

Ze světové literatury

World J Gastroenterol. 2006 Sep 21;12(35):5680–6.

Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease.

Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP.

Cílem práce bylo zjistit prevalenci osteoporózy mezi nemocnými s Crohnovou chorobou a určit význam jednotlivých rizikových faktorů. Studie se zúčastnilo 258 nemocných s m. Crohn. (92 mužů a 166 žen). Všichni podstoupili následující vyšetření: měření denzity kostního minerálu dvouenergií absorpciometrií v oblasti bederní páteře a kyčle; stanovení aktivity kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP); vyšetření deoxypyridinolinu (DPD) a N-telopeptidu (NTX) v moči.

Výsledky: Hodnoty T skóre < -2,5 mělo v bederní páteři a/nebo v oblasti kyčle 11,6–13,6 % vyšetřených. Tyto nálezy doprovázela významně zvýšená hodnota NTX ($p < 0,05$), ale DPD ani BALP hranice statistické významnosti nedosahují. Nezávislými rizikovými faktory pro vznik osteoporózy se jeví nízký body mass index ($p < 0,001$), léčba kortikoidy ($p < 0,005$) a mužské pohlaví ($p < 0,01$). Kombinace těchto faktorů se podílí na snížení BMD bederní páteře 23 % a v kyčli 37 %.

Závěry: U nemocných s Crohnovou chorobou je osteoporóza častá, zřejmě následkem zvýšené kostní resorpce. Avšak rizikové faktory jako kortikoterapie a nízký body mass index se podílí na poklesu BMD méně než z poloviny, další příčiny zatím nejsou objasněny.

J Diabetes Complications. 2006 September – October;20(5):302–307.

Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition.

Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA.

Studie byla zaměřena na změny denzity kostního minerálu (BMD) při diabetu I. typu. Třicet mužů a třicet premenopauzálních žen s diabetem I. typu bylo porovnáváno se stejným počtem odpovídajících zdravých jedinců. Všichni podstoupili vyšetření dvouenergií absorpciometrií v oblasti bederní páteře a krčku femoru (FN).

Výsledky: Absolutní hodnoty BMD měli diabetici na obratlech i FN významně nižší než zdraví jedinci ($p < 0,5$). U diabetických žen se nález na páteři od jejich zdravých protějšků nelišil, ale v oblasti FN měly jasný pokles. Po korelaci na věk byly hodnoty BMD na FN vyjádřené jako Z skóre významně nižší u diabetiků obou pohlaví ($p < 0,001$ u mužů; $p < 0,01$ u žen), zatímco v oblasti bederní páteře jen u diabetických mužů ($p < 0,5$). Procento osteopenie a osteoporózy bylo vyšší mezi diabetiky muži než mezi ženami ($p < 0,001$). Není zachycena žádná významná korelace mezi BMD a trváním diabetu, koncentrací glykosylovaného hemoglobinu nebo věkem, v němž onemocnění začalo. Stejně výsledky autoři obdrželi při použití mnohočetné regresní analýzy k posouzení odchylek hodnot BMD.

Závěry: Mladí muži s diabetem I. typu mají oproti srovnatelným zdravým jedincům významně nižší hodnoty BMD

v trabekulární a smíšené kostní hmotě. U premenopauzálních žen s diabetem I. typu dochází k těmto změnám jen ve smíšené kostní hmotě. Trvání diabetu ani udržení normoglykémie nemá na změny BMD podstatný vliv.

Horm Res. 2006 Aug 8;66(5):211–215

Vitamin D Status and Its Relation to Age and Body Mass Index.

Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H.

Mnoho studií se zabývalo vztahy mezi sérovou koncentrací 25-OH vitamínu D (25D) a parathormonu (PTH), ale existuje jen málo informací o relacích mezi 25D, kalcitriolem a PTH. Tato studie měla za cíl objasnit vztahy mezi endokrinním systémem vitamínu D, věkem a body mass indexem (BMI). Vyšetřeno bylo 483 dospělých osob, které navštívily endokrinologickou ambulanci v letech 2002–2004.

