u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min). Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje aplikovat ani p. o. BP u pacientů s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (nebo kreatininu v séru nad 200 µmol/l). Před každou infuzí kyseliny zoledronové by měl být pacient dostatečně hydratován. Podání infuze kys. zoledronové by mělo trvat nejméně 15 minut. Riziko osteonekrózy čelisti (ONJ) je při léčbě BP nebo denosumabem u pacientů léčených pro osteoporózu jen hraničně zvýšené oproti incidenci ONJ v běžné populaci (38) (Tab. 9). Před zahájením léčby BP je doporučeno preventivní odborné ošetření chrupu (sanace infekčních ložisek), pravidelné preventivní kontroly u stomatologa a dodržování zásad dentální hygieny po celou dobu léčby.

Vzhledem k možnému negativnímu vlivu dlouhodobé léčby BP na kvalitu kosti (riziko vzniku atypických zlomenin) bylo navrženo dočasné přerušení nebo změna dlouhodobé léčby BP („drug holiday"). V současné době ale není shoda na tom, jak dlouho pokračovat v léčbě BP u mužů. Léčba BP by měla trvat kontinuálně nejméně 3–5 let. Doporučujeme léčbu BP dočasně přerušit u mužů, kteří užívali alendronát po dobu pěti let nebo kteří dostávali kyselinu zoledronovou jednou ročně po dobu tří let, pokud je jejich BMD stabilní a neměli po dobu léčby nízkotraumatické zlomeniny. Delší dobu léčby zvažujeme u pacientů s vysokým rizikem zlomenin a při užití BP s kratším poločasem v kosti (risedronát). Délka přerušení léčby je individuální (zvažujeme riziko zlomenin) a vyžaduje monitoraci k ověření trvání účinku léčby (BMD, markery kostní remodelace zpravidla po 1–2 letech). U pacientů s těžkou osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin je vhodné zvažovat sekvenční léčbu s teriparatidem.

Denosumab

Denosumab (60 mg 1× za 6 měsíců s. c.) je plně lidská monoklonální protilátka proti RANK ligandu (ligand pro Receptor Aktivující Nukleární faktor κB, který je nezbytný pro diferenciaci, aktivaci a přežívání osteoklastů). Léčba denosumabem brání tvorbě a aktivaci osteoklastů a inhibuje kostní resorpci kortikální i trámčité kosti. Denosumab, podobně jako BP, významně potlačuje nejen odbourávání, ale také kostní novotvorbu. Osteoresorpce zůstává snížena při léčbě osteoporózy po jedné aplikaci denosumabu minimálně 6 měsíců. Na rozdíl od účinků BP byl při léčbě denosumabem zjištěn nárůst BMD také v distálním úseku předloktí, což svědčí o dobrém průniku léku i do kortikální kosti (39). Denosumab byl schválen pro léčbu osteoporózy u mužů s vysokým rizikem zlomenin léčených androgen-deprivační terapií (ADT) pro nemetastazující karcinom prostaty, v návaznosti na pozitivní výsledky z velké randomizované kontrolované studie (40). U mužů s karcinomem prostaty s ADT léčených denosumabem došlo k významnému snížení výskytu nových zlomenin obratlů po 36 měsících léčby. Denosumab byl účinný také ve zvyšování BMD v bederní páteři i v proximálním femuru během 12 měsíců léčby v placebem kontrolované studii fáze 3 u mužů s nízkou BMD (41) i v jejím prodloužení o další rok (42). Léčba byla u mužů dobře tolerována. V návaznosti na tyto výsledky byl denosumab schválen i pro léčbu primární nebo hypogonadismem navozené osteoporózy u mužů s nízkou BMD nebo u mužů s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou. Denosumab je v ČR hrazen u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T – skóre ≤ -2,5) a to: a) při osteoporotické fraktuře, nebo b) při prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv, nebo c) po dosažení věku 70 let.

Bezpečnost léčby

Denosumab není vylučován ledvinami, a proto úprava dávkování při renální insuficienci není nutná. Pacienti ale mohou být ohrožení hypokalcemií (k největšímu poklesu kalcemie dochází přibližně 7–10 dní po podání denosumabu), proto je před léčbou nezbytné vyloučit hypokalcemii, hypomagnezemii a nedostatek vitaminu D a během léčby trvale zajišťovat dostatečný denní příjem vápníku a vitaminu D. V registrační studii byl při léčbě denosumabem zaznamenán významně častěji výskyt ekzému a těžké celulitidy vyžadující hospitalizaci (0,3 % oproti < 0,1 %). Možné vzácné nežádoucí účinky zahrnují také potenciálně závažné hypersenzitivní reakce, osteonekrózu čelisti a atypické zlomeniny (Tab. 9). Na rozdíl od BP, jejichž účinky na kost přetrvávají i řadu let po vysazení, je působení denosumabu plně reverzibilní. Přerušení léčby denosumabem ale vede k rychlému vzestupu kostní resorpce (během 3–6 měsíců po přerušení léčby) s významnou ztrátou BMD (klesá během 12 měsíců) a s nárůstem rizika vícečetných zlomenin obratlů, zejména u pacientů s prevalentními zlomeninami obratlů. Pacient by měl být o tomto riziku informován již při zahájení léčby. Po přerušení léčby denosumabem je proto nezbytné navázat léčbou BP (43).

Osteoanabolická léčba

Tyto léky stimulují tvorbu nové kostní hmoty a mohou tak, na rozdíl od antiresorpčních léků, obnovit množství a kvalitu kostní hmoty. Z osteoanabolických léků je v ČR k dispozici teriparatid (rekombinantní N-terminální fragment PTH 1-34; 20 ug s. c.). Léčba teriparatidem po dobu 11 měsíců u mužů s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou zvýšila BMD prakticky ve stejném rozsahu jako léčba teriparatidem u žen (44). V souladu s osteoanabolickou aktivitou teriparatidu došlo k výraznému zvýšení biochemických markerů kostní novotvorby a to bez ohledu na gonadální stav, věk, výchozí BMD nebo BMI. Léčba teriparatidem (po dobu 18 měsíců) byla účinná i u mužů středního věku s idiopatickou osteoporózou a zlomeninami. Studie u postmenopauzálních žen prokázaly účinnost teriparatidu i ve snížení rizika obratlových i neobratlových zlomenin, provedené studie u mužů ale neměly dostatečný počet pacientů, aby prokázaly změny v incidenci zlomenin. Tuto informaci ale nepřímo přinášejí studie u mužů, kteří byli dále sledováni po ukončení léčby teriparatidem, stejně jako klinické studie u osteoporózy indukované glukokortikoidy, ve které byly zahrnuty ženy i muži (45). U pacientů s glukokortikoidy navozenou osteoporózou byla léčba teriparatidem lepší než léčba alendronátem, pokud jde o navýšení BMD i prevenci zlomenin (45). Meta-analýza observačních klinických studií (muži i ženy s osteoporózou) dokumentovala účinnost teriparatidu i ve snížení rizika zlomenin kyčle (snížení rizika o 56 %) (46). Po ukončení léčby teriparatidem je ale následná antiosteoresorpční léčba nezbytná, aby se zabránilo opětovné ztrátě kostní hmoty. Léčba teriparatidem je v ČR hrazena u mužů k léčbě glukokortikoidy navozené osteoporózy (i bez prevalentní zlomeniny) a u primární nebo sekundární