

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA OREHEK

**UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA HUDE OSTEOPOROZE Z
DENOSUMABOM ALI BISFOSFONATI PRI BOLNICA, KI
SO ZAKLJUČILE ZDRAVLJENJE S TERIPARATIDOM**

**THE EFFICACY OF DENOSUMAB OR
BISPHOSPHONATES IN FEMALE PATIENTS WITH
SEVERE OSTEOPOROSIS AFTER COMPLETION
OF TERIPARATIDE TREATMENT**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pod mentorstvom izr. prof. dr. Barbare Ostanek in somentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Kocjana.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Barbari Ostanek, mag. farm. in somentorju izr. prof. dr. Tomažu Kocjanu, dr. med. za vso strokovno pomoč, podporo, potrpežljivost in zaupanje. Zahvaljujem se tudi izr. prof. dr. Gaju Vidmarju, univ. dipl. psih. za pomoč pri statistični analizi. Zahvala gre tudi zaposlenim na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni v UKC Ljubljana, še posebej bi se zahvalila Antoneli Sabati Rajić, dr. med. za vso pomoč pri zbiranju podatkov. Prisrčna hvala tudi Elizabeti Stepanovič, mag. zdr. nege., mag. jav. upr in Mireli Ožura, dipl. m. s. za pomoč in prijazne nasvete pri zbiranju podatkov. Hvala vam.

Posebno zahvalo posvečam tudi očetu, mami, Katji in Maju, ki so mi tekom študija stali ob strani, me spodbujali in verjeli vame.

Nazadnje bi se zahvalila Juretu, za vso ljubezen in moralno podporo tekom študija, brez tebe ne bi prišla tako daleč. Hvala ti.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Barbare Ostanek, mag. farm. in somentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Kocjana, dr. med.

Ljubljana, 2017

Nina Orehek

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Članica magistrske komisije: doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm

VSEBINA

POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
SEZNAM PREGLEDNIC	VIII
SEZNAM SLIK	IX
1 UVOD	1
1.1 Etiopatogeneza osteoporoze	1
1.1.1 Kostna prenova in njeno uravnavanje	3
1.2 Oblike osteoporoze	5
1.3 Diagnostika osteoporoze	8
1.4 Preprečevanje in zdravljenje osteoporoze	9
1.4.1 Splošni ukrepi, vitamin D in kalcij	9
1.4.2 Antiresorptivi	10
1.4.3 Teriparatid	11
1.4.4 Nadaljevalno zdravljenje	12
1.5 Napovedniki uspešnosti zdravljenja osteoporoze	13
2 NAMEN	15
3 METODE	17
3.1 Predstavitev kliničnega okolja	17

3.2	Opis bolnikov in vključitveni kriteriji	17
3.3	Protokol zdravljenja	18
3.4	Spremljanje zdravljenja	18
3.5	Pridobivanje in obdelava podatkov.....	19
3.6	Statistična analiza podatkov.....	21
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	23
4.1	Značilnosti pomenopavznih bolnic, ki so se zdravile s teriparatidom	23
4.2	Mineralna kostna gostota v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom	26
4.2.1	Vpliv antiresorptivne terapije na mineralno kostno gostoto	26
4.2.2	Primerjava vpliva bisfosfonatov in denosumaba na spremembe mineralne kostne gostote	29
4.2.3	Vrednotenje vpliva potencialnih napovednih dejavnikov na spremembo mineralne kostne gostote	32
4.3	Zlomi v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom	40
4.3.1	Zlomi v skupini bolnic zdravljenih z bisfosfonati ali denosumabom.....	43
5	SKLEP	47
6	VIRI IN LITERATURA.....	49
	PRILOGE	53

POVZETEK

Osteoporoza je kostna bolezen, za katero je značilna nizka mineralna kostna gostota in slaba kvaliteta kosti. Posledica bolezni so nizkopražni zlomi, ki predstavljajo veliko breme za bolnika. Zlome je moč preprečiti z zdravljenjem. V magistrski nalogi smo se osredotočili na pomenopavzne bolnice s hudo osteoporozo, ki so zaključile zdravljenje z anabolno učinkovino teriparatidom. Želeli smo ugotoviti, katera antiresorptivna terapija je najučinkovitejša nadaljevalna terapija z vidika porasta mineralne kostne gostote in pojava novih zlomov. V ta namen smo primerjali učinek denosumaba in bisfosfonatov na mineralno kostno gostoto in opredelili vpliv potencialnih napovednikov na spremembo mineralne kostne gostote v enem letu. Obravnavali smo tudi incidenco novih zlomov v tem obdobju. Za bolnice, ki so se zdravile s teriparatidom v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, smo s pregledom zdravstvene dokumentacije pridobili obsežen nabor podatkov, ki smo jih statistično analizirali.

