení léčby BP je pomalý a závisí na charakteristice pacienta, délce léčby a hlavně typu BP.<sup>19/</sup> Trvání „lékových prázdnin“ zohledňuje skeletální afinitu použitého BP i individuální reakci pacienta. Po 1–3 letech pauzy, dle vývoje markerů kostní remodelace, případně BMD, lze u pacientů ve vyšším riziku zlomeniny zvážit vrácení léčby. Období bez léčby může normalizovat riziko vzácných, ale závažných nežádoucích účinků dlouhodobé antiresorpční léčby: atypické zlomeniny femuru (AFF) a snad i osteonekrózy čelisti (ONJ).

AFF je souhrnný termín pro vzácné, subtrochantericky lokalizované příčné či krátké šikmé zlomeniny stehenní kosti, ke kterým dochází zcela atraumaticky, po běžném zatížení vahou celého těla. Představují podskupinu insuficientních zlomenin, podmíněných nadměrnou supresí kostní remodelace, která ztrácí schopnost reparovat mikropoškození kostní tkáně. I když se AFF může vyskytnout i u jedinců, kteří neužívají přípravky ovlivňující kostní metabolismus, představují typický nežádoucí účinek spojený s dlouhodobou aplikací BP nebo DMAB (pokud tento navazuje na předcházející léčbu BP). Riziko AFF narůstá od 5. roku léčby a je proto žádoucí se takto léčených pacientů cíleně dotazovat na prodromální obtíž typickou pro nekompletní AFF: bolest hluboko ve stehně či třísle, provokovaná a zhoršovaná zátěží postižené končetiny. Zobrazovací metody (RTG, MR, kostní scintigrafie) potvrdí či vyloučí inkompletní AFF (změny jsou často oboustranné, proto je nezbytné vyšetřit i druhostrannou končetinu). Přerušení léčby a další opatření většinou zabrání progresi do kompletní AFF.<sup>20/</sup>

ONJ je vzácným nežádoucím účinkem antiresorpční léčby osteoporózy BP nebo DMAB (při užití vysokých dávek těchto léků v onkologických indikacích je výskyt ONJ řádově vyšší). Riziko ONJ je zvýšeno m.j. i u nedostatečně sanovaného chrupu, proto je antiresorpční léčbu možné zahajovat pouze u pacientů, kteří absolvují doporučené stomatologické kontroly. Probíhající antiresorpční léčba osteoporózy není kontraindikací dentoalveolárních zákroků, ale tyto zákroky je vhodné provádět co nejšetrněji, ideálně pod antibiotickou clonou.<sup>21/</sup>

U nebisfosfonátové terapie je ztráta účinku okamžitá. DMAB by měl být podáván po dobu 5–10 let v závislosti na riziku zlomenin. Po přerušení léčby DMAB je nezbytné převedení na vysoce účinný BP (nejlépe ZOL) k udržení úrovně pevnosti kosti a zabránění rebound fenoménu.<sup>22/</sup>

Trvání osteoanabolické léčby je pevně určeno: u derivátů PTH 24 měsíců (přičemž většiny účinku je dosaženo v prvních 12 měsících), u ROMO 12 měsíců, přičemž osteoanabolická fáze je omezena na 6–9 měsíců léčby.

### SEKVENČNÍ LÉČBA

Přechod mezi dvěma antiresorpčními léky je možný pouze při zjevném selhání léčby nebo pokud se zvýší riziko zlomeniny a jako