Výsledky: Střední koncentrace dosahovaly u 25D $21 \pm 10,6$ ng/ml; kalcitriolu $47,9 \pm 21,7$ pg/ml; kalcia $9,48 \pm 0,48$ mg/dl a PTH $51 \pm 27,2$ pg/ml. Koncentrace 25D měla vztah k BMI, věku, PTH a kalcitriolu ($p < 0,01$). Po korekci na 25D nebyla nalezena korelace mezi PTH a kalcitriolem. PTH má statisticky významný vztah ke koncentraci kalcia ($p < 0,01$), BMI, věku a kalcitriolu ($p = 0,015$). Plazmatické koncentrace 25D i kalcitriolu podléhají sezónním výkyvům: 25D je nejnižší v lednu a stoupá do července, zatímco minimální koncentrace kalcitriolu je v dubnu a maximální v říjnu.

Závěr: Jelikož BMI negativně koreluje s koncentrací 25D, stoupá prevalence deficitu 25D (pod 8,8 ng/ml) z 8,8 % u osob s BMI < 30 kg/m² na 15 % u osob s BMI nad 30 kg/m².

Závěr: BMI, věk a roční období je třeba brát v úvahu při hodnocení stavu saturace vitamínem D. Intenzivnější suplementace je potřeba u obézních jedinců.

Curr Med Res Opin. 2006 Sep;22(9):1745–55.

Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial.

Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F, Delmas PD, Rosen C, Emkey R, Salzman G, He W, Santora AC.

Mnoho nemocných osteoporózou má neléčený deficit vitamínu D. Současné podání cholekalciferolu a alendronátu v jednom přípravku tak splňuje více účelů – zlepšuje saturaci organismu vitamínem D a snižuje riziko zlomenin. Studie měla za cíl posoudit účinnost, bezpečnost a snášenlivost tablety, obsahující 70 mg alendronátu a 2 800 IU cholekalciferolu, podávané jednou týdně.

Design: Trvání patnáct týdnů, randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická, aktivním preparátem kontrolovaná studie prováděná v ročním období s poklesem hladin 25-OH vitamínu D. Účastníci se během studie vyhýbali slunění a nebrali doplňky s vitamínem D. Zúčastnění muži ($n = 35$) a ženy ($n = 682$) s osteoporózou a plazmatickou koncentrací 25-OH vitamínu D vyšší než 9 ng/ml byli náhodně rozděleni do skupiny ALN+D ($n = 360$) nebo ALN ($n = 357$). U všech byly sledovány změny sérové koncentrace 25-OH

vitamínu D, parathormonu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a exkrece N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (NTX) do moči.

Výsledky: V ALN skupině klesla sérová koncentrace 25-OH vitamínu D z 22,2 na 18,6 ng/ml (korigovaná střední změna -3,4; 95 % interval spolehlivosti CI: -4,0 až -2,8); u skupiny ALN+D se tato hodnota zvýšila z 22,1 na 23,1 ng/ml (korigovaná střední změna 1,2; 95 % CI: 0,6–1,8). V patnáctém týdnu byla korigovaná střední hodnota 25-OH vitamínu D u skupiny ALN+D o 26 % vyšší než u skupiny ALN ($p < 0,001$). Korigované relativní riziko deficitu 25-OH vitamínu D pod 15 ng/ml bylo sníženo o 64 % (incidence 11 % versus 32 %; RR = 0,36; 95% CI: 0,27–0,48; $p < 0,001$) a riziko poklesu koncentrace 25-OH vitamínu D pod 9 ng/ml bylo sníženo o 91 % (incidence 1 % versus 13 %; RR = 0,09; 95 % CI: 0,03 – 0,23; $p < 0,001$). Antiresorptivní účinek alendronátu (posuzováno podle snížení kostního obratu (BALP a NTX) nebyl nijak tangován.

