

# Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy

Materiál je konsenzuálním stanoviskem sekcí ČGPS ČLS JEP

Oponenti: výbor Sekce pro otázky menopauzy ČGPS ČLS JEP  
 výbor Sekce ambulantních gynekologů ČGPS ČLS JEP  
 výbor ČGPS ČLS JEP

*Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 11. 2. 2022.*

## ÚVOD

Osteoporóza postihuje 4–8 % populace a její prevalence s věkem roste. Jedná se o systémové onemocnění skeletu spojené s úbytkem kostní hmoty a zhoršením mikroarchitektoniky (kvality kosti), vedoucí k horší mechanické pevnosti a zvýšenému riziku zlomenin. Zlomeniny představují nejzávažnější komplikaci osteoporózy a činí z ní chorobu s vysokou morbiditou i mortalitou a ekonomickými náklady. Prodělaná fraktura zvyšuje riziko další osteoporotické zlomeniny minimálně dvojnásobně s maximem v prvních dvou letech. Přes tato závažná fakta je osteoporóza významně pod diagnostikována a pod léčena. Léčba osteoporózy snižuje riziko osteoporotických fraktur vertebrálních, nonvertebrálních i klinicky nejzávažnějších fraktur proximálního femuru přibližně o polovinu.

## DEFINICE OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je definována denzitometricky na základě T-skóre  $\leq -2,5$  a/nebo přítomnosti nízkotraumatické fraktury.

## IDENTIFIKACE ŽEN V RIZIKU OSTEOPORÓZY

Nekomplikovaná osteoporóza (tj. bez fraktur) je klinicky asymptomatická. K podezření na možnost přítomné osteoporózy by nás měla vést anamnéza prodělané fraktury (typicky distální předloktí, humerus, proximální femur, obratle ad.) a rizikové faktory/indikátory osteoporózy/zlomenin (tab. 1).

Postmenopauzální ženy s přítomným alespoň jedním rizikovým faktorem by měly být vyšetřeny denzitometricky.

Tabulka 1. Rizikové faktory/možné indikátory osteoporózy a fraktur

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
Ženské pohlaví (postmenopauza)	Nízký BMI (pod 20 kg/m <sup>2</sup> )
Fraktura proximálního femuru u rodičů	Imobilita
Prodělaná fraktura	Deficit vitamínu D
Snížení maximální tělesné výšky (o více než 6 cm)	Rizikové komorbidity (endokrinopatie včetně diabetu, revmatické choroby, onemocnění jater, zánětlivá střevní onemocnění a malabsorpční syndromy, hematologická onemocnění, chronická onemocnění ledvin)
	Riziková medikace (hlavně kortikoidy a inhibitory aromatázy, SSRI antidepresiva, glitazony)
	Abúzus (nikotinismus, alkoholismus)

### DIAGNOSTIKA A ZÁKLADNÍ DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA OSTEOPORÓZY

#### Denzitometrie

Denzitometrie představuje zlatý standard diagnostiky osteoporózy. Jedná se o neinvazivní rentgenovou metodu se zanedbatelnou radiační zátěží, která hodnotí kvantitu kosti – denzitu kostního minerálu (BMD) ve standardních lokalizacích (bederní páteř, proximální femur, případně nedominantní distální předloktí). BMD se vyjadřuje pomocí T-skóre, tedy směrodatné odchylky BMD konkrétní pacientky ve srovnání se zdravou mladou populací. Osteoporóza je definována jako T-skóre  $\leq -2,5$  (nad  $-1$  normální denzita, mezi  $-2,5$  a  $-1$  osteopenie).

U premenopauzálních žen hodnotíme tzv. Z-skóre (směrodatná odchylka pacientky ve srovnání s její věkovou normou). Hodnoty nižší než  $-2$  jsou považovány za významné snížení BMD. Většina novějších přístrojů je schopna softwarově zhodnotit i kvalitu kosti pomocí parametru trabekulárního kostního skóre, které odpovídá kostní mikroarchitektonice (hodnoty nad 1,31 představují normální mikroarchitektoniku, hodnoty pod 1,23 pak významně sníženou kvalitu kosti) a obdobně jako T-skóre dobře koreluje s rizikem fraktur. Je-li hodnotitelná bederní páteř či proximální femur, nález z těchto oblastí je nadřazen nálezu v oblasti předloktí.

