

Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze

Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis

Tomaž Kocjan,¹ Janez Preželj,¹ Marija Pfeifer,¹ Mojca Jensterle Sever,¹
Miro Čokolič,² Andrej Zavratnik²

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; tel&faks: 01/5222136; e-pošta: tomaz.kocjan@kclj.si

Ključne besede:

bisfosfonati, kalcij, osteoporozni zlomi, vitamin D

Key words:

bisphosphonates, calcium, osteoporotic fractures, vitamin D

Izvleček

Osteoporozni zlomi so pomemben vzrok invalidnosti in smrti. Če jih želimo učinkovito preprečiti, moramo zdraviti posameznike z visokim tveganjem za zlom. To so v prvi vrsti bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka, pri katerih je pred uvedbo zdravljenja potrebno le še izključiti sekundarne vzroke osteoporoze. Pri drugih ženskah po menopavzi in moških po petdesetem letu se odločimo za ali proti zdravljenju na podlagi njihovega tveganja za osteoporozne zlome. Tveganje za zlom v tej populaciji lahko ocenimo s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX, ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote, pri čemer moramo pri interpretaciji izvida upoštevati tudi starost in spol preiskovanca.

Zdravljenje osteoporoze zahteva zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kaja. Prehrana mora biti bogata s kalcijem in z beljakovinami. Redna telesna vadba ugodno učinkuje na kosti, pa tudi na mišice, in na preprečevanje padcev. Obvezen je dodatek vitamina D. Zdravila dokazano zmanjšajo tveganje za osteoporozne zlome. Izbiramo lahko med več zaviralci razgradnje kosti, kot so estrogeni, bisfosfonati, raloksifen in denosumab. Teriparatid je anabolno zdravilo, ki pospešuje gradnjo kosti, medtem ko stroncijev ranelat ugodno deluje na oba procesa kostne preнове.

Abstract

Osteoporotic fractures are a major cause of disability and death. If we want to effectively prevent them, we should treat individuals at high risk of fracture. Primarily, we treat patients after osteoporotic vertebral or hip fracture, where it is required only to exclude secondary causes of osteoporosis prior to initiating treatment. For other women after menopause and men over fifty years, the risk of fracture could be assessed using clinical factors, which are entered into the computer-driven FRAX algorithm. The measurement of bone mineral density could also be used, but we have to take into account the age and sex of subjects when interpreting the result.

Treatment of osteoporosis requires a healthy lifestyle without smoking and excessive alcohol intake. The diet should be rich in calcium and protein. Regular physical exercise has positive effects on the bone as well as on the muscles and fall prevention. The addition of vitamin D is always recommended. Drugs have proven efficacy against osteoporotic fractures. We can choose between several inhibitors of bone resorption, such as estrogens, bisphosphonates, raloxifene and denosumab. Teriparatide is an anabolic drug that promotes bone formation, while strontium ranelate has a beneficial effect on both processes of bone turnover.

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2013;
82: 207–17

Prispelo: 4. feb. 2013,
Sprejeto: 21. mar. 2013

Uvod

Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, za katero je značilna povečana lomljivost kosti. Osteoporozni zlomi, ki nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše kot pri padcu s stojne višine, so izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in povzročajo ogromne stroške.¹

Pred leti je pomenila velik napredek v obravnavi osteoporoze možnost merjenja mineralne kostne gostote (MKG) z metodo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DXA). Nizka MKG je namreč najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom.² Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je z DXA izmerjeno vrednost MKG, izraženo kot T-vrednost, uporabila za postavitve diagnoze osteoporoze. Ta koncept je bil sprva zasnovan v epidemiološke namene, kasneje pa je prodril v klinično prakso in nato postal edino merilo za pričetek zdravljenja.³ Tudi prve slovenske smernice za osteoporozo, ki so bile objavljene pred več kot 10 leti, so temeljile na načelu merjenja MKG.⁴ V zadnjih letih je postalo jasno, da samo z upoštevanjem izvida DXA spregledamo večji del bolnikov, ki bodo utrpeli zlom,⁵ saj so poleg MKG pomembni še številni drugi dejavniki tveganja za zlome.⁶ V klinični praksi je zato klasična diagnoza osteoporoze z DXA vse manj pomembna, saj nas zanima le, če gre pri posamezniku za povečano tveganje za zlom, kar lahko enačimo s klinično diagnozo osteoporoze.⁷

V skladu z novimi dognanji smo oblikovali predlog novih smernic za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze, ki smo ga obravnavali in sprejeli na sestanku Združenja endokrinologov Slovenije 20. aprila 2012. Dokončno so bile smernice sprejete na sestanku Razširjenega strokovnega kolegija internističnih strok 22. januarja 2013. Osnova za pripravo smernic so bila evropska priporočila za diagnozo in zdravljenje osteoporoze International Osteoporosis Foundation in European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ki so bila objavljena leta 2008⁸ in 2012.⁹ Upoštevali smo tudi nekatere elemente nemških,¹⁰ kanadskih¹¹ in ameriških

smernic,¹² predvsem pa aktualne finančne zmogljivosti slovenske družbe.

