

Zlepšení diagnostiky, prevence a terapie pacientů s osteoporózou v České republice

Vladimír Palička / Richard Pikner

Česká republika patřila v rámci Evropské unie mezi země s několika nepříznivými charakteristikami týkajícími se osteoporózy. Měla a má vysokou incidenci a prevalenci choroby, vysoký počet pacientů s osteoporotickými frakturami, a přitom velmi nízký záchyt nemocných (diagnostic gap) a velmi vysokou podléčenost (treatment gap) – značná část pacientů s osteoporózou nebyla dostatečně léčena.

V roce 2023 vznikl po mnohaletém úsilí společnou aktivitou odborníků – Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Sdružení soukromých gynekologů ČR a Sdružení praktických lékařů ČR – a výborné spolupráce vedení Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR projekt „Populační program časného zachytu osteoporózy v ČR“. Program měl a má za cíl zapojit do diagnostiky a terapie širokou základnu praktických lékařů a ambulantních gynekologů, umožnit jim uplatnit diagnostické postupy od dotazníkových akcí až po provozování DXA (měření kostní minerálové hustoty) a samozřejmě i rozšíření terapeutických možností (uvolnění preskripčních omezení) a aktivního zapojení se do terapie.

Účast lékařů primárního kontaktu a především vlastní aktivita nemocných mohou být významným krokem ke snížení rizika vzniku a rozvoje choroby. Pohyb a dostatečný příjem vápníku a vitamínu D zůstávají základem. Optimální je příjem vápníku a vitamínu D potravou, stále častěji je však nutné pomáhat tomuto příjmu suplementací, ať již kalciových přípravků, vitamínu D v různých formách, či kombinovaných přípravků vápníku a vitamínu D. Spektrum speciálních léků tlumících zvýšenou kostní resorpci či podporujících a stimulujících kostní novotvorbu je dostatečné a široce dostupné.

Výchozí situace

V roce 2022 byla publikována sumární studie o výskytu, zachytu a léčbě osteoporózy v evropských zemích, přesněji v zemích Evropské unie (EU), Švýcarsku a Velké Británii (27+2). Studie konstatovala, že ve většině zemí se diagnostika a léčba osteoporózy zlepšily (v 15 zemích), nezměnily se v osmi zemích a ve třech zemích se zhoršily. Studie doložila velmi vysoký počet zlomenin v důsledku osteoporózy a z číselných podkladů odhadovala, že každá třetí žena a každý pátý muž ve věku nad 50 let utrpí v průběhu života osteoporotickou frakturu. V roce 2019 v zemích EU+2 trpělo osteoporózou celkem 25,5 milionu žen a 6,5 milionu mužů. V důsledku choroby došlo k 4,3 milionu nových zlomenin, z toho bylo 827 000 zlomenin v oblasti kyčle, 663 000 zlomenin vertebrálních, 637 000 zlomenin předloktí a 2 150 000 ostatních osteoporotických zlomenin (pánev, humerus, žebra, tibie, fibula, lopatka, sternum a další). Ekonomický dopad zlomenin byl odhadován na 57 miliard euro. Úmrtí v důsledku osteoporotických zlomenin a jejich následků bylo téměř čtvrt milionu. V důsledku stoupajícího počtu osob starších 50 let v zemích 27+2 v příštích letech (nárůst o 11,4 % mužů a žen mezi lety 2019 a 2034) lze předpokládat, že se počet osteoporotických fraktur v tomto

období zvýší o dalších 25 procent. V České republice bude přitom tento nárůst věku procentuálně ještě výrazně vyšší, konkrétně 18,5 %.

Pokud jde o Českou republiku, odhadovali autoři náklady na přímou léčbu osteoporotických zlomenin na 620,1 milionu eur, následky (dlouhodobá neschopnost) na dalších 121,3 milionu eur a náklady na léky a zdravotní péči ve výši 14,1 milionu eur. Tato ekonomická data potvrzují mimo medicínský pohled také závažný ekonomický dopad osteoporózy a jejích komplikací.

