

Ze světové literatury

Clin Ther. 2006 Feb;28(2):236–42.

Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis.

Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM.

Autoři se zabývali perorálními bisfosfonáty a setrváním žen s postmenopauzální osteoporózou na této léčbě. Zpracované údaje pocházely z databáze PHARMO Record Linkage Systém, která obsahuje záznamy o více než milionu subjektů v definovaných oblastech Holandska.

Metodika: Do studie byly zařazeny ženy starší 55 let nebo hospitalizované pro obtíže spojené s menopauzou, jimž byla mezi lednem 2000 a zářím 2003 předepsána terapie alendronátem (denní či týdenní), etidronátem (denní) nebo risedronátem (denní). Hodnotila se persistence na léčbě za 365 dní a déle, vztah mezi setrváním na terapii a typem bisfosfonátu, věkem, nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu a zlomeninami. Mezi další hodnocené faktory patřila předchozí antiosteoporotická léčba, přítomnost léky navozené osteoporózy, užívání hormonální substituční terapie, raloxifenu nebo systémových kortikoidů v posledních šesti měsících před zařazením do studie.

Výsledky: Zařazeno bylo celkem 2 124 žen průměrného věku 71,6 let. Po roce setrvalo na týdenní léčbě alendronátem 51,9 % a na terapii denním bisfosfonátem 30,1–42,2 % žen. Multivariační analýza ukázala, že týdenní léčba alendronátem je významněji preferována oproti denní (RR 1,56; 95 % CI 1,32–1,85). Pravděpodobnost persistence na denním bisfosfonátu nezávisela na jeho typu. Přerušování léčby mělo vztah k výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu.

Závěry: V této studii jsou nezávislými determinanty persistence na léčbě perorálními bisfosfonáty, interval podávání a manifestace nežádoucích účinků terapie. Ačkoli je týdenní podávání spojeno s významně vyšší persistencí na léčbě, pořád tato není optimální.

J Bone Miner Res. 2006 Apr;21(4):536–42.

Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors.

Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassey Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ.

Cílem studie bylo zhodnotit účinnost ranelátu stroncia ve vztahu k hlavním rizikovým faktorům zlomeniny obratlů: věku, počáteční denzitě kostního minerálu (BMD), předchozím frakturám, výskytu osteoporózy v rodině, počátečnímu BMI a expozici nikotinu. Autoři použili data dvou mezinárodních, randomizovaných a dvojitě zaslepených studií, jichž se po dobu tří let zúčastnilo celkem 5 082 žen průměrného věku 74 let (2 536 dostávalo stroncium ranelát 2g denně, 2 546 bylo na placebo). Byl použit Coxův model porovnávání relativního rizika.

Výsledky: Léčba vedla k poklesu relativního rizika vertebrálních (RR = 0,60 /0,53–0,69; p < 0,001) i nevertebrálních (RR = 0,85 /0,74–0,99; p = 0,03) zlomenin. Riziko fraktury obratlé pokleslo u žen pod 70 let věku o 37 % (p = 0,003); u 42 % u žen mezi 70–80 lety (p < 0,001) a o 32 % u žen starších 80 let (p = 0,013). U všech žen s osteopenií bylo relativní riziko zlomeniny obratlé 0,28 (0,07–0,99), u žen s osteoporózou 0,61 (0,53–0,70). Počáteční hodnota BMD přitom nehrála roli. Incidence fraktur obratlů u placebové skupiny stoupala s počtem předchozích zlomenin, to ale neplatilo pro ženy aktivně léčené ranelátem stroncia. U 2 605 žen bylo riziko první fraktury obratlé sníženo o 48 % (p < 0,001), riziko výskytu druhé

zlomeniny obratlé léčba snížila o 45 % (1 100 žen, p < 0,001). Navíc, riziko, že žena utrpí více než dvě fraktury obratlů, bylo sníženo o 33 % (1 365 žen, p < 0,001). Rodinná anamnéza osteoporózy, vstupní BMI ani nikotinismus neměly na tyto výsledky vliv.