Po prvem letu po zaključenem zdravljenju s teriparatidom ob antiresorptivni terapiji smo ugotovili poraste v mineralni kostni gostoti na vratu stegenice (2,08 %), ledveni hrbtenici (1,72 %) in na celotnem kolku (1,88 %). Ugotovili smo, da je zdravljenje z denosumabom povezano z višjimi porasti v mineralni kostni gostoti ledvene hrbtenice ($p < 0,001$) in vratu stegenice ($p = 0,027$) v primerjavi z bisfosfonati. Z multiregresijskimi modeli smo odkrili naslednje napovedne dejavnike sprememb mineralne kostne gostote v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom: serumska koncentracija urata ($p = 0,029$ za vrat stegenice) in serumska koncentracija aminoterminalnega dela propeptida prokolagena tipa I ($p = 0,018$ za ledveno hrbtenico) ob koncu zdravljenja s teriparatidom, vrsta antiresorptivne terapije ($p < 0,001$ za ledveno hrbtenico) in sprememba v mineralni kostni gostoti med zdravljenjem s teriparatidom ($p < 0,001$ za vrat stegenice in $p < 0,001$ za celotni kolko).

Pri celotni skupini bolnic so se v letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom, na novo zgodili zlomi pri 11,5 % bolnic. Incidenca novih zlomov med skupino bolnic, ki je prejela denosumab in skupino bolnic, ki je prejela bisfosfonate se nista statistično razlikovali ($p = 0,901$). Zaključimo lahko, da nadaljevalna antiresorptivna terapija dodatno zviša mineralno kostno gostoto a v celoti ne prepreči pojava novih osteoporoznih zlomov.

Ključne besede: incidenca zlomov, mineralna kostna gostota, nadaljevalna terapija, osteoporoza, teriparatid.

ABSTRACT

Osteoporosis is a skeletal disease with characteristically low bone mineral density, poor bone quality and fragility fractures. Fractures represent a major burden for patients; however, they can be prevented with antiosteoporotic therapy. Our study focused on postmenopausal women with severe osteoporosis that have completed treatment with anabolic substance teriparatide. We aimed to determine which antiresorptive agent is the most effective in increasing bone mineral density and preventing new fractures following teriparatide treatment. For this purpose, we compared effects of denosumab and bisphosphonates on changes in bone mineral density and searched for potential predictors of bone mineral density during one year after cessation of teriparatide therapy. We also considered incidence of new osteoporotic fractures that occurred during this period. Medical data for each patient treated with teriparatide at University Medical Centre Ljubljana were collected and thus a comprehensive set of data for further statistical analysis was created.

After the first year since teriparatide treatment has been completed we noted increases in bone mineral density at femoral neck (2.08 %), lumbar spine (1.72 %) and total hip (1.88 %). We found treatment with denosumab to be associated with higher increases in bone mineral density at lumbar spine ($p < 0.001$) and femoral neck ($p = 0.027$) compared to bisphosphonates. Multivariate regression models showed that serum uric acid concentration ($p = 0.029$ at femoral neck) and serum procollagen type 1 N propeptide concentration ($p = 0.018$ at lumbar spine) at the end of teriparatide treatment, type of antiresorptive therapy ($p < 0.001$ at lumbar spine) and change in bone mineral density during teriparatide treatment ($p < 0.000$ at femoral neck and $p < 0.001$ at total hip) are significant predictors of bone mineral density changes during the first year after teriparatide therapy completion.