**Tab. 3** Dostupné antiresorpční a osteoanabolické přípravky pro prevenci a léčbu osteoporózy v ČR

Léčivo/dávka	Preskripční omezení registrovaných přípravků	Indikační omezení registrovaných přípravků (zestručněno)
estradiol 1–2 mg p.o./25–50 µg s.c. QD	–	intolerance nebo kontraindikace jiné léčby
raloxifen 60 mg p.o. QD	–*	–*
alendronát 70 mg p.o. QW risedronát 35 mg p.o. QW ibandronát 150 mg p.o. QM	–	OP (T-skóre < –2,5) nebo osteoporotická zlomenina
ibandronát 3 mg i.v. injekce Q3M**	INT; END; REV; ORT; GYN; OST	Základní úhrada: OP (T-skóre < –2,5) nebo osteoporotická zlomenina Druhá úhrada: dtto při nemožnosti léčby p.o. bisfosfonáty
kyselina zoledronová 5 mg i.v. infuze QA**	INT; END; REV; ORT; GYN; OST	Základní úhrada: OP (T-skóre < –2,5) nebo osteoporotická zlomenina Druhá úhrada: 1) dtto při nemožnosti léčby p.o. bisfosfonáty 2) dlouhodobé užívání GK při T-skóre < –1,5
denosumab 60 mg s.c. Q6M (předplněná stříkačka)	INT; END; REV; ORT; GYN; OST	OP (T-skóre v intervalu –2,5; –4,0) při osteoporotické fraktuře/nemožnosti jiné antiresorpční léčby/ věku ≥ 70 let
teriparatid 20 µg s.c. QD (injektor)	INT; END; REV; ORT; GYN; OST	1) OP u postmenopauzálních žen a mužů (T-skóre < –2,5 Lp nebo PF) s ≥ 1 VFx po selhání min. dvouleté antiresorpční léčby 2) GK ≥ 5mg QD + ≥ 6měsíců a T-skóre < –2,5 Lp nebo PF 3) OP (T-skóre < –2,5) u postmenopauzálních žen a mužů a prodělaná osteoporotická zlomenina Max. 24 měsíců
romosozumab 210 mg s.c. QM (ve 2 oddělených injekcích)	INT; END; REV; ORT; GYN; OST	OP (T-skóre < –2,5) u postmenopauzálních žen a prodělaná osteoporotická zlomenina Bez anamnézy IM a CMP Max. 12 měsíců

CMP – cévní mozková příhoda; END – endokrinolog; GK – glukokortikoidy; GYN – gynekolog; i.v. – intravenózně; IM – infarkt myokardu; INT – internista; Lp – bederní páteř; OP – osteoporóza; ORT – ortoped; OST – osteolog; p.o. – perorálně; PF – proximální femur; QA – ročně; QD – denně; QM – měsíčně; Q3M/Q6M – jednou za tři měsíce/šest měsíců; QW – týdně; REV – revmatolog; s.c. – subkutánně; SD – směrodatná odchylka; VFx – zlomenina obratlových těl v anamnéze; ZÚLP – zvlášť účtováný léčivý přípravek

\*přípravek nemá stanovenou úhradu, \*\* ZÚLP

Podle [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_teciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_teciv.html#/)

první lék byl užít RIS nebo IBN. U pacientů ve vysokém nebo velmi vysokém riziku zlomeniny, kde antiresorpční léčba nevede k obnovení požadované pevnosti kostí, je volbou sekvenční léčba. Dříve se léčba obvykle zahajovala antiresorpčním přípravkem a až v případě neúčinnosti se přecházelo na osteoanabolický lék. Tento přístup relativizují tři argumenty: Klinické studie odhalily superioritu účinnosti proti zlomeninám obou dostupných osteoanabolik (TPTD a ROMO) nad antiresorpčními léky. Předchozí antiresorpční léčba může snížit a/nebo oddálit účinnost osteoanabolické terapie, posuzovanou náhradními ukazateli účinnosti (BMD, markery kostní remodelace). Sekvence osteoanabolického léčiva (např. TPTD) a silného antiresorpčního přípravku (např. DMAB) zlepšuje mikroarchitekturu a pevnost kosti více než monoterapie antiresorpčním přípravkem. Léčbu osteoporózy ve vysokém riziku osteoporotických zlomenin je tedy vhodné zahájit osteoanabolickou léčbou, na niž navazuje antiresorpční přípravek.<sup>23/</sup>

### MONITORING LÉČBY OSTEOPORÓZY

Léčba osteoporózy by měla být nejméně jednou ročně kontrolována. Kontrola by měla identifikovat nové zlomeniny, pokles výšky, pády, nové nebo zhoršující se komorbidity, vedlejší účinky léčby, včetně prodromů či příznaků AFF a stomatologické problémy. Mělo by být znovu zhodnoceno riziko osteoporotické zlomeniny a dodržování režimu léčby. Kontrolní BMD je vhodné provádět v odstupu 1–2 let po zahájení/změně farmakoterapie osteoporózy, poté dle okolností.<sup>24/</sup> Snížení hodnot markerů kostní resorpce po 3–6 měsících léčby antiresorpčním přípravkem a zvýšení markerů novotvorby kosti po 1–3 měsících osteoanabolické léčby predikuje větší odezvu BMD, event. i snížení rizika zlomenin. U pacientů s příznaky

selhání léčby, tj. s recidivujícími zlomeninami, zejména pokud jsou spojeny s poklesem BMD a/nebo nevýznamnou změnou hodnot markerů kostní remodelace, je před případnou změnou léčby třeba vyloučit sekundární příčiny úbytku kostní hmoty.