Závěry: Tříletá terapie ranelátem stroncia u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko zlomenin v oblasti páteře, a to nezávisle na přítomnosti rizikových faktorů.

Epilepsia. 2006 Mar;47(3):510–5.

Vitamin d levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine.

Mintzer S, Boppa P, Toguri J, Desantis A.

Některá antiepileptika snižují hladiny 25-hydroxyvitaminu D a zvyšují kostní obrát.

Autoři se zabývali antiepileptiky obsahujícími karbamazepin a oxkarbazepin. U 24 kontrolních jedinců, 21 pacientů na karbamazepinu (CBZ) a 24 nemocných léčených monoterapií oxkarbazepinem (OXC) byly vyšetřeny plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D, parathormonu, osteokalcinu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) a N-telopeptidů crosslinků kolagenu I. typu (NTX) v moči. Nemocní na CBZ byli následně převedeni na na OXC a po šesti týdnech byly testy opakovány.

Výsledky: Hladiny 25-OH vit. D byly v porovnání s kontrolami sníženy u všech léčených (OXC 19,4 ± 2,3 pg/ml; CBZ 20,4 ± 2,4; zdraví 27,5 ± 2,8; p = 0,052). Pro OXC byl rozdíl významný (p < 0,05). Hodnoty koncentrací parathormonu, bALP ani NTX se mezi skupinami významně nelišily, osteokalcin mírně stoupá u OXC, ale významně u CBZ. Protože v obou skupinách léčených jedinců byla data podobná, porovnávali se dále jen neléčení a léčení jedinci. V takovém případě mají léčení významně vyšší bALP (p = 0,02) a nižší 25-OH vit. D (p = 0,015) než neléčení. Posledně zmíněná hodnota zůstává významná i po zahrnutí vlivu věku na koncentraci 25-OH vit. D. Po převedení CBZ nemocných na OXC k podstatné změně nedošlo.

Závěry: Nemocní s epilepsií, užívající karbamazepin nebo oxkarbazepin mají významně nižší plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D než zdraví kontrolní jedinci. Změny ostatních ukazatelů kostního obrátu naznačují vztah k možnému sekundárnímu hyperparathyreoidismu. Suplementovat tyto pacienty vitamínem D se ukazuje jako opodstatněné a prozíravé.

Transplantation. 2006 Mar 15;81(5):686–691.

Discontinuing Antiresorptive Therapy One Year after Cardiac Transplantation: Effect on Bone Density and Bone Turnover.

Cohen A, Adesso V, McMahon DJ, Staron RB, Namerow P, Maybaum S, Mancini D, Shane E.

V předchozích pracích autoři doložili významně nižší pokles kostní hmoty u nemocných, kteří byli ihned po transplantaci srdce léčení alendronátem nebo kalcitriolem, v porovnání s transplantovanými, kteří dostali jen kalcium a vitamín D. Současnou otázkou k řešení je situace po vysazení této terapie během druhého roku po transplantaci.

Metodika: U nemocných, kteří podstoupili transplantaci srdce a byli posléze náhodně léčení alendronátem, kalcitriolem nebo jen kalcie s vitamínem D, byla měřena denzita kostního minerálu (BMD), hladiny kalcitropních hormonů a ukazatele kostního obrátu po 12, 18 a 24 měsících od transplantace.

Výsledky: Zúčastnilo se 75 nemocných (34 z nich dostávalo alendronát, 25 kalcitriol, 16 kalcium a vitamín D). Během druhého roku sledování se u skupiny s kalcitriolem zvýšil kostní ukazatel resorpce, N-telopeptid, o 27 % (p ≤ 0,001). Marker formace,

kostní izoenzym alkalické fosfatázy, stoupl u těžší skupiny o 54 % ($p \leq 0,001$) a u nemocných s alendronátem o 32 % ($p \leq 0,001$). BMD se významně nezměnilo.