New fractures occurred in 11.5 % of patients during the first year after teriparatide therapy completion. Incidences of new fractures between group of patients receiving bisphosphonate treatment and group of patients receiving denosumab treatment were not significantly different ($p = 0.901$). We conclude that antiresorptive treatment following teriparatide treatment effectively increases bone mineral density but does not entirely prevent osteoporotic fractures.

ABSTRACT

Key words: bone mineral density, fracture incidence, osteoporosis, sequential therapy, teriparatide.

SEZNAM OKRAJŠAV

BF	<i>bisfosfonati</i>
DMAB	<i>denosumab</i>
DXA	<i>dvoenergijska rentgenska absorpciometrija (angl. Dual X-ray Absorptiometry)</i>
FRAX	<i>orodje za oceno tveganja za zlome (angl. Fracture risk assessment tool)</i>
GIOP	<i>glukokortikoidna osteoporoza</i>
GK	<i>glukokortikoid</i>
MKG	<i>mineralna kostna gostota</i>
OB	<i>osteoblast</i>
OK	<i>osteoklast</i>
OP	<i>osteoporoza</i>
OPG	<i>osteoprotegerin</i>
P1NP	<i>aminoterminalni del propeptida prokolagena tipa I</i>
POP	<i>pomenopavzna osteoporoza</i>
RANK	<i>receptor za aktivacijo jedrnega dejavnika-κB</i>
RANKL	<i>ligand receptorja za aktivacijo jedrnega dejavnika-κB</i>
SPSS	<i>statistični program (angl. Statistical Package For Social Sciences®)</i>
SZO	<i>Svetovna zdravstvena organizacija</i>
TPTD	<i>teriparatid</i>
UKC	<i>Univerzitetni klinični center</i>

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: <i>Dejavniki tveganja za osteoporozne zlome.....</i>	3
Preglednica II: <i>Osnovne značilnosti celotne skupine bolnic, ki so se zdravile s teriparatidom.</i>	23
Preglednica III: <i>Osnovne značilnosti skupine bolnic, ki se je zdravila z bisfosfonati ali denosumabom prvo leto po zaključku zdravljenja s teriparatidom.</i>	26
Preglednica IV: <i>Rezultati analize vpliva vrste antiresorptivne terapije na spremembo mineralne kostne gostote.</i>	30
Preglednica V: <i>Potencialni napovedni dejavniki vpliva na spremembo mineralne kostne gostote v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom.</i>	33
Preglednica VI: <i>Primerjava bolnic, ki so prejemale bisfosfonate z bolnicami, ki so prejemale denosumab v analizi zlomov.</i>	43

SEZNAM SLIK

Slika 1: Prečni prerez kosti.	2
Slika 2: Kostna prenova.	3
Slika 3: Regulatorni sistem RANKL/RANK/OPG.....	5
Slika 4: Povprečne spremembe mineralne kostne gostote v odvisnosti od trajanja terapije.	29

1 UVOD

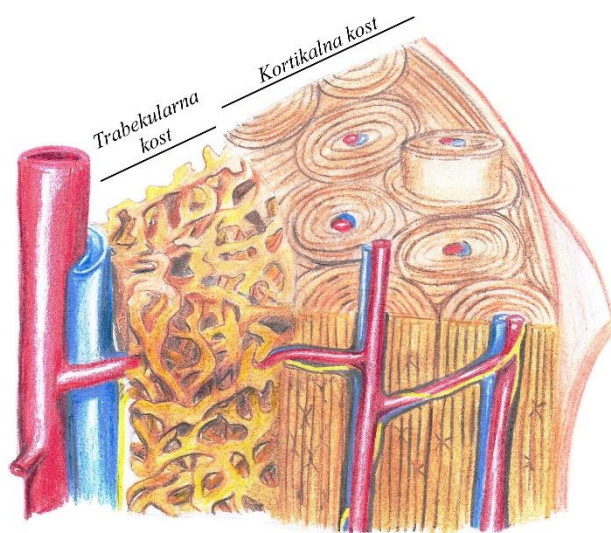
Osteoporoza (OP) je sistemska bolezen skeleta, za katero sta značilni nizka mineralna kostna gostota (MKG) in slabša kvaliteta kostnega tkiva. Posledično je kost krhka in bolj dovzetna za zlome (1). Klinično se OP kaže v obliki nizkopražnih zlomov, do katerih lahko pride že pri padcu s stojne višine in postopnega posedanja vretenc, čemur sledi znižanje telesne višine (2). Bolezen pogosteje prizadene ženske kot moške, saj je v splošnem do 80. leta starosti prizadeta vsaka tretja ženska in vsak šesti moški. Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ima OP v Sloveniji kar 12,4 % žensk v starostni skupini od 50 do 59 let, 27,6 % v starostni skupini od 70 do 79 let in 48,5% žensk starejših od 80 let. Bolezen je pri moških zastopana v manjši meri in prizadene 13,1% moških med 60. in 69. letom in 17,1% moških med 70. in 79. letom starosti (2).