### SOUČASNÉ KONTROVERZE FARMAKOTERAPIE OSTEOPORÓZY

Veškerá farmakoterapie osteoporózy je schválena lékovými agenturami (Food and Drug Administration v USA, European Medicines Agency v EU) v jedné jediné dávce, bez ohledu na individuální charakteristiky pacienta (celkovou hmotu skeletu, vstupní úroveň kostní remodelace, reakci na léčbu atp.), což velmi komplikuje individualizaci léčebného režimu. V případě osteoanabolické léčby to nepředstavuje zásadní problém. Při léčbě BP je jedinou modifikací vhodné zařazení „lékových prázdnin“. Všechna ostatní opatření jsou off-label. Údaje o vhodnosti jiných režimů léčby, především pro ALN a ZOL, jsou přitom k dispozici. Denní dávka ALN 5 mg snižuje riziko osteoporotických zlomenin neméně účinně než registrovaná dvojnásobná dávka.<sup>6/</sup> I s ohledem na potenciál ALN suprimovat kostní remodelaci i výrazně pod dolní hranici premenopauzálního rozmezí a profil gastrointestinální bezpečnosti se nabízí otázka, zda zvolená terapeutická dávka není zbytečně vysoká. ZOL indukovaná suprese kostní remodelace podstatně překračuje dvanáctiměsíční interval podávání. Aplikace ZOL 1x ročně po dobu 3 let a jediná aplikace vykazují po 3 letech obdobnou účinnost proti vertebrálním i nevertebrálním zlomeninám. Jakkoli se jedná o přístup off-label, rozhodnutí o druhé a dalších aplikacích ZOL až při vzestupu markeru kostní novotvorby P1NP > 35 µg/l, se jeví jako racionální přístup k léčbě.<sup>25/</sup>

## LITERATURA

1. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192–202.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. A report of a WHO Study Group. *WHO Tech Rep Ser* 1994; 843: 1–129.
3. Genant HK, Jergas K. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 3): S43–S55.
4. Štěpán JJ, et al. Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention. *Current Osteoporosis Reports* 2019; 17: 465–473.
5. Adler RA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Mineral Res* 2016; 31: 16–35.
6. Black DM, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
7. Mc Clung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 5: 333–340.
8. Harris ST, et al. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opinion* 2008; 24: 237–245.
9. Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
10. Lyles KW, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
11. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
12. Canalis E, et al. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905–916.
13. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
14. McClung MR, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–420.
15. Cosman F, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532–1543.
16. Saag KG, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417–1427.
17. Saag KG, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
18. Mc Clung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 5: 333–340.
19. LeBoff MS, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33: 2049–2102.
20. Schilcher J, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. Full report of a nationwide study. *Acta Orthopaedica* 2015; 86: 100–107.
21. Ruggiero SL, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws –2022 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80: 920–943.
22. Tsourdi E, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11–17.
23. Ramchand SK, Leder BZ. Sequential therapy for long-term treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: 303–311.
24. Shuhart C, et al. Executive Summary of the 2023 Adult Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry: DXA Reporting, Follow-up BMD Testing and Trabecular Bone Score Application and Reporting. *J Clin Densitom* 2024; 27: 101435.
25. Borgen TT, et al. Intermittent dosing of zoledronic acid based on bone turnover marker assessment reduces vertebral and non-vertebral fractures. *JBMR Plus* 2024; 8: ziae072.

**Farmakoterapeutické informace**, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce <https://www.sukl.gov.cz> jsou v sekci Publikační činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků a časopisu Zdravotnictví a medicína.

**Odborná redakce:** Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

**Redakční rada:** prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., Farmaceutická fakulta MUNI; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

**Kontakt na redakci:** e-mail: redakcefi@sukl.gov.cz

**Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00, Praha 10

ISSN 1211-0647