

48. OSTEOPORÓZA V ONKOLOGII

Úvod

Osteoporóza je chronické metabolické onemocnění skeletu charakterizované úbytkem minerálové kostní hustoty a zhoršenou mikroarchitektonikou kostní tkáně. Klinickou manifestací jsou nízkoenenergetické fraktury a/nebo kompresivní vertebrální zlomeniny, typicky bez známek traumatu. Klinickými projevy vertebrálních zlomenin jsou bolesti zad, snížení tělesné výšky, vznik kyfoslózy a omezení hybnosti. Celkovým dopadem osteoporózy je chronický algický syndrom, snížená mobilita a soběstačnost, zhoršená kvalita života a ve svém důsledku má osteoporóza značný socio-ekonomický dopad. Osteoporóza je typickým onemocněním vyššího věku, častější u štíhlých žen, ale existuje celá řada onemocnění, které zvyšují riziko vzniku osteoporózy, urychlují progresi kostní resorpce a posouvají klinickou manifestaci osteoporózy do mladšího věku. Onkologická onemocnění a některá léčiva používaná v onkologii patří mezi ně. Zvýšenou bdělost pro rozvoj osteoporózy je třeba mít u všech onkologicky nemocných, ale rutinní management rizika osteoporózy se týká zejména 2 klinických situací: 1/ ženy (příp. muži) s karcinomem prsu užívající inhibitory aromatázy (IA); 2/ muži s androgen deprivací (ADT). Rychlost úbytku kostní minerální hustoty (BMD) je shrnuta v Tab. 1.

Tabulka 1 Rychlost úbytku kostní hmoty u pacientů léčených AI/ADT, srovnání s běžnou postmenopauzální populací.

Skupina	Rychlost úbytku kostní hmoty (BMD)	Poznámky
Běžná postmenopauzální populace	~1–2 % ročně	Přirozená postmenopauzální resorpce, ovlivněná věkem, hormonálním stavem, životním stylem
Ženy užívající inhibitory aromatázy (AI)	2–4 % ročně ¹ (až 7 % ročně u premenopauzálních žen v kombinaci s ovariální supresí) ²	AI snižují estrogen, který chrání kost; riziko fraktur vyšší než u běžné populace
Muži na androgenní deprivaci (ADT)	4–5 % ročně (v prvních 12–24 měsících) ³	Hormonální léčba prostatického Ca dramaticky snižuje testosteron; vysoké riziko osteoporózy a fraktur

Diagnostika

Zlatý standard pro diagnostiku osteoporózy je vyšetření DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry), které měří minerální kostní hustotu (BMD). Obvykle jsou měřena 3 referenční místa - bederní páteř a oba proximální femury nebo bederní páteř, proximální femur a distální předloktní nedominantní končetiny. BMD proximálního femuru nelze stanovit po TEP kyčle. Výsledkem DXA je **T-skóre**, které porovnává měřené BMD s BMD referenční mladé zdravé populace stejného pohlaví. Hodnocení výsledku je uvedeno v Tab. 2.

Tabulka 2 Hodnocení T-skóre.

Výsledek T-skóre	Hodnocení
≥ -1,0	normální kostní denzita
-1,0 až -2,5	osteopenie (nízká kostní hmota)
≤ -2,5	osteoporóza
≤ -2,5 + zlomenina	těžká osteoporóza

Samotná diagnóza se často stanoví podle **T-skóre ≤ -2,5**. Druhou možnou diagnostickou cestou je prodělání osteoporotické zlomeniny a to bez ohledu na T-skóre. V případě zlomeniny musí být pro diagnostiku osteoporózy vyloučena jiná (traumatická, onkologická) příčina (Melton et al.). V diferenciální diagnostice kostní nádorové nemoci vs. osteoporózy je

nutné v některých případech přistoupit k biopsii. Není-li zjištěna příčina sekundární osteoporózy, jedná se o osteoporózu primární. Přehled nejčastějších příčin sekundární osteoporózy je uveden v Tab. 3.

Tabulka 3 Rizikové faktory/sekundární příčiny osteoporózy.

Kategorie	Rizikové faktory
Nevyhnutelné (nemodifikovatelné)	Věk >65 let (ženy), >70 let (muži), ženské pohlaví, menopauza, rodinná anamnéza zlomenin (zejména kyčle), nízká tělesná hmotnost nebo malá postava, etnický původ (běloši, Asiaté ↑ riziko)
Hormonální/endokrinní	Hypogonadismus (nízký estrogen/testosteron), hyperkortizolismus (Cushing), hypertyreóza, hyperparatyreóza, diabetes mellitus
Nutriční a životní styl	Nedostatek vápníku a vitamínu D, podvýživa, anorexie, nadměrný alkohol, kouření, nedostatek pohybu/imobilizace
Systémová onemocnění	Chronické onemocnění ledvin, jater, zánětlivé artritidy (RA), malabsorpční syndromy, mnohočetný myelom
Léky	Glukokortikoidy (dlouhodobě), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), heparin (chronicky), inhibitory aromatázy, androgen deprivace, chemoterapie, nadměrná substituce thyroxinem
Jiné	Orgánové transplantace, bariatrické operace, genetická onemocnění (např. osteogenesis imperfecta – diferenciálně)