Diagnostika

Tveganje za zlom

Bistvo zdravljenja osteoporoze je preprečevanje osteoporoznih zlomov. Ker osteoporoza do pojava zlomov nima nikakršnih simptomov in znakov, je najbolj učinkovito iskanje bolnikov z visokim tveganjem za osteoporozni zlom.⁶

MKG, izmerjena z DXA, močno sovпада z lomljivostjo kosti v biomehanskih testih, v prospektivnih raziskavah pa je, kot je bilo rečeno, najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pričetkom zdravljenja.² Tveganje za zlom z nižanjem MKG zvezno eksponentno narašča. To pomeni, da natančno določenega praga oziroma vrednosti MKG, pod katero bi vsi bolniki utrpeli zlom, nad njo pa nihče, ni. Ker gre torej za zvezno spremenljivko, imajo bolniki s T-vrednostjo $-2,6$ SD (osteoporoza) zelo podobno tveganje kot bolniki s T-vrednostjo $-2,4$ SD (nizka kostna gostota ali osteopenija), čeprav so v različnih diagnostičnih kategorijah. Tveganje bolnikov s T-vrednostjo $-5,0$ SD (osteoporoza) je seveda bistveno večje. Vrednosti MKG pri ljudeh brez zlomov in bolnikih z osteoporoznimi zlomi se prekrivajo. Ni nujno, da bodo bolniki z nizko MKG sploh utrpeli osteoporozni zlom, imajo pa večje tveganje zanj.¹³

K tveganju za zlom namreč pomembno prispevajo tudi drugi dejavniki čvrstosti kosti, ki jih zaenkrat z rutinskimi neinvazivnimi kliničnimi metodami še ni moč enostavno izmeriti ali oceniti. Klinično jih lahko posredno ovrednotimo s podatki o dejavnikih tveganja za zlom, ki niso odvisni od MKG.¹⁴ Obsežna analiza epidemioloških podatkov iz raziskav o osteoporoznih zlomih, ki jo je opravila delovna skupina SZO, je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol, poleg tega pa še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase, zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadar koli v ži-

vljenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporoze. Ti dejavniki tveganja so mednarodno veljavni in preverjeni v različnih populacijah z znanimi podatki za starost, spol in vrsto zloma, zlahka razvidni iz anamneze in logični za družinskega zdravnika ter ekonomsko sprejemljivi. Poleg tega značilno prispevajo k tveganju, na katerega lahko vplivamo z zdravili za osteoporozo.⁸ Njihov skupni vpliv na tveganje za zlom lahko ovrednotimo s pomočjo računalniškega modela FRAX, v katerega vstavimo, če je na voljo, tudi podatek o izmerjeni MKG vratu stegenice, kar pa ni nujno potrebno. S pomočjo FRAX, ki je od februarja 2008 prosto dostopen na spletni strani <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>, lahko tako za vse ženske po menopavzi in za moške nad 50 let izračunamo, kolikšna je verjetnost v odstotkih oziroma absolutno tveganje, da bodo v naslednjih desetih letih utrpeli enega od štirih najpogostejših osteoporoznih zlomov (vretence, kolk, zapestje, nadlahtnica). FRAX upošteva konkretne epidemiološke podatke o incidenci zloma kolka v določeni državi, zato obstaja več modelov, in sicer za države, v katerih so kakovostni epidemiološki podatki na voljo. Če lokalni FRAX ne obstaja, lahko uporabimo verzijo druge države s podobno epidemiologijo zlomov, v našem primeru Velike Britanije.¹⁵

Koga zdraviti z zdravili za osteoporozo?