Počet zlomenin v důsledku osteoporózy dosáhl v České republice v roce 2010 celkem 91 000, což odpovídá 250 zlomeninám denně (tedy více než 10 zlomenin za hodinu), které jsou v naší zemi navíc spojeny se zřetelně vyšší mortalitou než v zemích EU – počet úmrtí, spojených se zlomeninou byl v ČR 159/100 000 obyvatel, zatímco v zemích 27+2 činil průměr 116 úmrtí/100 000 obyvatel. Expertní odhad předpokládá v příštích 25 letech nárůst počtu osteoporotických zlomenin o 32 000 ročně, na hodnotu 123 000 osteoporotických fraktur v roce 2034.

Přes obecně kvalitní zdravotní péči zaujímala ČR v počtu diagnostických přístrojů, tedy DXA, až 21. místo mezi zeměmi EU. I tzv. treatment gap, tedy procento neléčených osob s vysokým rizikem osteoporotické zlomeniny, bylo v ČR vyšší než v zemích EU a dosahovalo 79 %! Tyto hodnoty řadily Českou republiku mezi země s vysokým výskytem osteoporózy a osteoporotických fraktur, a přitom nízkým zabezpečením péče o tyto nemocné (26. místo v EU).

Populační program časného zachytu osteoporózy v ČR (Program)

Program byl zahájen 1. dubna 2023 a vznikl společnou iniciativou klinických osteologů (reprezentovaných Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP), praktických lékařů (reprezentovaných Sdružením praktických lékařů ČR) a Sdružení soukromých gynekologů ČR (spolu s Gynekologickou a porodnickou společností ČLS JEP) a zásadní podporou Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR (ke které se zanedlouho přidala Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra a následně další zdravotní pojišťovny). Cílem bylo zvýšit diagnostické možnosti, zahájit plošný screening a primární zachyt osteoporózy v ohrožených skupinách a rozšířit léčbu do praxe praktických lékařů a ambulantních gynekologů.

Především první cíl, tedy rozšíření diagnostických možností, se podařilo splnit velmi rychle a v současné době je ČR pokryta „celotělovými kostními denzitometrií“ prakticky zcela. Nejsou dosud ale data o jejich přesném využití a časovém vyřízení. Katedra Klinické osteologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví dosud proškolila v základech měření kostní minerální denzity a bazálních základech léčby postmenopauzální a involuční osteoporózy více než 350 praktických lékařů a gynekologů a více než 300 zdravotních sester a operátorek přístrojové techniky. Podrobné výsledky Programu lze nalézt v publikacích Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS), především na webu www.smos.cz a v časopise *Clinical Osteology* (dostupný z této stránky). Zásadním problémem prozatím

zůstává přehlacení současných osteologických pracovišť, nezájem některých pracovišť praktických lékařů a gynekologů a zejména častá nechuť převzít pacienty do léčebného programu.

Možnosti léčby

Základními pilíři léčby a rozvoje osteoporózy zůstávají prevence, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D a medikamentózní léčba.

Prevence

Samotná choroba, tedy primární postmenopauzální či involuční osteoporóza, se rozvíjí poměrně dlouho, což umožňuje její předcházení. I když některé rizikové faktory osteoporózy nejsou ovlivnitelné (osteoporóza má výraznou genetickou vazbu především v ženské rodové linii, nelze ovlivnit stoupající věk, který je samostatným rizikovým faktorem, atd.), značná část rizikových faktorů je ovlivnitelná. Vývoj kostní hmoty, její kvality a pevnosti probíhá od mládí, a to je právě obdobím, kterému je z hlediska prevence nutno věnovat zvýšenou pozornost. Dostatek pohybu, přiměřená tělesná zátěž a zdravá výživa umožní plnohodnotný vývoj trabekulární i kortikální kosti. Maxima kostní hmoty dosahuje organismus kolem 25. roku života. Pak následuje s věkem mírný pokles (někdy s výraznějším zlomem po menopauze), ale i tomu je možné aktivním pohybem a přiměřenou zátěží předcházet. Prevence vzniku či rozvoje osteoporózy musí být celoživotní. Vhodnou fyzickou zátěží je 20–30 minut rychlé chůze denně, cvičení typu „prostrná“, posilování svalstva dolních končetin (opakované vstávání ze židle bez pomoci rukou) a udržování stability a orientace v prostoru. Nezbytný je i dostatečný přísun bílkovin a budování svalstva.