Závěr: U nemocných osteoporózou, kteří neberou suplementaci vitamínem D a nevycházejí na slunce, poskytuje jednotýdenní tableta s alendronátem a cholekalciferolem srovnatelnou antiresorpci kostní tkáně jako terapie samotným alendronátem, navíc významně snižuje riziko deficitu vitamínu D a zlepšuje saturaci organismu vitamínem D. Během patnáctitýdenního sledování není léčba spojena s hyperkalcémií ani hyperkalciurií.

Arthritis Rheum. 2006 Jun 26;54(7):2235–2242

A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis.

Lovell DJ, Glass D, Ranz J, Kramer S, Huang B, Sierra RI, Henderson CJ, Passo M, Graham B, Bowyer S, Higgins G, Rennebohm R, Schikler KN, Giannini E.

Autoři zkoumali vliv suplementace kalcie v kombinaci s vitamínem D na densitu kostního minerálu u dětí a dospívajících s juvenilní revmatoidní artritidou, kteří nejméně tři měsíce před zahájením studie neměli léčbu kortikosteroidy. Sledováno bylo 198 dětí a dospívajících (141 dívek a 57 chlapců) ve věku 6–18 let (střední věk $11,7 \pm 3,3$ roku) s trváním choroby po 5,6 $\pm$ 3,8 roku. Ve dvojité zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studii jim byla podávána denní suplementace 1000 mg kalcia + 400 IU vitamínu D ($n = 103$) nebo placebo + 400 IU vitamínu D ($n = 95$) po dobu 24 měsíců. Celotělová densita kostního minerálu (TBBMD) byla měřena dvouenergií absorpciometrií na začátku studie a poté každých 6 měsíců.

Výsledky: Ve skupině s kalcie byla počáteční TBBMD $0,89 \pm 0,14$ g/cm², u dětí zařazených do placebové skupiny $0,87 \pm 0,14$ g/cm² ($p = 0,445$). Po 24 měsících dosáhla TBBMD při suplementaci kalcie $0,95 \pm 0,13$ g/cm², u dětí na placebo $0,92 \pm 0,14$ g/cm². Průběžná analýza náhodných vlivů, jež brala v úvahu počáteční BMD, pohlaví, stadium puberty podle Tannera, dodržování léčby a tělesné složení prokázala významně vyšší TBBMD mezi těmi, kdož užívali kalcium ve srovnání s placebovou skupinou ($p = 0,03$).

Závěr: U dětí s juvenilní revmatoidní artritidou vede suplementace kalcie k malému, ale statisticky významnému nárůstu celotělové denzity kostního minerálu.

Curr Opin Rheumatol. 2006 Jun;18 Suppl 1:S17–20.

Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction.

Seeman E.

Ačkoli fraktury často postihují obratle a proximální femur, nejméně polovina udávané morbidity a mortality v souvislosti se zlomeninami pochází z fraktur na jiných místech skeletu. Více než polovinu zlomenin utrpí jedinci bez osteoporózy, zatímco nejvyšší riziko je ve skupině nad 80 let věku. Ke snížení zátěže populace frakturami je tedy třeba využívat látek účinných na všech místech skeletu a u různých skupin nemocných. Ve studii SOTI (1 649 postmenopauzálních žen s osteoporózou) vedlo podávání 2g ranelátu stroncia denně k poklesu rizika zlomeniny obratle o 49 % během prvního roku a o 41 % během tří let léčby. Na nonvertebrální fraktury byla zaměřena studie TROPOS, jíž se zúčastnilo 5 091 pacientů. K poklesu rizika zlomenin obratlů o 45 % došlo v prvním roce, o 39 % během tří let. Riziko všech non-vertebrálních zlomenin kleslo během tří let o 16 %, pro hlavní osteoporotické fraktury o 19 %. Post-hoc analýza u 1 977 žen s vysokým rizikem zlomeniny proximálního femoru (věk nad 74 let a T skóre v oblasti krčku pod -2,4) ukázala pokles rizika fraktury v této oblasti o 36 %. Mezi nemocnými nad 80 let věku bylo riziko non-vertebrální zlomeniny sníženo o 41 % během roku a o 31 % během tří let. Strontium ranelát má tedy poměrně široké spektrum účinnosti.

Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475–90.

Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen.

Pyon EY.

Podávání perorálního ibandronátu jednou denně bylo k prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy povoleno v USA rozhodnutím FDA v květnu 2003. Od března 2005 se v téže indikaci může podávat ibandronát jednou měsíčně. Cílem této práce bylo posouzení účinnosti a snášenlivosti 150 mg měsíční dávky ibandronátu na základě všech dostupných literárních údajů. Autor prošel údaje v Medline (1966–září 2005) a v International Pharmaceutical Abstracts (1971–září 2005) s klíčovými slovy ibandronát a kyselina ibandronová. Navíc byly zařazeny práce, zabývající se farmakoekonomikou a compliance při léčbě bisfosfonáty.

Výsledky: Ibandronát podávaný denně v dávce 2,5 mg nebo intermitentně (12 dní po sobě každé tři měsíce) v dávce 20 mg účinně snižuje výskyt fraktur obratlů (v placebem kontrolované klinické studii klesá RR pro novou zlomeninu obratle o 62 % při denním režimu, o 50 % při intermitentním podáváním). Měsíční dávka 150 mg ibandronátu vede po jednom roce k výraznějšímu vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře než denní podávání 2,5 mg ibandronátu (4,9 % versus 3,9 %; $p = 0,002$). Výskyt nežádoucích účinků je přitom u denní a měsíční formy podobný. Při studii, zabývající se preferencí měsíčního ibandronátu a týdenního alendronátu mezi 342 ženami s postmenopauzální osteoporózou, většina nemocných dávala přednost měsíčnímu podávání léku (71,4 % versus 28,5 %; $p < 0,001$).

Závěr: Měsíční forma perorálního ibandronátu je účinným a dobře snášeným přístupem k terapii postmenopauzální osteoporózy.

Osteoporos Int. 2006 Oct;17(10):1532–8

Daily nasal spray of hPTH(1–34) for 3 months increases bone mass in osteoporotic subjects: a pilot study.

Matsumoto T, Shiraki M, Hagino H, Inuma H, Nakamura T.

Ačkoli intermitentní parenterální podávání parathormonu (PTH) má na kostní tkáň významné anabolické účinky, každodenní subkutánní injekce je pro pacienta nevýhodou. Autoři vyvinuli přípravek s PTH/hPTH 1–34/ ve formě nosního spreje. Při užití spreje v dávce 1 000 mg je dosaženo podobných sérových koncentrací hPTH 1–34 jako při podání 20 mg téže látky subkutánně. Studie se zúčastnilo 90 jedinců s osteoporózou ve věku 52–84 let (střední věk 66,5 roku). Náhodně byli rozděleni do skupin ke každodennímu podání 250 mg (PTH250, n = 31), 500 mg (PTH500, n = 30) nebo 1 000 mg (PTH1000, n = 29) PTH formou nosního spreje. Studie trvala tři měsíce a všichni zúčastnění dostávali také denní suplementaci 300 mg kalcia a 200 IU vitamínu D3.

Výsledky: Denní podávání hPTH 1–34 po tři měsíce zvýšilo densitu kostního minerálu v oblasti bederní páteře v závislosti na výši podané dávky. Ve skupině PTH1000 byl vzestup 2,4 % oproti bazální hodnotě. Dávka 1 000 mg také jako jediná vedla k trvalým a statisticky významným změnám markerů kostního metabolismu: po třech měsících stoupá v séru N-terminální propeptid prokolagenu I. typu o 14,8 % a osteokalcin o 19,4 %, zatímco N-terminální telopeptid kolagenu I. typu v moči klesá o 16,4 %. U sedmi sledovaných byla po tři hodiny po podání nazálního PTH pozorována transientní hyperkalcémie, ale u nikoho setrvala.