- a. Ker FRAX deluje tudi brez vnosa MKG, se lahko za pričetek zdravljenja odločimo brez DXA. Dogovorjeni prag za zdravljenje z zdravili je vsaj 20-odstotno tveganje za štiri najpogostejše osteoporozne zlome in/ali vsaj 5-odstotno tveganje za zlom kolka. FRAX ni mišljen kot toga omejitev, pač pa kot referenca, ki naj zdravniku olajša odločitev za zdravljenje ali proti njemu. V vsakem primeru bo torej še vedno ključna individualna obravnava bolnikov in dobra klinična presoja. Slabosti FRAX so, da ne velja za predmenopavzne ženske in moške, mlajše od 50 let, in ne vključuje vseh dejavnikov tveganja. Na tem mestu velja posebej poudariti padce, o katerih mora zdravnik bolnika vedno usmerjeno povprašati, in podatek v mejnih primerih vključiti v odločitev glede uvedbe zdravil. Dobro je vedeti, da FRAX ne upošteva podrobnosti, npr. odmerka in trajanja zdravljenja z glukokortikoidi, števila in vrste predhodnih zlomov in da zaenkrat upošteva le MKG vratu stegenice.¹⁵ Velja tudi za že zdravljen bolnike, pri čemer je izračunani podatek o tveganju za zlom kolka v tem primeru nekoliko precenjen.¹⁶ Uporabe navedenih intervencijskih pragov ne priporočamo pri bolnikih na antiandrogenem zdravljenju in pri bolnicah na zaviralcih aromataze, prav tako ne pri tistih, ki se več kot tri mesece zdravijo s peroralnimi glukokortikoidi v odmerku vsaj 4 mg metilprednisolona dnevno. Pri teh bolnikih je namreč tveganje za zlom lahko večje kot pri primarni osteoporozi.
- b. Pri odločitvi za zdravljenje na podlagi izvida DXA moramo poleg najnižje T-vrednosti na dogovorjenih mestih (povprečje ledvenih vretenc, vrat stegenice, celoten kolk, izjemoma distalna tretjina koželjnice) upoštevati še spol in starost preiskovanca kot dva najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom. V ta namen uporabljamo shemi, ki sta prikazani na Sliki 1 za ženske nad 50 let in na Sliki 2 za enako stare moške. Prehod med skupinami je zvezen zaradi lažje odločitve za ali proti zdravljenju pri enako starih preiskovancih, ki so po klinični oceni različno ogroženi za zlome. Merjenje MKG še vedno priporočamo pri spremljanju zdravljenja, pri čemer upoštevamo načelo, da prvo kontrolno meritev napravimo eno do dve leti po uvedbi ali zamenjavi zdravila, nato pa pri ugodnem rezultatu manj pogosto. Za preiskovance, ki še ne prejemajo zdravil, prilagodimo interval med DXA meritvami individualno. Pogosteje kontroliramo, če gre za nedavno menopavzo, nizko izhodno vrednost MKG, predhodne osteoporozne zlome ali druge klinične dejavnike tveganja za zlome.¹⁷ Če ugotovimo pomembno izgubljanje MKG, priporočamo laboratorijske preiskave za izključitev se-

kundarnih vzrokov in ukrepati z zdravili. DXA je lahko v pomoč pri odločitvi za ali proti zdravljenju z zdravili, ko je izračunano tveganje po FRAX le zmerno, to je med 10 in 20 %.

- c. Osteoporozni zlom kolka in vretenca (tako klinični, kot morfometrični, ki ga ugotovimo na rentgenskem slikanju kot vsaj 20-odstotno znižanje višine vretenca) sta najpomembnejša zapleta osteoporoze, ki močno povečata tveganje za nove zlome, zato ne glede na izvid DXA in izračunano tveganje po FRAX zadoščata za diagnozo hude osteoporoze in za pričetek zdravljenja.

Izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze

Z DXA ugotovljeno pomembno znižanje MKG, izračunano visoko tveganje za zlom po FRAX ali osteoporozni zlom vretenca oziroma kolka še ne pomenijo, da gre za primarno osteoporozo. Pred pričetkom zdravljenja moramo zato obvezno izključiti sekundarne vzroke osteoporoze in druge bolezni kosti, predvsem osteomalacijo. Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu naj vedno sledi še odvzem krvi za hemogram, kalcij, fosfat, kreatinin, AF, AST, ALT in TSH. Pri zlomu vretenca napravimo še proteinogram,¹¹ pri moških bolnikih, ki imajo klinične simptome in znake hipogonadizma in/ali bi bili kandidati za nadomeščanje testosterona, pa tudi celokupni testosteron.¹⁸

Zdravljenje

Nefarmakološki ukrepi, preprečevanje padcev, vitamin D in kalcij

Na kosti dokazano škodljivo delujeta kajenje in uživanje treh ali več enot alkohola dnevno. Nasprotno ima ugodne učinke redna telesna vadba, ki je pomembna tudi za preprečevanje padcev. Bolnike opozarjamo na korekcijo vida, čim manjšo uporabo zdravil, ki slabo vplivajo na stanje zavesti in na ravnotežje. Svetujemo jim, da izboljšajo domače okolje in poskrbijo za nedrseča tla,

odstranijo ovire, popravijo osvetlitev, namestijo ročaje in podobno.⁹

Vsem bolnikom priporočamo zadošten vnos beljakovin (1 g/kg telesne teže na dan).¹⁹ Še zlasti pomembno je dovolj beljakovin zagotoviti po osteoporoznih zlomih, vključno z zlomi kolka, saj na ta način zmanjšamo število zapletov in skrajšamo ležalno dobo.²⁰