Zásadní součástí prevence je dostatečný příjem minerálních látek, především vápníku a hořčíku a současně vitamínu D. Hlavním zdrojem vápníku (Ca) v potravě je mléko (přibližně 100–120 mg/100 ml), mléčné výrobky všeho druhu (vysoký obsah Ca mají tvrdé sýry), mák, luštěniny a další. Vstřebávání vápníku ve střevě a inkorporaci vápníku do kostní tkáně výrazně podporuje vitamin D. Jeho dostatečný příjem rovněž patří k nezbytné prevenci. Vitamin D je obsažen především v rybách, ale značnou část potřeby si organismus v letních měsících dokáže syntetizovat ze 7-dehydrocholesterolu v kůži účinkem UV složky slunečního záření. S věkem však klesá jak resorpce vápníku, tak schopnost syntézy vitamínu D v podkoží.

Nezbytná suplementace

Denní příjem vápníku pro postmenopauzální ženy a muže odpovídajícího věku (pokud tomu nebrání kontraindikace) by měl být cca 1 200 (1 000–1 500) miligramů. Dosáhnout takového denního příjmu pouze potravou je nepravděpodobné, představovalo by to například denně 1 litr mléka. Proto je pravidelnou součástí prevence, ale i léčby osteoporózy suplementace vápníku. Na trhu je velký výběr suplementárních přípravků a léků, a je tedy možné volit podle individuálních potřeb, preferencí či vhodnosti pro každého pacienta. Obvyklou suplementační dávkou je 500–600 mg kalciových přípravků denně. Je vhodné je podávat v odpoledních či

večerních hodinách, vzhledem k cirkadiánnímu rytmu kostního metabolismu s optimem inkorporace do kostní hmoty během nočních hodin. Suplementace je dlouhodobá, musí však zohledňovat komplikace, které s sebou může nést. Mezi nejčastější příčiny non-compliance patří pocit tíže v žaludku po požití dávky a obstipace. Pocit tíže v žaludku lze mnohdy vyřešit volbou jiného přípravku či rozdělením dávky do dvou částí. Individuálně je vhodné v takových případech zkusit efervescentní přípravky, přípravky pro rozpuštění ve vodě před podáním či přípravky, které se rozpouštějí v ústech, a výrazně méně tak zatěžují žaludek. Mnohdy je potřebné typy a formy kalciových suplementačních přípravků v čase u pacienta střídát, volit vhodná chuťová korigencia a aplikační formy. Parenterální podávání vápníku není samozřejmě akceptovatelné pro dlouhodobou ambulantní léčbu, v minulosti byly někdy používány jedno- až dvoutýdenní kúry intravenózní (i.v.) aplikace. Jejich důvodem nebyla primárně suplementace kalcia, ale jeho velmi dobrý a mnohdy poměrně dlouho přetrvávající analgetický efekt.