Závěry: PTH ve formě nazálního spreje je bezpečný, dobře snášený přípravek, který zvyšuje densitu kostního minerálu v oblasti bederní páteře. Jeho dlouhodobý účinek na kostní hmotu a riziko fraktur bude dále studován.

Osteoporos Int. 2006;17(9):1404–9

The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis.

Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA.

Osteoporóza je spojena se zvýšeným rizikem fraktur. Mnoho postmenopauzálních žen však má densitu kostního minerálu v mezích normálních hodnot nebo v pásmu osteopenie. Cílem studie bylo zjistit, jaká část žen s malým rizikem zlomeniny frakturu s nepřiměřeným mechanismem úrazu utrpí. Autoři vyšetřili bazální densitu kostního minerálu u skupiny 616 náhodně vybraných postmenopauzálních žen ve věku 60–94 let. Sledovali je pak průměrně 5,6 roku (3,9–6,5) a zjišťovali incidenci zlomenin v korelaci s věkem, BMD a existencí předchozí fraktury. Podle WHO kritérií mělo 37,5 % sledovaných žen v oblasti kyčle normální densitu kostního minerálu, 48 % mělo osteopenii a 14,5 % osteoporózu. Incidence zlomenin během studie byla sice nejvyšší u žen s osteoporózou, ale z této skupiny pocházelo jen 26,9 % všech fraktur. 73,1 % zlomenin utrpěly ženy bez osteoporózy (56,6 % ženy s osteopenií, 16,6 % ženy s normální BMD). Nezávislými faktory, zvyšujícími riziko fraktury, jsou klesající BMD, stoupající věk a existence předchozí zlomeniny. Relativní riziko stoupá s každým poklesem BMD o jednu směrodatnou odchylku o 65 %

(RR = 1,65; 95 % CI 1,32–2,05); o 3 % s každým rokem věku (RR = 1,03; 95 % CI 1,01–1,06); a zdvojnásobuje se s předchozí frakturou (RR = 2,01; 95 % CI 1,4–2,88). Zlomenina v anamnéze zvyšuje riziko tak, že žena s osteopenií a předchozí frakturou má totéž, ne-li vyšší riziko jako žena s osteoporózou.

Závěr: Snaha o snížení počtu zlomenin vyžaduje péči o ženy s osteopenií stejně jako o ženy s osteoporózou, neboť více než polovina fraktur v populaci přísluší právě jim. Žena s osteopenií a přechází zlomeninou má totéž riziko fraktury jako žena s osteoporózou.

Clin Ther. 2006 Feb;28(2):151–73.

Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Epstein S.

Autor zhodnotil práce, publikované mezi srpnem 1985 a srpnem 2005, jež se zabývaly léčbou postmenopauzální osteoporózy. Mezi klíčová slova zahrnul: osteoporóza, postmenopauzální, fraktura, kalcium, vitamín D, estrogen, progesteron, selektivní modulátory estrogenových receptorů, kalcitonin, stroncium ranelát, bisfosfonáty, alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát, parathormon, zoledronát, kombinovaná léčba. Přednost dával meta-analýzám.

Výsledky: Mezi všemi postupy k léčbě osteoporózy měly nejvyšší antiresorpční účinnost bisfosfonáty (až 7–8 % nárůst denzity kostního minerálu a 60–70 % pokles laboratorních markerů osteoresorpce). Incidence nových fraktur obratlů při této léčbě klesá o 50–52 %.

Závěr: Bisfosfonáty by měly být v terapii osteoporózy v současné době lékem první volby. Možnosti intermitentní léčby jsou u novějších typů bisfosfonátů slibnou alternativou k dennímu či týdnímu podávání.

Respir Med. 2007 Jan;101(1):177–85

The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study.

Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V.