Resen zaplet OP so zlomi, predvsem zlomi vretenc, kolka in zapestij, ki za bolnika predstavljajo veliko breme in manjšo kvaliteto življenja. Doživljenjsko tveganje za osteoporozni zlom kolka, zapestja ali vretenca je za 50 let staro belo žensko 40-53 %, za moškega je tveganje 13-22 % (3). Zlomi niso povezani zgolj s hudimi akutnimi in kroničnimi bolečinami, ampak tudi s funkcionalnimi omejitvami, depresijo, zmanjšano samozavestjo in spremembami življenjskega sloga. Posledica zlomov je tudi povečana umrljivost, ki je še posebej visoka po zlomu kolka s 30 % smrtnostjo v prvem letu po zlomu (3-5). Zaradi bremena, ki ga OP prinaša bolnikom in zaradi naraščajočega števila starejšega prebivalstva, postaja OP vedno večji zdravstveni problem tudi z ekonomskega stališča. Zato je pomembno zgodnje odkritje OP in zgodnja uvedba učinkovite terapije, še posebej pri bolnikih z največjim tveganjem za zlom (6).

1.1 Etiopatogeneza osteoporoze

Kost je sestavljena iz kortikalne in trabekularne kosti, kot prikazuje slika 1. Kortikalna kost se nahaja na zunanjem obodu kosti in je urejena laminarno in v tesne koncentrične plasti. Ta tip predstavlja 80 % celotne mase kosti. V sredini kosti se nahaja spužvasta ali trabekularna kost, za katero so značilne kompleksne povezave. Trabekularna kost ima večjo površino kot

kortikalna. Ker poteka kostna prenova na površini, je zato običajno ta tip kosti bolj prizadet (3). Ločimo anorganski del kosti, ki predstavlja 65 % mase in ga pretežno sestavljajo kalcij in fosfati v obliki amorfnega kalcijevega fosfata in kristalov hidroksiapatita. Organski del pa sestavljajo beljakovine (kolagen tipa I, osteokalcin, osteonektin), mukopolisaharidi in kostne celice (7). Kostne celice so osteoblasti (OB), odgovorni za gradnjo kosti, osteoklasti (OK), ki razgrajujejo kost in osteociti, ki so prav tako vključeni v kostno prenavo (7).



Slika 1: Prečni prerez kosti.

Kostno tkivo se vse življenje obnavlja in razmerje med kostno gradnjo in razgradnjo se spreminja. V mladosti gradnja kosti presega njeno razgradnjo, med 25. in 35. letom pa se procesa uravnesita. Po 40. letu se začne upad kostne mase in razgradnja preseže gradnjo (3).

Na lastnosti kostnega tkiva vplivajo genetski in okoljski dejavniki, ki jih prikazuje preglednica I. Velik vpliv na kostno gostoto in posledično na nastanek OP pri starejšem bolniku ima njegova največja kostna masa, dosežena v mladi odrasli dobi, ki je rezultat genetskih in negenetskih dejavnikov (8). Velik vpliv genetskih dejavnikov na MKG in osteoporozne zlome so dokazale študije na družinah in dvojčkih. Dednost v 70-85 % določa MKG na hrbtenici in kolku in v 50-60 % na zapestju. Vpliv dednosti je nekoliko manjši pri osteoporoznih zlomih. Ocenjeno je, da se zlomi dedujejo v 25-35 % (9). Za genetsko nagnjenost k OP je odgovornih veliko genov z majhnimi individualnimi vplivi (3).