Vitamin D patří k látkám, které pro složitost svého metabolismu splňují jen část svého názvu „vitamin“. Ten by měl být charakterizován mimo jiné tím, že ačkoli je pro tělo nezbytný, lidský organismus si jej nedokáže sám syntetizovat. To v případě vitaminu D není pravda, část potřeby si lidský organismus dokáže zajistit sám, postupnými syntetizačními kroky zahájenými metabolismem 7-dehydrocholesterolu v podkoží účinkem slunečního záření. Tento efekt je v naší zeměpisné šířce omezen na letní měsíce, v zimních měsících jsou šikmost slunečních paprsků a jejich oslabení v atmosféře pro tvorbu vitaminu D v kůži nedostatečné. Navíc s postupujícím věkem tato syntetická schopnost klesá. Dalším metabolickým krokem je hydroxylace vitaminu D na 25. uhlíku (za vzniku 25-OH-vitaminu D), která probíhá v játrech. Tento 25-OH-vitamin D je pak další hydroxylací, tentokrát na 1. uhlíku, přeměněn na 1,25-(OH)₂-vitamin D, který je vlastní účinnou látkou. Tato hydroxylace probíhá především v ledvinách, které se tak stávají hlavním dodavatelem aktivní formy vitaminu D i pro kostní tkáň. Aktivní forma má charakter hormonu a někdy také bývá označována jako D-hormon. I většina ostatních tkání dokáže hydroxylovat 25-OH-vitamin D na aktivní formu pro svou vlastní potřebu, neuvolňují ho ale obvykle do oběhu.

Deficit vitaminu D (který hodnotíme podle koncentrace 25-OH-vitaminu D v krevním séru), patří k nejčastějším deficitům vůbec. Odhady připouštějí, že až 30–40 % populace ve světě se z hlediska vitaminu D nachází v deficitu – situace se ale liší podle zeměpisné šířky, barvy pleti, stylu oblékání či zahalování, složení stravy a dalších faktorů. I v ČR je výskyt deficitu vitaminu D v populaci velmi vysoký, a navíc s věkem stoupá. Proto je suplementace vitaminu D prakticky automatickou a nezbytnou součástí léčby osteoporózy. Zatímco aktivní forma vitaminu D (1,25-(OH)₂-vitamin D) má velmi krátký biologický poločas (v řádu minut), 25-OH-vitamin D má poločas 2–3 týdny a stanovení jeho koncentrace v krevním séru umožňuje posoudit saturaci organismu. Doporučenou hodnotou je 75–120 (150) nmol/l. Doporučený postup SMOS preferuje podávání suplementace v dávce 1 000–2 000 IU denně, s možností sumace dávky do týdenního podávání. Dlouhodobé intervaly vyšších dávek nejsou pro dlouhodobou suplementaci vhodné, nárazové podání

vysoké dávky (obvykle parenterální formou) volíme při zjištění těžkého deficitu jako iniciační, obvykle jednorázovou dávku následovanou dlouhodobou suplementací výše zmíněnými dávkami. I v případě vitaminu D je dostupné dostatečně široké spektrum vhodných přípravků v různých dávkovacích schématech a různých aplikačních formách.

Odlišné dávkování a případně i odlišnou formu musíme volit v některých případech a situacích. Obecně je potřeba vzít v úvahu odlišnou situaci u obézních osob. Vitamin D jako látka v tukách rozpustná má samozřejmě tendenci se ukládat i v tukové tkáni. Není to ale jediná příčina odlišného metabolismu vitaminu D u obézních osob. Obézní mají podle velkých metaanalýz obvykle nižší hladinu vitaminu D než neobézní a stejná suplementační dávka má nižší efekt a ani zvýšení dávky mnohdy dostatečný efekt nepřinese. Vztah mezi vitaminem D a tukovou tkání je dvoustranný. Jednak je obezita považována za příčinu nižší hladiny vitaminu D, současně je však deficit vitaminu D spojován s vyšším rizikem vzniku obezity. Příčin odlišné saturace a odlišného metabolismu může být několik. Zvažovala se nižší expozice slunečnímu svitu u obézních osob, průkazy však chybějí. Významnou příčinou je však skutečnost, že podaný (či v organismu syntetizovaný) vitamin D je sekvestrován do tukové tkáně, a to ještě před jaterní hydroxylací na 25. uhlíku. Tukové buňky mají poměrně vysokou aktivitu alfa-1-hydroxylázy. Aktivovaný vitamin D (1,25-(OH)₂-D) inhibuje intracelulární receptory vitaminu D dependentních molekul a tím zvyšuje adipogenezi. Vyšší produkce parathormonu (PTH) vyvolaná nedostatkem vitaminu D zvyšuje influx kalcia do adipocytů, a tím dále zvyšuje lipogenezi. Z těchto i jiných důvodů je v takových případech nutné zvážit suplementaci pomocí jiného přípravku, například 25-OH-vitaminu D, někdy i v odlišných dávkovacích intervalech (1× měsíčně).