#### FRAX

FRAX je kalkulátor (volně na <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=39>), který ze základních anamnestických, antropometrických údajů a BMD krčku femuru vypočítá desetileté riziko hlavní osteoporotické zlomeniny (tj. páteř, proximální femur, humerus a distální předloktí) a izolovaně riziko fraktury proximálního femuru. FRAX je velmi účinný nástroj ke zhodnocení rizika fraktury.

#### Základní osteologické vyšetření

Osteologické vyšetření zahrnuje anamnézu (hlavně se zaměřením na rizikové komorbidity a medikaci), základní fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření. **Nepodkročitelné laboratorní minimum** představuje stanovení **sérové hladiny kalcia** - normální hladina vyloučí závažnou poruchu kalciofosfátového metabolismu (z těch nejčastějších primární hyperparathyreózu) a **sérové hladiny kreatininu** – patologická hodnota může upozornit na poruchu funkce ledvin. Přehled dalších možných laboratorních vyšetření v rámci osteologického vyšetření a jejich význam shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2. Další možná laboratorní vyšetření a jejich význam.

	Parametr	Význam
Minimální varianta	S-Ca (sérové kalcium korigované)	Normální hladina vyloučí hrubou patologii kalciofosfátového metabolismu.
	S-kreatinin (případně odhadnutá GF/glomerulární filtrace)	Patologická hodnota může upozornit na přítomné onemocnění ledvin (normální hodnota ho ovšem nevylučuje).
Další laboratorní vyšetření	PTH (parathormon)	vyloučení primární či sekundární hyperparatyreózy
	25-OH vitamín D	vyloučení hypovitaminózy D, osteomalacie
	moč ch+s	může mj. upozornit na onemocnění ledvin
	TSH	vyloučení funkční tyreopatie
	jaterní testy	vyloučení hepatopatie
	krevní obraz + diferenciál	vyloučení zánětu a primárně hematologického problému
	elektroforéza bílkovin	vyloučení mnohočetného myelomu
	FW (sedimentace)	zvýšení při zánětu či malignitě
	glykémie	k vyloučení diabetu
	kalcieurie/24 hodin	vyloučení hyperkalcieurie, hypokalcieurie může znamenat snížený alimentární přívod vápníku či hypovitaminózu D
	cross laps	marker kostní resorpce, posouzení vstupní míry kostního obratu, monitorace léčby (očekávaný pokles při anti-resorpční léčbě)
	PINP (N-terminální peptid kolagenu 1), specifická kostní ALP (alkalická fosfatáza)	markery kostní novotvorby

## Diferenciální diagnostika osteoporózy

Osteoporóza je sice definována na základě denzitometrických kritérií, ovšem po vyloučení jiných metabolických osteopatií, které se obdobně jako osteoporóza mohou projevit nízkou BMD a zvýšeným rizikem fraktur. Chybná diagnóza metabolické osteopatie a nesprávná léčba může vést k poškození pacientky. Existuje mnoho typů osteoporózy, nejčastější je samozřejmě osteoporóza postmenopauzální. Odlišení jednotlivých typů je spíše akademické, prakticky (kromě glukokortikoidy-indukované osteoporózy, kde jsme oprávněni nasadit léčbu při nižších hodnotách BMD) nemá pro ne-osteologa zásadní význam.

Rentgenové vyšetření oblasti, kde byla osteoporóza denzitometricky zjištěna (hlavně páteř), může odhalit např. přítomnost kompresivních fraktur obratlů, ale také jinou patologii (např. kostní metastázy).