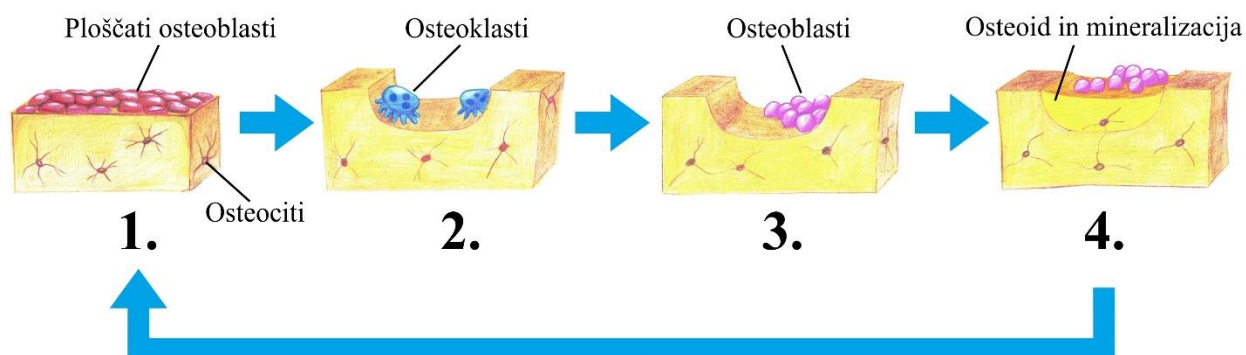
Kompleksnost OP je tako posledica številnih genetskih in negenetskih dejavnikov, kjer vsak malo prispeva k fenotipu - povečani lomljivosti kosti.

Preglednica I: Dejavniki tveganja za osteoporozne zlome (3).

<i>Dejavniki tveganja za osteoporozne zlome</i>	
<i>Nimamo vpliva</i>	<i>Imamo vpliv</i>
Spol	Nizek indeks telesne mase
Starost	Kajenje
Bela in azijska rasa	Prekomeren vnos alkohola
Zgodnja menopavza	Fizična neaktivnost
Družinska anamneza OP	Nezadosten vnos vitamina D in kalcija

1.1.1 Kostna prenova in njeno uravnavanje

Kostno tkivo se vse življenje prenavlja tako, da se staro tkivo odstrani in nadomesti z novim. Prenova poteka v kostnih remodelacijskih enotah. Letno se tako zamenja 5-10 % kostnega tkiva. Proces kostne preнове prikazuje slika 2.



Slika 2: Kostna prenova.

1. Faza: mirovanje in aktivacija. Kostno površino pokrivajo neaktivni ploščati OB, ki ob ustrezni aktivaciji izpostavijo kostno površino.

2. Faza: razgradnja. Razgaljena kostna površina preko kemotakse privabi OK, ki začnejo z razgradnjo kosti. Proces lahko traja do 12 dni.

3. Faza: obrat in privabljanje OB. Iz nastale erozijske lakune se OK umaknejo in vanjo se naselijo mononuklearni fagociti, ki jo očistijo in izgradijo cementno plast. Nato se v lakuno naselijo OB, kjer se diferencirajo in aktivirajo.

4. Faza: sinteza kostnega matriksa in mineralizacija. OB sintetizirajo kolagen in druge proteine novonastalega osteoida. Sledi primarna mineralizacija, ki traja do 3 mesece. OB se sploščijo, pri čemer del OB ostane ujet v kostnem matriksu in se pretvori v osteocite (3).

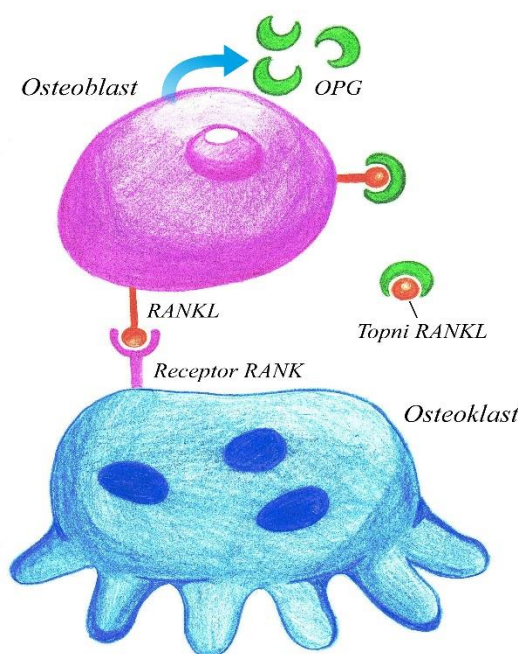
Po koncu tega procesa sledi sekundarna mineralizacija, počasno in postopno zorenje mineralne komponente odložene med primarno mineralizacijo. V tej fazi se povečajo število in dimenzije kristalov. Ta proces naj bi trajal 24-30 mesecev (10).