Závěry: Ve druhém roce života po transplantaci srdce zůstává BMD stabilní, přestože u nemocných léčených kalcitriolem dochází k významnému vzestupu ukazatelů resorpce kosti. Znamená to, že anti-resorpční terapii je možné po roce od transplantace ukončit aniž by mělo dojít ke zvýšené ztrátě kostní hmoty. Nicméně zvýšený kostní obrát by mohl znamenat předzvěst ztráty kostní hmoty a riziko zlomenin v budoucnu a proto se tyto nemocní mají denzitometricky dlouhodobě sledovat.

Digestion. 2006 Mar 14;73(1):40–46

Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Inflammatory Bowel Disease.

Frei P, Fried M, Hungerbühler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA.

Autoři sledovali prevalenci a rizikové faktory vedoucí ke snížení denzity kostního minerálu (BMD) u nemocných s chronickým zápním střevním (IBD). Zúčastnilo se 88 nemocných (55 s Crohnovou chorobou, 30 s ulcerativní kolitidou, 3 s neurčenou kolitidou). Všichni podstoupili denzitometrické vyšetření bederní páteře a krčku femoru. Hodnoceno bylo Z skóre (porovnání se zdravými jedinci téhož věku a pohlaví) i T skóre (porovnání s mladými dospělými téhož pohlaví). Osteopenie a osteoporóza byly posuzovány podle kritérií WHO. K posouzení rizikových faktorů posloužila srovnávací analýza ve skupině a postupná regresní analýza.

Výsledky: Osteopenie v oblasti bederní páteře mělo 43 % vyšetřených, v oblasti krčku femoru 42 % vyšetřených. Osteoporóza byla nalezena u 14 % nemocných v axiálním skeletu a u 5 % v krčku femoru. S hodnotou Z skóre v oblasti bederní páteře koreloval body mass index, věk, počet resekce střeva, lokální léčba steroidy a azathioprinem. Pro patologické T skóre bederní páteře je riziková kumulativní dávka steroidů, lokální kortikoidní terapie, věk a resekce střeva. Co se týče proximálního femoru, se Z skóre koreluje body mass index, věk, lokální léčba steroidy a azathioprinem; významným prediktorem patologického T skóre v této oblasti je však pouze nízký body mass index.

Závěry: Osteopenie a osteoporóza jsou u nemocných s IBD častým nálezem. Mezi významné rizikové faktory vzniku osteoporotických změn v bederní páteři patří léčba kortikoidy a resekce střeva. Nicméně rizikovým faktorem je již choroba sama. Denzitometrické vyšetření by tedy mělo být provedeno u všech nemocných s IBD bez ohledu na steroidní terapii.

Rheumatol Int. 2006 Mar;26(5):445–53

Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis.

Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D'Erasmus E, Fiore C, Isaia GC, Luisetto G, Muratore M, Oriente P, Ortolani S.

Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii porovnání účinnosti a bezpečnosti léčby alfacalcidolem (1 µg denně) a vitamínem D (880 IU) s karbonátem kalcia (1 g denně). Zúčastnilo se 148 postmenopauzálních žen kavkazské etnické skupiny s normální výchozí sérovou hladinou vitamínu D. Studie trvala 18 měsíců. Na začátku, po roce a po 18 měsících ženy podstoupily měření denzity kostního minerálu (BMD). 69 (90,8 %) žen, které dostávaly alfacalcidol a 67 (93,1 %) žen na vitamín D bylo zařazeno do ITT analýzy. BMD bederní páteře se u žen léčených alfacalcidolem se po roce zvýšilo o 0,017 g/cm² (2,33 %), po 18 měsících o 0,021 g/cm² (2,87 %) oproti výchozí hodnotě ($p < 0,001$). Při vitamínu D a kalcii tyto změny činily jen 0,005 g/cm² (0,70 %) v obou časech. Porovnání mezi oběma skupinami bylo statisticky významné ($p = 0,018$; 0,005). U obou skupin došlo k nevýznamnému vzestupu BMD v proximálním femoru. Hladina kalcia se neměnila, frekvence nežádoucích účinků byla

v obou skupinách podobná.