Dodatek vitamina D, po potrebi tudi kalcija, je obvezna komponenta preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Vitamin D ima ugodne učinke na skeletno-mišični sistem. Metaanalize kažejo, da dodatek vsaj 800 enot vitamina D dnevno uspešno zmanjša tveganje za padce²¹ in nevretenčne zlome, vključno z zlomom kolka.²² Pravilno je torej, da pri vseh z osteoporozo v prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zalogo vitamina D s holekalciferolom (vitamin D₃) 2000 E (50 ug) dnevno ali 14000 E tedensko (Plivit D₃ 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic 1 x tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1000 E dnevno ali 5600–7000 E tedensko.²³ Ti odmerki vitamina D so varni in v skladu s sedanjimi mednarodnimi priporočili.²⁴ Dvakrat ali trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m² in bolniki, ki jemljejo antiepileptike, glukokortikoide ali zdravila proti HIV.²⁵

Aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol) po nekaterih podatkih zmanjšajo tveganje za zlome vretenc in imajo ugoden učinek na mišično moč ter na preprečevanje padcev.⁹ Pri bolnikih s primarno osteoporozo jih je smiselno dodati le pri okrnjenem delovanju ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/minuto), ko je pretvorba holekalciferola v aktivno obliko pomembno zmanjšana.²⁶ Ob zdravljenju z aktivnimi oblikami vitamina D je potrebno zaradi nevarnosti razvoja hiperkalcemije in hiperkalciurije 2 do 4 tedne po uvedbi, nato pa redno na 3 do 6 mesecev, določiti serumski kalcij in po možnosti tudi kalcij v urinu. Če to ni mogoče, rabo aktivnih oblik vitamina D odsvetujemo.

Ženskam nad 50 let in moškim nad 70 let priporočamo v skladu z novimi ameriškimi priporočili 1200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1000 mg dnevno.²⁷ Enako velja

za bolnike in bolnice z osteoporozo.⁹ Najbolj preprosto in naravno je zaužiti predpisano dnevno količino kalcija s hrano, kar pa ni vedno mogoče. Pretirano jemanje kalcijevih dodatkov brez vitamina D po podatkih metaanalize nekoliko poveča tveganje za miokardni infarkt, morda pa tudi za druge srčno-žilne dogodke.²⁸ Večja avstralska randomizirana dvojno slepa raziskava, ki je primerjala učinek dodatka 1200 mg kalcijevega karbonata dnevno in placebo, tega ni potrdila.²⁹ Nedavna metaanaliza, ki je vključila več kot 70.000 bolnikov, je ugotovila zmanjšanje umrljivosti le pri tistih starostnikih, ki so poleg vitamina D jemali tudi kalcij, medtem ko izključno dodajanje vitamina D takšnega ugodnega vpliva ni imelo.³⁰ Že znani stranski učinki kalcijevih dodatkov so pogoste težave z zaprtjem, redko tudi pojav ledvičnih kamnov in morda paradoksnno večja pojavnost zlomov kolka ob jemanju kalcija brez vitamina D.³¹

Zdravljenje z zdravili za osteoporozo

Zdravila za osteoporozo lahko razdelimo na tri farmakološke skupine. Največja je prva skupina, kamor sodijo zaviralci kostne razgradnje (antiresorptivi). V drugi skupini je osteoanabolično zdravilo teriparatid, ki spodbuja gradnjo kosti, v tretji pa stroncijev ranelat, ki ugodno deluje na obe fazi kostne

preнове. Vsa zdravila in njihova protizlomna učinkovitost v randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskavah tretje faze pred registracijo so prikazana v Tabeli 1.

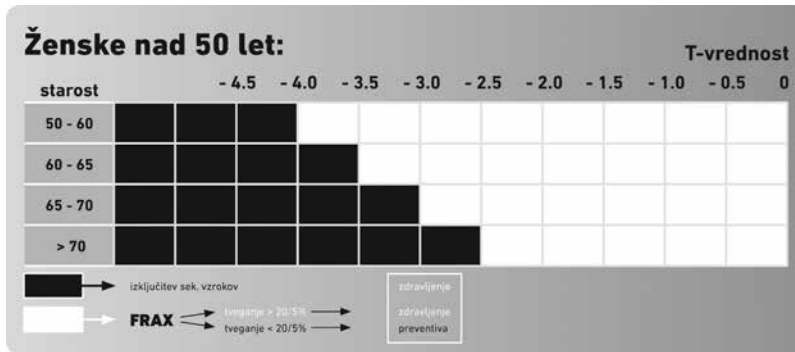
Bisfosfonati so zdravila prve izbire za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze. Delujejo izključno na kosti kot močni zaviralci kostne razgradnje.³² Največ uporabljamo **alendronat** v obliki enkratdanske tablete, ki jo je potrebno vzeti, tako kot vse ostale peroralne bisfosfonate, na tešče v pokončnem položaju s kozarcem vode, da se izognemo stranskim učinkom v zgornjih prebavilih in optimiziramo resorpcijo. Alendronat pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca ali brez njega zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico.^{33,34} Zelo podobne učinke ima **risedronat**, ki ga lahko dajemo enkratdansko ali le na dva zaporedna dneva v mesecu.³⁵⁻³⁷