Předávkování vitaminem D je mimořádně vzácné a po vysazení terapie obvykle mizí bez dalších následků. Opatrnosti je třeba dbát při hyperkalcemii a hyperkalciurii.

Většina suplementačních přípravků kalcia obsahuje současně i přírůstek vitaminu D, a je tak potřeba suplementační přípravky vhodně kombinovat s vědomím, že příjem obou potřebných látek, tedy kalcia i vitaminu D, z přirozených zdrojů je vždy vhodnější než medikamentózní formy – bez kterých se ale mnohdy neobejdeme.

Vlastní terapie osteoporózy

Základem terapie navazující na správnou životosprávu a dostatečný příjem vápníku a vitaminu D je zásah do remodelačního cyklu kostní tkáně. Klasicky osteoporotické léky rozdělujeme na léky potlačující, suprimující zvýšené odbourávání kostní tkáně a na léky podporující novotvorbu kostní tkáně, tedy léky osteoanabolické. Je třeba mít na paměti, že proces kostní remodelace zahrnuje jak osteoresorpci, tak novotvorbu a oba procesy jsou spolu spojeny. Potlačení osteoresorpce se časem odrazí i v kostní novotvorbě, obdobně jako podpoření novotvorby po čase zvýší i kostní resorpci. Časový rozdíl v těchto dějích a stupeň do jejich zásahu poskytuje terapeutické okno, které ústí v žádoucí efekt.

Klasickými antiresorptivy jsou bisfosfonáty, charakterizované poměrně pevnou vazbou na kostní povrch především v místech zvýšené kostní resorpce, s následným zásahem do metabolismu osteoklastů a výrazným potlačením

kostní resorpce. Jednotlivé typy bisfosfonátů se mezi sebou liší pevností vazby a účinností na metabolismus osteoklastů a je potřeba individuálně volit nejvhodnější přípravek. Druhým typem antiresorpčních přípravků je denosumab, monoklonální protilátka proti RANKL (Receptor-Activator-of-Nuclear Factor κ B), jejíž podání vede k utlumení novotvorby a aktivace osteoklastů. Oba typy přípravků jsou velmi účinné, liší se nejen mechanismem, ale i časem retenace v organismu. U bisfosfonátů je třeba po 3–5 letech podávání zvážit dočasné přerušení léčby („lékové prázdniny“) za bedlivého sledování ukazatelů kostního obratu a kostní minerálové hustoty a léčbu včas opět obnovit. Vysazení denosumabu není vhodné, a pokud k němu dojde, je potřeba bezprostředně pokračovat v léčbě jiným antiresorpčním přípravkem, tedy bisfosfonáty.

U všech antiresorpčních přípravků je třeba zvažovat po delší době užívání i riziko nežádoucích vedlejších účinků (atypická fraktura diafýzy femuru, osteonekrózy čelisti), jsou však ale velmi vzácné a přínos léčby mnohonásobně převažuje rizika vedlejších účinků.

Osteoanabolické přípravky zahrnují teriparatid, synteticky vyrobený fragment parathormonu (1-34 PTH), nověji i romosozumab, monoklonální protilátku proti sklerostinu. Oba přípravky výrazně podporují novotvorbu kostní tkáně a terapeutické okno mezi stimulovanou kostní novotvorbou a následně mírně zvýšenou kostní resorpcí je velmi široké. Podávání obou přípravků má poněkud odlišná preskripční omezení, než je tomu u antiresorptiv. Jejich podávání je vždy parenterální a časově limitované – u teriparaidu na 24 měsíců, u romosozumabu na 12 měsíců. Následně je nezbytné v léčbě pokračovat vhodným antiresorpčním přípravkem a zabránit tak odbourávání nově vzniklé kostní tkáně.