Závěr: Při porovnání suplementace vitamínem D s kalcie a alfacalcidolem u postmenopauzálních žen se ukazuje alfacalcidol účinnějším na vzestup BMD bederní páteře. Bezpečnostní profil obou postupů se neliší.

J Bone Miner Res. 2006 Mar;21(3):397–405

Calcium- and vitamin d(3)-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial.

Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C.

Nízký přívod kalcia a nedostatečné zásoby vitamínu D mají svou roli při ztrátě kostní hmoty s postupujícím věkem a při rozvoji osteoporózy. Cílem studie bylo sledovat vliv podávání kalcia a vitamínu D3 na denzitu kostního minerálu (BMD) u mužů starších 50 let. Metodika: Šlo o dvouletou randomizovanou kontrolovanou studii, při níž 167 mužů (stř. věk $\pm$ SD, 61,9 $\pm$ 7,7 roku) dostávalo denně buď nízkotučné mléko obohacené 1 000 mg kalcia a 800 IU cholekalciferolu nebo žádný přírůstek. Sledovány byly změny BMD, plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D a parathormonu (PTH).

Výsledky: Studii dokončilo 149 mužů. Počáteční vyšetřené parametry se mezi oběma skupinami nijak nelišily. Střední denní příjem kalcia činil 941 $\pm$ 387 mg, plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D byla 77 $\pm$ 23 nmol. Po dvou letech byla u suplementované skupiny procentuální změna BMD v oblasti krčku femoru, celkové kyčle a na ultradistálním předloktí o 0,9–1,6 % menší než u nesuplementovaných ($p < 0,08$ až $p < 0,001$ po korekci na ostatní proměnné). BMD bederní páteře se u mužů na suplementaci zvýšila po roce i 18 měsících (0,8–1,0 %, $p \leq 0,05$), ale po dvou letech nebyl rozdíl mezi skupinami významný (0,7 %; 95 % CI 0,3–1,7). Plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D se po roce u suplementovaných významně zvýšila a PTH u nich poklesl (+31 % a –18 %, obě $p < 0,001$) a tyto rozdíly zůstaly i po dvou letech. V žádné skupině nedošlo ke změně tělesné hmotnosti.

Závěr: Obohacení diety mužů nad 50 let věku nízkotučným mlékem s kalcie a vitamínem D představuje jednoduchý a levný způsob snížení věkem způsobené ztráty kostní hmoty na několika rizikových místech skeletu.

Osteoporos Int. 2006 Feb 3;1–8

Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schramm N, van de Ven CM, Dijkman BA.

Podávání alendronátu se ukázalo jako výhodné z hlediska zachování kostní tkáně u nemocných léčených z řady důvodů středními a vysokými dávkami prednisonu. Nejsou však údaje o pacientech, kteří jsou dlouhodobě léčeni nízkou dávkou kortikoidů.

Metodika: Této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie se zúčastnilo 163 nemocných s revmatoidní artritidou (RA), posuzovanou podle ACR kritérií. Všichni byli nejméně po tři měsíce léčeni nízkou dávkou prednisonu (≤ 10 mg/den). Účastníci dostali náhodně denní léčbu alendronátem nebo placebem. Muži a premenopauzální ženy v dávce 5 mg; postmenopauzální ženy v dávce 10 mg (nebo placebo) denně. Všichni dostávali současně suplementaci kalcie (500 či 1 000 mg denně podle bazálního příjmu dietou) a vitamínem D3 (400 IU denně). Denzitu kostního minerálu (BMD) bederní páteře (L1–L4) a kyčle autoři měřili na začátku studie, po 6 a po 12 měsících. V čase 0, 3 a 12 měsíců byl také vyšetřován kostní izoenzym alkalické fosfatázy a exkrece N-telopeptidu (NTX) do moči. RTG vyšetření hrudní a bederní páteře k hodnocení deformit obratlů podstoupili sledovaní na začátku studie a po dvanácti měsících.