Ibandronat v obliki enkratmesečne tablete ali injekcije na vsake tri mesece zmanjša pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca tveganje za nov zlom vretenca za približno 60 %. Učinek ibandronata na nevretenčne zlome so dokazali le pri bolj ogroženih bolnicah (T-vrednost na vratu kolka < - 3 SD) s t. i. post-hoc analizo.³⁸ **Zoledronska kislina** v obliki kratke infuzije enkrat letno je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšala tveganje za

Tabela 1: Protizlomna učinkovitost zdravil za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, če jih dajemo s kalcijem in vitaminom D, po podatkih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (prirejeno po⁹).

	Zlomi vretenca	Nevretenčni zlomi	Zlomi kolka
alendronat	+	+	+
risedronat	+	+	+
ibandronat	+	+*	-
zoledronska kislina	+	+	+
HNZ	+	+	+
raloksifen	+	-	-
denosumab	+	+	+
teriparatid	+	+	-
stroncijev ranelat	+	+	+*

Legenda: + – dokazana učinkovitost; – – ni podatkov; HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje; * – v podskupini bolnikov (naknadna analiza).



Slika 1: Ženske nad 50 let, ki jih po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko zdravimo z zdravili za osteoporozo.

zlobe vretenc, kolka in druge nevretenčne zlome,³⁹ po zlomu kolka pa tudi smrtnost.⁴⁰ Pri nas je zoledronska kislina na voljo le za uporabo v zdravstvenih zavodih in pride v poštev pri slabem prenašanju, slabi učinkovitosti ali nerednem jemanju peroralnih zdravil.

Pri moških z osteoporozo priporočamo predvsem uporabo alendronata, risedronata in zoledronske kisline. V moški populaciji je na voljo manj podatkov o protizlomni učinkovitosti teh zdravil kot pri ženskah.¹⁸

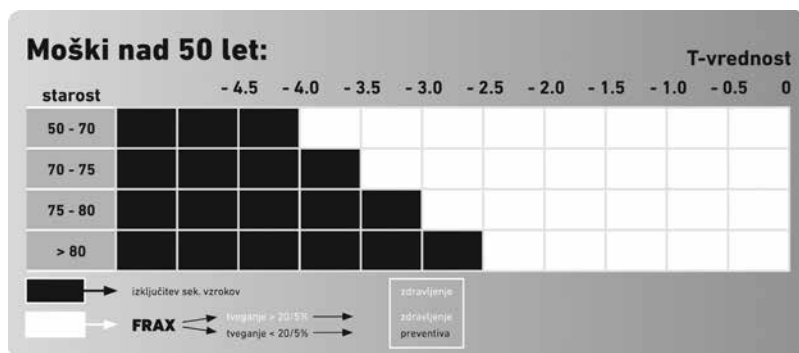
Celokupni varnostni profil bisfosfonatov je ugoden.⁹ Peroralne oblike lahko blago dražijo zgornja prebavila, redko se pojavi ezofagitis, kar je moč ublažiti ali odpraviti z natančnim upoštevanjem navodil za jemanje in z uporabo enkratredenskih ali enkratmesečnih tablet. Trdnih dokazov o povezavi bisfosfonatov s povešano incidenco raka požiralnika ni. Med zdravljenjem se lahko pojavijo kronične bolečine v kosteh, mišicah in sklepih. Predvsem pri parenteralnih bisfosfonatih lahko po prvem dajanju pri skoraj petini bolnikov, kasneje pa vse redkeje, pričakujemo prehodno reakcijo akutne faze z vročino, bolečinami v mišicah in sklepih, ki običajno traja največ tri dni, in jo lahko dobro obvladamo s paracetamolom.⁴¹ Bisfosfonati so kontraindicirani, če ima bolnik kronično ledvično bolezen z očistkom kreatinina pod 30 ml/minuto. Še bolj previdni smo pri zoledronski kislini, pri kateri pred infuzijo preverimo očistek kreatinina, ki mora biti vsaj 35 ml/minuto, bolnika dobro hidriramo in nikdar ne skrajšamo predpisane časa infuzije, pač pa ga po potrebi še podaljšamo.⁴²