## LÉČBA OSTEOPORÓZY

### Komunikace s pacientkou.

Při rozhovoru s pacientkou o léčbě je vhodné uvést reálná očekávání od léčby (snížení rizika fraktury přibližně na polovinu) a naopak nereálná očekávání (vymizení bolesti zad apod.). Velmi důležité je zdůraznit dlouhodobost léčby a nutnost pravidelného užívání antiosteoporotické medikace.

### Režimová opatření.

Režimová opatření (nekouřit, omezit nadměrnou konzumaci alkoholu, kvalitní strava s dostatkem proteinu a vápníku a pohybová aktivita – ideálně tzv. weight-bearing, tedy aktivity, při kterých neseme tíhu vlastního těla, např. chůze), společně s vysokou adherencí k léčbě se významně podílí na úspěchu léčby.

### Farmakoterapie

#### *Suplementace vápníkem a vitamínem D*

Základem léčby je suplementace vápníkem (v dávce 500–1200 mg dle odhadnutého příjmu vápníku z potravy, pokud podávané v jedné denní dávce, pak optimálně večer) a vitamínem D. Vzhledem k předpokládanému deficitu naprosté většiny populace v naší zeměpisné šířce (zvláště v zimních měsících) je vhodné zahájit suplementaci dávkou vyšší (1500–2500 m.j. cholekalciferolu denně) s event. snížením na udržovací dávku po 3–6 měsících léčby.

Rutinní dlouhodobá suplementace cholekalciferolem v dávce 1000–2000 m.j. denně je v naprosté většině případů postačující a zcela bezpečná. Variantou denního dávkování je dávkování týdenní, při poruše vstřebávání aplikace parenterální.

#### *Antiresorpční léčba*

Specifickými antiosteoporotickými léky první volby jsou bisfosfonáty či (u osob starších 70 let nebo osob po osteoporotické fraktuře) denosumab (tab. 3). U osob mladších 70 let je možno dle úhradových kritérií použít denosumab pouze jako druholiniovou léčbu (při kontraindikacích, nesnášenlivosti či neúčinnosti bisfosfonátů). Jak denosumab, tak bisfosfonáty, prokázaly ve studiích snížení rizika fraktur – s určitými rozdíly mezi jednotlivými preparáty – v průměru o 50 % (ve sledovaných lokalizacích) i při dlouhodobém (více než desetiletém) sledování. Před zahájením antiresorpční léčby je vhodné doporučit stomatologické vyšetření se sanací chrupu (jako prevence osteonekrózy čelisti). V průběhu léčby je pacientům doporučeno dodržovat ústní hygienu a absolvovat rutinní preventivní stomatologickou péči.

Před zahájením léčby bisfosfonáty je vhodné znát renální funkci (bisfosfonáty jsou kontraindikovány při GF pod 30, resp. 35 ml/min), zahájení léčby denosumabem je prakticky bez medicínských omezení (mimo hypokalcémie a alergie na denosumab).

K preparátům s nejsilnější vazbou na kost a vysokou mírou inhibice osteoklastů patří zoledronová kyselina a alendronát, naopak risedronát a ibandronát vykazují nižší afinitu ke kosti.

Nezávažné (obvykle gastrointestinální) nežádoucí účinky (které však často vedou k přerušení léčby) jsou nejčastější u perorálních bisfosfonátů. Obávané závažné nežádoucí účinky (osteonekróza čelisti a atypické fraktury femuru) antiresorpční léčby se vyskytují velmi vzácně, spíše při dlouhodobé léčbě.

Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty. Optimální délka léčby nebyla dosud stanovena. K dispozici jsou dlouhodobá data jak od bisfosfonátů, tak i denosumabu (až 10ti-letá).

Bisfosfonáty léčíme obvykle kolem 5-ti let (za pravidelné monitorace BMD, vstupně většinou po roce, pak ve 2-letých intervalech) s následným možným přerušením léčby, tzv. drug holiday. V průběhu drug holiday pokračujeme v suplementaci vápníkem a vitamínem D a v monitoraci BMD s tím, že se při významném poklesu BMD či fraktuře k některému z antiosteoporotik vrátíme. Léčba denosumabem by se přerušovat neměla a při nutnosti jejího přerušení by se pacientka měla zajistit bisfosfonáty k prevenci tzv. rebound fenoménu (po přerušení léčby denosumabem dochází k nárůstu kostního obratu se zvýšeným rizikem vertebrálních fraktur, často vícečetných) po dobu 1–2 let.