Proces kostne preнове je uravnavan lokalno (npr. z osteoprotegerinom (OPG) in ligandom receptorja za aktivacijo jedrnega dejavnika- κ B (RANKL)) in sistemsko s hormoni (npr. s paratiroidnim hormonom, kalcitriolom, ščitničnimi hormoni, spolnimi hormoni). Posebej močan vpliv na kostno prenovu imajo estrogeni, ki zavirajo kostno razgradnjo in pospešujejo delovanje OB, kar je predstavljeno v nadaljevanju. Pomemben vzrok za povečano razgradnjo kosti je tudi staranje in z njim povezano kopičenje reaktivnih kisikovih spojin, kar poveča osteoklastogenezo in apoptozo OB in posledično vodi v izgubo kostne mase. S staranjem pride tudi do sprememb v koncentraciji in izražanju vnetnih mediatorjev, kar naj bi imelo vpliv na izgubo kostne mase. Aktivnost OK je v fizioloških pogojih uravnavana preko sistemskih in lokalnih dejavnikov, ki pa se v patoloških stanjih npr. pretirana aktivacija imunskega sistema in s staranjem iztiri, kar vodi v njihovo aktivacijo in povečano razgradnjo kosti (3).

Najpomembnejšo vlogo v uravnavanju kostne razgradnje ima regulatorni sistem RANKL/RANK/OPG, ki je prikazan na sliki 3. RANKL se normalno izraža na membrani OB predhodnikov v kostnem mozgu in na limfocitih B in T, obstaja pa tudi topna oblika RANKL. RANKL spodbuja diferenciacijo, nastajanje in preživetje OK, preko vezave na receptor RANK (receptor aktivator jedrnega dejavnika- κ B), ki se nahaja na površini osteoklastne celične linije (11). V RANKL/RANK/OPG signalni poti je pomemben dejavnik tudi OPG, ki je topni receptor za RANKL. Z vezavo na RANKL prepreči njegovo vezavo z RANK in s tem kostno razgradnjo (3, 11). Izloča ga osteoblastna celična linija, ki na ta način nadzoruje dejavnost OK in uravnava homeostazo v kosti. OB so s tem udeleženi tako v

gradnji nove kosti, kot posredno v njeni razgradnji preko opisanega vpliva na OK (3). Preko RANKL nadzor nad OK in razgradnjo izvajajo tudi osteociti (12). Izražanje OPG spodbujajo estrogeni. Z nastopom menopavze koncentracija serumskega estrogena močno upade, čemur sledi upad koncentracije OPG in posledično več prostega RANKL. To pripelje do vezave RANKL z RANK in povečane aktivnosti OK in razgradnje kosti (11).

Poleg opisanega regulatornega sistema RANKL/RANK/OPG ima v kosteh pomembno vlogo tudi signalna pot Wnt, pri čemer je njena aktivacija ključna za kostno gradnjo (3).



Slika 3: Regulatorni sistem RANKL/RANK/OPG.

1.2 Oblike osteoporoze

OP glede na vzrok delimo na primarno in sekundarno. Primarna OP prizadene v večji meri pomenopavzne ženske in starejše moške, izjemoma mlajše ženske in otroke. Najpogostejši tip primarne OP je pomenopavzna OP (POP). Drugi tipi primarne OP so še senilna OP, juvenilna OP in nosečnostna OP (2).