Zelo redka zapleta zdravljenja z bisfosfonati sta osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. Osteonekroza čeljusti

je boleče področje razgaljene kostnine na zgornji ali spodnji čeljustnici, ki se ne zace-li v osmih tednih po odkritju. Velika večina osteonekroz nastane po lokalnem kirurškem posegu, lahko pa tudi spontano, pri bolnikih z malignomi, ki več let prejemale parenteralne bisfosfonate v odmerkih, ki so vsaj 10-krat večji od tistih za zdravljenje osteoporoz.⁴³ Nasprotno raziskave iz različnih delov sveta kažejo, da je pojavnost osteonekroze pri bolnikih, ki se zdravijo z bisfosfonati zaradi osteoporoz, zelo majhna (približno 1/38.000 bolnikovih let).^{9,41} Atipični zlomi so zelo redki subtrohanterni zlomi ali zlomi diafize stegenice, ki imajo radiografske značilnosti stresnih zlomov. V 75 % jih spremlja prodromalna bolečina, so pogosto obojestranski in se lahko slabo celijo.⁴² Domnevno so povezani s pretirano zavoro kostne razgradnje ob dolgotrajnem, več kot pet do sedem let trajajočem zdravljenju z bisfosfonati.^{9,44}

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je najstarejše anti-resorpcijsko zdravljenje, ki je bilo dolgo časa ključno za preprečevanje in zdravljenje osteoporoz, čeprav je šele z objavo prelomne raziskave "Women's Health Initiative" leta 2002 dobilo trdne dokaze o ugodnih učinkih na kostno maso in o zmanjšanju tveganja za vse vrste zlomov.^{45,46} Žal je ista raziskava zaradi podatkov o škodljivosti HNZ za srčno-žilni sistem uporabo teh zdravil močno omejila.⁴⁷ Novejši podatki kažejo, da je HNZ varno ali celo koristno za mlajše ženske neposredno po menopavzi, zato ga takrat lahko predpišemo za blaženje vazomotornih simptomov.^{48,49} Hkrati HNZ koristi tudi kostem. Za starejše ženske in dolgotrajno zdravljenje HNZ večinoma ne pride v poštev.⁵⁰

Raloksifen sodi med selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev, ki glede na tarčno tkivo delujejo kot njihovi agonisti ali antagonisti. Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo razpolovi tveganje za zlome vretenc, nima pa učinka na druge zlome,⁵¹ zato je za starejše bolnice nad 70 let, ki so ogrožene tudi za zlom kolka, manj primeren. Raloksifen zmanjša incidenco invazivnega raka dojke za 60–70%.^{52,53} Med njegovimi stranskimi učinki so najpogostejši vročinski navali in krči v nogah.⁴¹ Poveča



Slika 2: Moški nad 50 let, ki jih po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko zdravimo z zdravili za osteoporozo.

tudi tveganje za tromboembolične dogodke (relativno tveganje, RR 1,7),⁵⁴ medtem ko na pojavnost koronarne srčne bolezni in na endometrijo ne vpliva.⁵⁵ Zanimljivo, če sploh, poveča tveganje za možgansko kap pri ogroženih bolnicah.⁴¹

Denosumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu RANK in deluje kot najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje. Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije vsakih 6 mesecev. V veliki klinični raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšal tveganje za vse vrste zlomov,⁵⁶ zato sodi med zdravila prve izbire. Zaradi višje cene in omejitev zavarovalnice ga v praksi lahko predpišemo le bolnicam, stari 70 let ali več, pri mlajših pa le takrat, ko so bisfosfonati neučinkoviti ali povzročajo stranske učinke.

Varnostni profil denosumaba se bo dokončno izoblikoval šele po nekaj letih uporabe. V ospredju bo predvsem spremljanje morebitnih negativnih učinkov denosumaba na imunski sistem.⁵⁷ V že omenjeni klinični raziskavi med aktivno zdravljeno skupino in skupino, ki je prejela placebo, v prvih treh letih ni bilo razlik v skupnem številu okužb in primerov raka. Pri bolnicah na denosumabu so opazili večjo pojavnost ekcema in nekaj več primerov resnih okužb kože (šen, celulitis) zaradi katerih so bile sprejete v bolnišnico.⁵⁸ V podaljšanem delu raziskave, v katerem so vse vključene bolnice aktivno zdravili, se je število okužb kože v skupini bolnic, ki so denosumab dobivale skupno pet let, znižalo in izenačilo s skupino s placebo v prvih treh letih. Pri dveh bolnicah, ki sta prešli na denosumab s placebo, se je razvila osteonekroza čeljusti.⁵⁹ Nedavno so poročali še o nekaj primerih osteo-

nekroze čeljusti in pojavu atipičnih zlomov stegenice po zdravljenju z denosumabom.