Monitorace léčby je klinická (sledování výskytu fraktur), denzitometrická (obvykle v intervalu 2 let), případně laboratorní (sledování dynamiky markerů kostního obratu). Za selhání léčby či její neúčinnost je obvykle považován výskyt osteoporotické zlomeniny (vícečetné), nedostatečná odpověď BMD, případně neadekvátní reakce laboratorních markerů kostního obratu. V těchto situacích lze zvážit změnu antiosteoporotické léčby.

Tabulka 3. Základní zjednodušené informace o anti-resorpční léčbě

Antiresorpční léčba	Úhrada/indikace	Kontraindikace	Nežádoucí účinky
Denosumab	Je hrazen u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou DXA a to při: a) osteoporotické fraktuře, nebo b) ve zdravotní dokumentaci prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných anti-resorpčních léčiv nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby, nebo c) dosažení věku 70 let.	Hypersenzitivita Hypokalcémie	Hypokalcémie Velmi vzácné: Atypické fraktury femuru, osteonekróza čelisti
Bisfosfonáty perorální (alendronát, risedronát, ibandronát)	Kyselina alendronová 70 mg 1× týdně, risedronová 35 mg 1× týdně a ibandronová 150 mg 1× měsíčně jsou hrazeny pacientům s osteoporózou prokázanou DXA nebo osteoporotickou zlomeninou.	Hypersenzitivita Hypokalcémie Závažná porucha funkce ledvin Abnormality a dysfunkce jícnu. Neschopnost stát nebo sedět alespoň 30 minut	Gastrointestinální nežádoucí účinky a „flulike“ syndrom Velmi vzácné: Atypické fraktury femuru, osteonekróza čelisti
Bisfosfonáty intravenózní (ibandronát, kyselina zoledronová)	Kyselina zoledronová, parenterální je hrazena 1x ročně v terapii osteoporózy prokázané DXA nebo osteoporotické zlomeniny. Kyselina ibandronová parenterální je hrazena 1x za 3 měsíce v terapii osteoporózy prokázané DXA nebo osteoporotické zlomeniny	Hypersenzitivita Hypokalcémie Závažná porucha funkce ledvin	Horečka, myalgie, „flulife“ syndrom, Velmi vzácné: atypické fraktury femuru, osteonekróza čelisti

### **Estrogeny, selektivní modulatory estrogenových receptorů (SERM).**

Estrogeny, estrogen-gestagení kombinace a tibolon lze užít v prevenci osteoporózy u perimenopauzální a postmenopauzálních žen s akutním klimakterickým syndromem nebo v riziku fraktur, nejsou však indikovány k léčbě osteoporózy. SERM (raloxifen, bazedoxifen) jsou indikovány jako léky druhé volby u pacientek s osteoporózou prokázanou denzitometricky nebo u pacientek s osteoporotickou zlomeninou.

## **ZÁVĚR**

Osteoporóza je časté, bohužel ovšem poddiagnostikované, závažné onemocnění, které svými komplikacemi – frakturami – významně zvyšuje morbiditu a mortalitu a představuje zdravotní a ekonomický problém. Diagnostika je založena na denzitometrickém nálezů a/nebo přítomnosti nízkotraumatické fraktury, ovšem po vyloučení jiných osteopatií (základní klinická a laboratorní diferenciální diagnostika). Léčba je obvykle dlouhodobá a zahrnuje režimová opatření, suplementaci vápníkem a vitamínem D a specifickou antiosteoporotickou léčbu (v první linii anti-resorpční – bisfosfonáty či denosumab). Léčbou dosáhneme významné, průměrně 50% snížení rizika fraktury.