Výsledky: Z hlediska věku, pohlaví, denní dávky prednisonu, hodnoty BMD a ukazatelů kostního obratu byly obě skupiny srovnatelné, nicméně počet nemocných s předchozími deformitami obratlů byl ve skupině léčené alendronátem o něco vyšší (54 % versus 39 %, nevýznamné). Po 12 měsících stoupá BMD v oblasti bederní páteře u skupiny na alendronátu o 3,7 %; u placebové skupiny o 1 % klesla ($p < 0,0001$). V kyčli byly tyto změny +1,0 % a -0,1 % (statisticky nevýznamné). Již po třech měsících se kostní alkalická fosfatáza u aktivně léčené skupiny snížila o 16,9 %, na placebo o 3,3 % ($p = 0,0005$). Exkrece NTX do moči při alendronátu klesá o 46,4 %, při placebo o 12,1 % ($p < 0,0001$). Po dvanácti měsících, při porovnání počtu nemocných s novou zlomeninou, nebyl mezi skupinami významný rozdíl. Nežádoucí účinky se relativně častěji vyskytly u jedinců s těžkou RA: u 68 % nemocných na alendronátu a 73 % na placebo (statisticky nevýznamné), přičemž závažnější nežádoucí účinky zaznamenalo v těchto skupinách 13 % a 17 % (též nevýznamné).

Závěr: Alendronát má u nemocných s RA léčených malou dávkou prednisonu příznivý vliv na BMD v oblasti bederní páteře. Data podporují závěry, že preskripce alendronátu není výhodná jen u pacientů na vysoké dávce kortikoidů, ale také u nemocných s RA léčených nízkou dávkou prednisonu.

J Bone Miner Res. 2006 Feb;21(2):324–31.

Effect of age-related chronic immobility on markers of bone turnover.

Chen JS, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, March LM, Sambrook PN, Simpson JM, Seibel MJ.

Vliv akutní imobilizace na kostní obrat je dobře znám, ale dlouhodobé snížení hybnosti spojené s vyšším věkem ještě studováno nebylo. Autoři sledovali u 1064 seniorů žijících v residenčním zařízení některé ukazatele kostního obratu (aminoterminální propeptid kolagenu I. typu – P1NP; karboxyterminální telopeptid kolagenu I. typu-CTX); plazmatickou koncentraci parathormonu (PTH) a 25-hydroxyvitaminu D. Současně byly u účastníků studie hodnoceny pohybové schopnosti a statická rovnováha. U náhodně vybrané podskupiny 447 jedinců se vyšetřovaly i hodnoty plazmatického kreatininu, fosfátu, albuminu a kalcia.

Výsledky: Účastníci studie byli přestárlí, průměrně ve věku 86 let (rozmezí 65–101), 69 % z nich chodilo s dopomocí, 77 % mělo deficit vitamínu D. Hodnoty P1NP i CTX stoupaly s věkem u obou pohlaví. Významně korelovaly s vyšší PTH, kreatininu a albuminu (s výjimkou albuminu u žen). Hodnoty CTx a P1NP, korigované podle věku a pohlaví, byly významně vyšší u nemocných s nižší hybností a poruchou rovnováhy.

Závěr: Snížená hybnost zřejmě přispívá ke zvýšení kostního obratu, které je obvykle u seniorů pozorováno. Chronická relativní imobilita významněji ovlivňuje spíše kostní formaci než resorpci kosti.

Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):245–51

Ten-year prediction of osteoporosis from baseline bone mineral density: development of prognostic thresholds in healthy postmenopausal women. The Danish Osteoporosis Prevention Study.