Teriparatid je aktivni del molekule humane rekombinantnega parathormona, ki v obliki dnevni podkožni injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti.⁶⁰ Na ta način pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo za dobro polovico zmanjša tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome.⁶¹ Zaradi visoke cene ga po individualni obravnavi na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove UKC Ljubljana ali Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo UKC Maribor predpišemo le bolnicam in bolnikom, ki utrpijo osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z ostalimi zdravili za osteoporozo. Med stranskimi učinki so najpogostejši glavobol, slabost, omotica in mišični krči.⁴¹

Stroncijev ranelat je zdravilo, ki spodbuja gradnjo nove kosti, hkrati pa zavira kostno razgradnjo.⁶² Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjša tveganje za zlome vretenc⁶³ in nevretenčne zlome, vključno z zlomi kolka pri bolj ogroženih (T-vrednost na vratu kolka - 2,4 SD ali manj, starost vsaj 74 let),⁶⁴ zato sodi med zdravila prve izbire. Zaradi višje cene in omejitev zavarovalnice ga v praksi lahko predpišemo bolnicam, stari 70 let ali več, pri mlajših pa le takrat, ko so bisfosfonati neučinkoviti ali povzročajo stranske učinke. Indiciran je tudi za zdravljenje osteoporoze pri moških.⁶⁵ Stroncijev ranelat lahko povzroča drisko in po nekaterih podatkih poveča tveganje za venske tromboembolizme (RR 1,4), zato ga bolnikom, ki so nepomični ali so tromboembolični dogodek že preboleli, ne predpisujemo. Izjemno redko (< 1 na 54.000 bolnikovih let) se je pri bolnikih, ki so jemali stroncijev ranelat, pojavil preobčutljivostni sindrom z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), zato ga je potrebno ob pojavu sumljivega kožnega izpuščaja v prvih dveh mesecih po pričetku zdravljenja nemudoma opustiti.^{9,41}

Trajanje zdravljenja

Osteoporozo je kronična bolezen, vendar trajanje zdravljenja z zdravili ni jasno opredeljeno. Izjema je teriparatid, ki ga dajemo dve leti in to le enkrat v življenju.⁶⁶ Pri ostalih zdravilih je več neznan, v glavnem pa upoštevamo podatke iz kliničnih raziskav, v katerih so stroncijev ranelat dajali do 10 let, denosumab do 6 let, raloksifen pa do 8 let.⁶⁷ Hormonsko nadomestno zdravljenje običajno traja največ štiri do pet let ali manj, če hujše menopavzne težave minejo prej.⁵⁰ Učinek vseh naštetih zdravil na kost se po prenehanju zdravljenja bolj ali manj hitro izgubi.⁶⁸ Veliko pozornosti zato posvečamo predvsem optimalnemu trajanju zdravljenja z bisfosfonati. Njihova lastnost, da zavrejo kostno razgradnjo, in dejstvo, da ostanejo zelo dolgo v kosteh, namreč povzročata nekaj skrbi glede varnosti pri dolgotrajnem zdravljenju.⁴²

Bisfosfonate dajemo različno dolgo. Za trajanje zdravljenja se odločamo individualno glede na bolnikovo tveganje za zlom.⁶⁹ Ocenimo ga s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki so vključeni v FRAX, in izvida DXA. Za daljše zdravljenje se odločimo predvsem pri bolnikih, ki so že utrpeli osteoporozne zlome vretenc, in pri tistih, pri katerih osteoporozo vztraja po petih letih zdravljenja, še zlasti na kolku.⁶⁸ Bolnike z nizkim tveganjem za zlom zdravimo s peroralnimi bisfosfonati tri leta, večino pet let, tiste z visokim tveganjem pa neprekinjeno do največ deset let.^{42,69,70} Sledi eno- do dvoletni, lahko tudi večletni premor v zdravljenju, glede na stopnjo tveganja za zlom in vrsto bisfosfonata. Upoštevamo, da se protizlomni učinek risedronata in ibandronata verjetno izgubi hitreje kot učinek alendronata in še zlasti zoledronske kisline.³² Med premorom bolniki jemljejo vitamin D in po potrebi kalcijeve dodatke. Le bolj ogrožene takoj po ukinitvi bisfosfonata pričnemo zdraviti z zdravilom, ki ima drugačen mehanizem delovanja, torej s teriparatidom ali s stroncijevim ranelatom. Pri bolnikih z nizkim tveganjem bomo bisfosfonat ali drugo zdravilo večinoma ponovno uvedli šele, ko bo prišlo do pomembnega zmanjšanja MKG ali do osteoporoznega zloma. Vse ostale lahko začnemo zdraviti z

zdravilom po določenem obdobju, če ocenimo, da je njihovo tveganje za zlom dovolj visoko.⁶⁹