Modernější doporučené postupy preferují u pacientů ve velmi vysokém či vysokém riziku fraktury zahájit léčbu

osteoanabolickým přípravkem a pak pokračovat antiresorptiv – mluvíme o sekvenčním typu léčby.

V každém případě je léčba osteoporózy dlouhodobá a ve většině případů doživotní, samozřejmě s vhodným typem přípravku, jeho případnou změnou, lékovými prázdninami či léčbou sekvenční.

Závěr

Osteoporóza je závažné civilizační onemocnění postihující v České republice vysoké stovky tisíc obyvatel. Patří mezi nejrozšířenější choroby vůbec a její následky, především zlomeniny bederních obratlů, proximálního femuru, humeru a dalších kostí, jsou mnohdy provázeny velmi nepříznivou prognózou s vážnými komplikacemi, nezřídka končícími smrtelně. Vzhledem k výskytu především u populace starší než 50–60 let, stoupajícímu věku dožití a nárůstu počtu procent starší populace je potřeba vzniku a rozvoji choroby účinně předcházet. Životospráva, pohyb, přiměřená zátěž kostní tkáně a dostatečný příjem či suplementací podpořený příjem vápníku a vitamínu D mohou výrazně pomoci situaci zlepšit. Významným krokem ke zlepšení péče je zavedení plošného screeningu a primárního zachytu osteoporózy u žen i u mužů, posílení diagnostických kapacit a dostatečných možností léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.^{1,2},
MUDr. Richard Píknr, Ph.D.^{2,3}

¹Osteocentrum, Fakultní nemocnice
a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

³Klatovská nemocnice, a.s.

Korespondenční adresa: palicka@lfhk.cuni.cz

Literatura: k dispozici u autora

Koordinovaná péče založená na systému Fracture Liaison Service

Osteoporotická (nízkotraumatická) fraktura je prediktivním faktorem další zlomeniny. Do jednoho roku po první zlomenině je relativní riziko vzniku následující fraktury 5,3× zvýšeno, mezi dvěma až pěti lety klesá na 2,8násobek a mezi šesti a deseti lety je stále zvýšené na 1,4násobek. Proto je důležité začít pacienta léčit včas (Roux et al., 2017; Svedbom et al., 2021). Přestože je osteoporóza snadno diagnostikovatelné onemocnění, existují vhodné diagnostické nástroje i dostupná léčba, z celosvětového pohledu zůstává 71 % pacientů neléčeno. International Osteoporosis Foundation (IOF) uvádí, že za kritickou situací stojí mimo jiné nízká informovanost laické veřejnosti a špatně nastavený systém zdravotní péče, včetně deprioritizace prevence zlomenin jako součásti národního zdravotního programu (Curtis et al., 2022)¹.

Fracture Liaison Service (FLS) je koordinátorem řízený program aktivního vyhledávání pacientů po osteoporotické zlomenině, který zajišťuje i jejich následné vyšetření, léčebnou intervenci a ukládání informací o pacientovi po zlomenině do databáze.

Projekt FLS vznikl ve Skotsku, kde byl zaveden v roce 2003. Následně byl implementován v mnoha dalších zemích a od roku 2012 je veden IOF pod názvem Capture the Fracture®. Managementu Capture the Fracture® se věnují přední kliničtí a akademičtí odborníci v oblasti osteologické péče a v sekundární prevenci zlomenin¹.

Existují data, která prokazují zvýšenou mortalitu, zejména u fraktur proximálního femuru, respektive obratle u seniorů do roka po události. Zavedení FLS by mělo být jednou z priorit českého zdravotnictví, protože prevencí osteoporotických fraktur by se předešlo četným nadbytečným úmrtím, zbytečným nákladům na léčbu těchto fraktur i zhoršené kvalitě života postižených, kteří se po druhé zlomenině často stávají závislými na péči okolí a na sociálních službách. **Marta Šimůnková**

Literatura:

1. Vrablíková K. Implementace Fracture Liaison Service v České republice. Rigorózní práce. Jihočeská univerzita, 2023.