Stratifikace rizika zlomenin u onkologicky nemocných

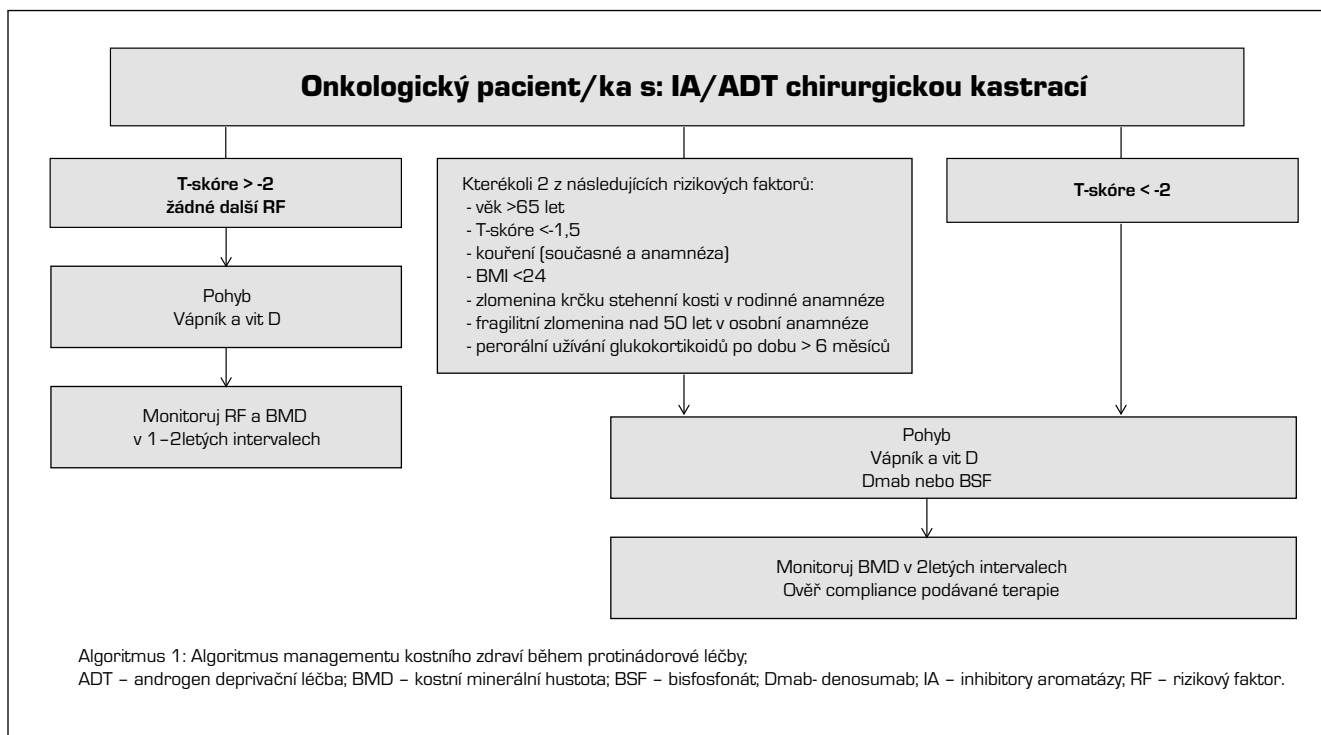
U všech pacientů, před zahájením léčby AI/ADT, má být dle doporučení ESMO⁴ proveden management kostního rizika, zahrnující:

- anamnézu fragilitní zlomeniny,
- věk, BMI,
- kouření, alkohol,
- současné kortikoterapie,
- rodinnou anamnézu zlomenin.

Vyšetření:

- **DXA** (bederní páteř+oba prox. femury, bederní páteř+prox. femur+dist. radius)
- laboratorně:
 - Minimum: Ca, P, 25-OH vitamin D, PTH, TSH, albumin, urea, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, glukóza, CRP, bílkovina v moči.
 - Kostní markery: CTX-I (CrossLaps) a PINP jsou indikovány u pacientů před začátkem farmakoterapie a dále k monitoraci léčby a přehodnocení terapie v pravidelných intervalech.

Terapii IA/ADT je třeba brát jako sekundární osteoporózu a je zde nižší práh pro léčbu oproti běžné populaci. Algoritmus sledování a zahájení léčby je uveden v Algoritmu 1 (přeloženo z ⁴).



Léčba

Léčba snížené kostní hustoty (osteoporózy i osteopenie) má 3 základní pilíře, z nichž první 2 lze bezpečně aplikovat u všech onkologických pacientů, a jsou součástí komplexního onkologického přístupu:

1. Pohyb – trénink s váhovým zatížením, odporový a balanční trénink, prevence pádů.
2. Nutrice a suplementace
 - a. vápník 1000–1200 mg/den, vitamin D 800–2000 IU (20–50 µg)/den, cílová hladina 25-OH vitD: min > 50 nmol/l a optimum >75 nmol/l
 - b. vitamin K2 120–300 µg/den
 - c. proteiny 0,8 g/kg váhy/den
3. Specifická antiresorpční léčba.