Chronická obstruktivní plicní choroba (COPD) je komplikované onemocnění s počátečními projevy pod obrazem kašle v důsledku zvýšené produkce hlenu a dušnosti. Při progresi choroby se objevují další příznaky a nemocní posléze trpí multiorgánovým onemocněním s postižením respiračního traktu, poklesem fyzické aktivity, pravostranným kardiálním selháváním a sníženou kvalitou života. Může u nich dojít také k rozvoji osteoporózy. Autoři se rozhodli zjistit prevalenci osteoporózy ve skupině nemocných s těžkou COPD a vztah výskytu osteoporózy ke kortikoterapii u těchto nemocných. Do studie bylo zařazeno 62 nemocných (46 žen a 16 mužů) ve věku mezi 50–70 lety, s jednovteřinovou výdechovou kapacitou menší než 1,3 litru. Ostatní příčiny sekundární osteoporózy byly před studií u všech vyloučeny. Na začátku podstoupili zúčastnění spirometrii, rtg vyšetření páteře ke zhodnocení fraktur obratlů a densitometrii bederní páteře a oblasti kyčle. Všichni měli zjevné příznaky COPD – námahovou dušnost, produktivní kašel, omezení fyzické zdatnosti atd. Denní příjem kalcia i vitamínu D byl u všech sledovaných dostačující. V 15 pří-

padech rentgenolog našel dříve nediagnostikovanou kompresivní frakturu obratle. Osteopenii mělo 16 nemocných, osteoporózu 22,68 % účastníků studie tedy mělo osteoporózu či osteopenii. Pouze léčba glukokortikoidy tuto zvýšenou

prevalenci nevysvětluje.

Závěr: Nemocní s COPD potřebují observaci z hlediska stavu skeletu, protože značná část z nich vyžaduje léčbu osteoporózy ke snížení rizika zlomenin.

IOF launches global physician training in osteoporosis diagnosis

Ten courses to be run worldwide in 2007; bookings now open for 2008

NYON, Switzerland
March 1, 2007

A new series of training courses aimed at helping physicians better diagnose osteoporosis has been launched by IOF – International Osteoporosis Foundation.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification will be run in some ten countries in 2007, and bookings are now being taken for 2008 courses.

Currently it is estimated that over 200 million people worldwide are affected by osteoporosis. Health care professionals worldwide face a significant challenge as ageing of the population will be responsible for a major increase of the incidence of osteoporosis in postmenopausal women.

„IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification builds on the successful training programs for orthopaedic surgeons and radiologists that IOF already offers. We believe that this course is a valuable tool to help medical professionals better handle the growing osteoporosis ‘epidemic’. We expect that the series of courses will have a positive impact on the quality of care available internationally,” says Professor Cyrus Cooper, Chairman of the IOF Committee of Scientific Advisors.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course is offered in partnership with national or regional osteoporosis societies to train physicians and other health professionals.

The schedule for 2007:

- Irish Osteoporosis Society, Dublin, Ireland, 16–17 February 2007.

- Vietnam Rheumatology Association, Hanoi, Vietnam, 12–13 March 2007.
- Romanian Foundation of Osteoarthrology, Cluj-Napoca, Romania, 11–14 April 2007.
- IOF Latin America, Lima, Peru, 2–3 May 2007.
- Osteoporosis Society of Hong Kong, Hong Kong, China, 18–19 May 2007.
- Russian Association on Osteoporosis, Moscow, Russia, 21–22 May 2007.
- Malaysian Osteoporosis Society, Kuala Lumpur, Malaysia, 2–3 August 2007.
- Estonian Osteoporosis Society, Tartu, Estonia, 5–6 September 2007.
- Serbia Osteoporosis Society, Niska Banja, Serbia, 11–13 October 2007.
- **Czech Society for Metabolic Skeletal Diseases, Luhacovice, Czech Republic, 27–28 October 2007.**

The two day course comprises 12 lectures, with an optional two-hour certification exam. It covers the latest knowledge on the epidemiology, diagnosis and management of osteoporosis.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification was developed by an internationally renowned faculty that includes Pierre D. Delmas (France), Ignac Fogelman (UK), Claus Glüer (Germany), Olof Johnell† (Sweden), Marius Kraenzlin – course leader – (Switzerland), Nick A. Pocock (Australia), René Rizzoli (Switzerland) and Ego Seeman (Australia).