Abrahamsen B, Rejnmark L, Nielsen SP, Rud B, Nissen N, Mosekilde L, Barenholdt O, Jensen JE.

U zdravých žen vyšetřených v prvních dvou letech po menopauze není nález osteopenie vzácností. Krátkodobé riziko fraktury je nízké, ale chybí posouzení dlouhodobého rizika zlomenin. Vzhledem k tomu, že ztráta kostní hmoty představuje jen několik procent ročně, šlo by výchozí hodnoty denzitometrie (BMD) využít k predikci dlouhodobého, desetiletého rizika. Cílem práce bylo zjistit prognostický práh pro jedince spojený s méně než 10% rizikem osteoporózy v rozmezí deseti let. Autoři analyzovali výsledky dvouenergiové rtg denzitometrie (DXA) bederní páteře (LS) a krčku femuru (FN) u 872 žen, které se zúčastnily předchozí dánské studie a nedostávaly v uplynulých deseti letech hormonální ani antiresorpční terapii. Cílovou hodnotou bylo T skóre pod -2,5 v oblasti LS a/nebo FN či fraktura. Autoři posléze odvodili prognostické prahové parametry BMD, mající 90% negativní prediktivní hodnotu a 90% senzitivitu. Výchozí BMD předurčuje 76 % variability v LS během následujících 10 let. Desetileté riziko rozvoje osteoporózy nebo fraktury menší než 10 % měla u jednotlivé účastnice studie výchozí hodnota T skóre nad -1,4 (FN či LS, vždy ta nižší). To pokrývá 69 % populace. Ženy s výchozím T skóre pod -1,4 naopak měly během následujících deseti let 56 % riziko zlomeniny nebo BMD v pásmu osteoporózy. Hodnoty T skóre menší než 0,0 v oblasti LS (68 % populace), pod 0,0 v oblasti FN (72 %) nebo pod -0,6 (62 %) na horší z obou lokalit postihují 90 % populace, u níž dojde během následujících deseti let k rozvoji osteoporózy.

Závěr: Hodnoty BMD naměřené v prvních dvou letech po menopauze mají u zdravých žen dlouhodobou významnou předpovědní hodnotu. Souvislost je dosti přesvědčivá, aby poskytla prognostické prahové hodnoty, umožňující rozdělit populaci v období menopauzy na dvě skupiny.

Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):193–200.

Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics.

Pouilles JM, Tremollieres FA, Ribot C.

Populační studie dokládají, že asi 3–5 % perimenopauzálních žen již vyhovuje WHO kritériím pro postmenopauzální osteoporózu. Tento nález většinou souvisí s nějakou primární chorobou, jež zabránila dosažení „peak bone mass“ nebo vedla ke zvýšené ztrátě kostní hmoty v dospělosti. Nicméně u části těchto žen žádná příčina stavu nalezena nebyla. Autoři prospektivně sledovali 60 periačasně postmenopauzálních žen (ve věku 52,2 ± 2,5 roku) s nevysvětleným snížením kostní hmoty. Za kontrolní skupinu posloužilo 120 zdravých žen odpovídajících věkem i menopauzou. Sledované ženy s osteoporózou podstoupily řadu vyšetření. Dříve nedagnostikovaná patologie, která mohla mít vztah k poklesu kostní hmoty (dvakrát subklinická hypertyreóza, jednou zvýšené hladiny PTH), byla nalezena pouze u tří z nich. Na druhou stranu měly osteoporotické ženy významně nižší tělesnou hmotnost, v osobní a rodinné anamnéze vyšší výskyt zlomenin a vyšší kostní obrat (vyšší hladiny osteokalcinu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, koncentrace CTX v moči) než kontrolní skupina. Tyto nálezy podporují teorii o genetické predispozici k osteoporóze a zvýrazňují prediktivní hodnotu fraktur v osobní a rodinné anamnéze při identifikaci osteoporózy u časně postmenopauzálních žen.