Vápník by měl být preferenčně zajištěn stravou (přirozený zdroj, lepší biologická dostupnost, lepší snášenlivost), což však mnohdy není dostatečné a je nutné přistoupit k farmakologické substituci. Zde je potřeba upozornit, že mnoho preparátů nebývá pacienty dobře snášeno a není užíváno pravidelně. Dokud není vyřešen dostatečný přísun vápníku, není bezpečné zahájení specifické antiresorpční léčby vzhledem k riziku hypokalcémie.

Pro iniciaci zahájení antiresorpční léčby je klíčová správná stratifikace rizika zlomeniny a zhodnocení prognózy pacienta s ohledem na základní onemocnění. Osteoporóza je podobně jako např. hypertenze celoživotní onemocnění vyžadující trvalé sledování a mohou se střídát období aktivní léčby a přerušení. Přehled léčiv je uveden v Tab. 4.

Perorálně užívané bisfosfonáty mají variabilní GI resorpci a riziko nežádoucích GI účinků. Z obou těchto důvodů je nutné dodržovat následující postup užívání:

- užívat nalačno, nejméně 30 minut před prvním ranním jídlem nebo jinými léky, zapít pouze čistou vodou v dostatečném množství
- po užití minimálně 60 minut nelehat z důvodu možné iritace sliznic, tabletu necumlat, nepřevalovat v ústech, nedrtit

Tabulka 4 Přehled antiresorpčních léčiv

Lék (skupina)	Dávka – osteoporóza	Frekvence	Poznámka
Alendronát (bisfosfonát)	70 mg	1× týdně p.o.	Standardní perorální dávka k léčbě osteoporózy
Risedronát (bisfosfonát)	35 mg	1× týdně p.o.	Standardní perorální dávka k léčbě osteoporózy
Ibandronát (bisfosfonát)	150 mg	1× měsíčně p.o.	Nižší účinnost v oblasti kyčle, variabilní vstřebávání z GIT. Existuje i parenterální varianta (3 mg i.v. každé 3 měsíce ⁵).
Zoledronová kyselina (bisfosfonát)	4–5 mg	1× ročně i.v.	Časné zahájení s hormonální terapií zvyšuje/udržuje BMD; dobrá adherence, žádný rebound, kontraindikace u renální insuficience, off-label léčba u primární osteoporózy
Denosumab (RANKL inhibitor)	60 mg	1× každých 6 měsíců s.c.	Používá se u osteoporózy i u ADT pacientů s úbytkem kostní hmoty ³ .

Specifickou situací je adjuvantní podávání bisfosfonátů u pacientek s časným, rizikovým karcinomem prsu, kde antiresorpční léčba zoledronátem má protinádorový a zároveň antiosteoporotický přínos (viz kapitoly Farmakoterapie kostní nádorové nemoci a Zhoubný novotvar prsu).

Komplikace antiresorpční léčby

Mezi závažné komplikace dlouhodobé antiresorpční léčby patří osteonekróza čelisti (ONJ, viz kapitola Farmakoterapie kostní nádorové nemoci), atypická zlomenina femuru (AFF) a re-bound fenomén při vysazení denosumabu. AFF je vzácnou avšak závažnou komplikací antiresorpční léčby, projevuje se bolestí ve stehně nebo tříse bez předchozího traumatu, má nezvyklou lokalizaci (subtrochanterická, diafyzární) je charakterizována obvykle příčnou lomnou linií s ostrým odlomením. Riziková léčba pro AFF je léčba BSF či Dmab nad 3 roky (7–10 a více). Při přerušení léčby se riziko AFF do 2 let minimalizuje (lékové prázdniny).

Rebound fenomén se týká pouze denosumabu a projevuje se jako akcelerace kostního obratu, opětovnou a rychlou ztrátou BMD s mnohočetnými vertebrálními zlomeninami. Z tohoto důvodu je vždy nutné při vysazení Dmab pokračovat terapií BSF, ideálně Zoledronát 4–5 mg i.v. 6 měsíců po poslední dávce Dmab.

Literatura:

1. PEREZ EA, M. S, Durling FC, WEILBAECHER K. Aromatase Inhibitors and Bone Loss. *Oncology (Williston Park)*. srpen 2006;20(9):1029–48.
2. Rada R. Osteologický bulletin. Dostupné na https://smos.cz/wp-content/uploads/2019/11/osteologicky_bulletin_2017_04.pdf
3. Lee CE, Leslie WD, Czaykowski P, Gingerich J, Geirnaert M, Lau YKJ. A comprehensive bone-health management approach for men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Curr Oncol*. srpen 2011;18(4):e163–72.
4. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. 1. prosinec 2020;31(12):1650–63.
5. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittos N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.