Neuspeh zdravljenja

Zdravilo za osteoporozo je učinkovito, če pomembno zmanjša tveganje za zlome. Učinkovitost se kaže tudi posredno, če zdravljenje stabilizira ali zveča MKG. Zdravila za doseganje učinkov potrebujejo čas. Poleg tega tveganja za zlome ne morejo povsem izničiti. Kljub temu nov osteoporozni zlom, še zlasti nov zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja za bolnika vedno pomeni neželen dogodek in neuspeh zdravljenja.⁷¹ Zlomi nekaterih kosti niso povezani z osteoporozo in njenim zdravljenjem. To velja predvsem za zlome lobanje, dlančnic, prstov, stopala in gležnja.⁷²

Zdravljenje osteoporozo običajno spremljamo z DXA. Ker sta povečanje ali zmanjšanje MKG med zdravljenjem v primerjavi z napako meritve majhna, ocena zdravljenja s to metodo ni zanesljiva. Za neuspeh zdravljenja gre, če s kontrolnim merjenjem izmerimo zmanjšanje MKG, ki je večje od napake meritve z DXA.⁷¹ V klinični praksi to pomeni odklon navzdol na kolku ali ledveni hrbtenici za vsaj 4 % ali 5 %.

Če zdravljenje ni uspešno, ekspertne skupine svetujejo ponoviti laboratorijske preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporozo, preveriti adherenco, vnos vitamina D in kalcija ter oceniti tveganje za padce. Lahko zamenjamo zdravilo, in sicer po načelu, da šibkejši antiresorptiv nadomestimo z močnejšim, peroralnega s parenteralnim, močan antiresorptiv pa z zdravilom z drugačnim mehanizmom delovanja.⁷²

Zaključek

Z novimi smernicami želimo izboljšati prepoznavanje ogroženih posameznikov za zlome in zdravljenje osteoporozo približati bolniku. Ker so spremembe glede na stare smernice precejšnje, predlagamo postopno prehajanje na novi koncept.

Literatura

1. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011; 6: 59–155.
2. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 707–30.
3. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1137–41.
4. Kocijancic A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn*. 2002; 71: 571–3.
5. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1108–12.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 581–9.
7. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2012; 23: 2093–7.
8. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 399–428.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 23–57.
10. DVO e. V. Guideline 2009 for Prevention, Diagnosis and Therapy of Osteoporosis in Adults. *Osteologie*. 2011; 20: 55–74.
11. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Canadian Medical Association Journal*. 2010; 182: 1864–73.
12. Dawson-Hughes B. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2463–5.
13. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol*. 2009; 71: 406–14.
14. Preželj J, Kocjan T, Pfeifer M, Sabati Rajić A. Kvaliteta kosti–dejavniki tveganja za zlom. *Isis*. 2009; 18: 57–8.
15. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 2395–411.
16. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 1243–51.
17. Lewiecki EM, Laster AJ, Miller PD, Bilezikian JP. More bone density testing is needed, not less. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 739–42.
18. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1802–22.
19. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 2504–12.
20. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 813–29.
21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b3692.
22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293: 2257–64.
23. Preželj J, Pfeifer M, Kocjan T, Sabati Rajić A, Gantar Rott U, Jensterle Sever M, et al. Novosti o vitaminu D in kalciju v zdravljenju osteoporoze. *Isis*. 2008; 17: 74–5.
24. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010; 21: 1151–4.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911–30.
26. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcitriol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 1026–33.
27. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 53–8.
28. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3691.
29. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 35–41.
30. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, et al. Vitamin D with Calcium Reduces Mortality: Patient Level Pooled Analysis of 70,528 Patients from Eight Major Vitamin D Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2670–81.

31. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1119–23.
32. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1117: 209–57.
33. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996; 348: 1535–41.
34. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4118–24.
35. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999; 282: 1344–52.
36. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 83–91.
37. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 333–40.
38. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1241–9.
39. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809–22.
40. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799–809.
41. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89: 91–104.
42. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2272–82.
43. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 85–96.
44. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2267–94.
45. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 1729–38.
46. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 1701–12.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321–33.
48. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297: 1465–77.
49. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012; 345: e6409.
50. Kocjan T, Franić D. Osteoporozoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2008; 77(SIII): III43–6.
51. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282: 637–45.
52. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999; 281: 2189–97.
53. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1751–61.
54. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 837–44.
55. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; 355: 125–37.
56. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women

- with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756–65.
57. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int.* 2011; 22: 435–46.
 58. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756–65.
 59. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 694–701.
 60. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1932–41.
 61. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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: 1434–41.
 62. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69: 121–9.
 63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 459–68.
 64. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2816–22.
 65. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60: 267–72.
 66. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 1591–600.
 67. Cooper C, Reginster J-Y, Cortet B, Diaz-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 475–91.
 68. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 963–74.
 69. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1555–65.
 70. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2027–35.
 71. Kocjan T, Gantar Rott U, Pfeifer M, Preželj J. Neuspešno zdravljenje osteoporoze—kaj lahko storimo? *Isis.* 2007; 16: 100–2.
 72. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2769–74.