K OP so v večji meri nagnjene ženske, kar sovпада s spremembami v hormonskem ravnovesju, ko ženska doseže menopavzo. Pred menopavzo kostna razgradnja v večji meri sledi kostni tvorbi, vendar upad spolnih hormonov po prehodu v menopavzo, predvsem estrogenov, ki jim serumska koncentracija upade za 85-90 %, to ravnovesje nagne močno v prid kostni razgradnji. Posledica tega je naglo zmanjšanje kostne gostote. Kostna razgradnja se po menopavzi poveča za 90 %, medtem ko se gradnja poveča le za 45 % (11).

- POP nastane pretežno kot posledica estrogenskega primanjkljaja. Estrogeni posredujejo svoje učinke na kosti preko vezave na svoje receptorje, ki se izražajo na kostnih celicah. Tako posredno in neposredno uravnavajo izražanje različnih genov, ki vplivajo na kostno presnovo. Svoje učinke na kosti posredujejo tudi preko negenomskega odziva, ki je povezan z aktivacijo protein-kinaznih kaskad. Estrogeni so povezani s signalno potjo OPG/RANKL/RANK in preko te poti zavirajo diferenciacijo OK in njihovo apoptozo, zmanjšujejo apoptozo osteocitov in posledično zavirajo nastanek novih kostnih remodelacijskih enot. Spodbujajo tudi diferenciacijo in preprečujejo apoptozo OB ter na ta način vzdržujejo gradnjo kosti.

Glede na to, da OP prizadene pomenopavzne, torej starejše ženske so njihove kosti poleg estrogenskega primanjkljaja in njegovih posledic na kostni metabolizem, podvržene tudi staranju. Poleg pešanja telesnih zmogljivosti pri starejših, ki pripomorejo k višji incidenci zlomov, se s staranjem spreminja tudi kostno tkivo. Tu imajo pomembno vlogo že omenjene reaktivne kisikove spojine in s tem povečana aktivacija OK in apoptoza OB in s staranjem povezane spremembe v koncentraciji in izražanju vnetnih mediatorjev, kar prav tako vodi v izgubo kostne mase. Na ta način so pomenopavzne bolnice dvojno obremenjene. Estrogeni poleg opisanih učinkov posredujejo tudi antioksidativne učinke, tako da njihov upad še dodatno poveča izgubo kostne mase (3).

Sekundarno OP definiramo kot stanje, za katerega sta značilna nizka MKG ali povečano tveganje za nizkopražne zlome, ki nastane neodvisno od starosti ali menopavznega statusa. Sekundarno OP lahko povzroči veliko različnih bolezni, stanj in zdravil (13).

- Glukokortikoidna OP (GIOP) nastane zaradi presežka glukokortikoidov (GK), kar je lahko posledica prevelikega endogenega nastajanja ali njihove dolgotrajne sistemske uporabe in se na ta način po mehanizmu nastanka razlikuje od POP. Od 30-50 %

bolnikov, ki kronično prejemajo GK, bo doživelo zlom, kar še dodatno prispeva k morbidnosti in umrljivosti zaradi osnovnih bolezni, za katere bolniki jemljejo GK (13). GK zmanjšajo nastajanje predhodnikov OB in diferenciacijo zrelih OB in povečajo njihovo apoptozo. Povečana je tudi apoptoza OC. Po drugi strani se pod vplivom GK povečata aktivnost in življenjska doba OK. Vsi opisani procesi vodijo v povečano izgubo kostnega tkiva. Izguba kostne mase poteka v dveh fazah, in sicer se v prvem letu izgubi med 6-12 % MKG, ki nato s terapijo neprekinjeno pada (13).

V nadaljevanju so našteje bolezni, stanja in zdravila, ki pripeljejo do sekundarne OP (2, 13, 14):

- endokrinološke bolezni: primarni hiperparatiroidizem, hipertiroza, pomanjkanje rastnega hormona, akromegalija, hipogonadizem, diabetes mellitus tipa 1 in tipa 2,
- revmatološke in vnetne bolezni: sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis,
- nevrolška stanja: poškodba hrbtenjače, Parkinsonova bolezen, multipla skleroza,
- hematološke bolezni: multipli mielom, sistemska mastocitoza,
- okužbe: okužba s humanim virusom imunske pomanjkljivosti,
- nefrološki vzroki: idiopatska hiperkalciurija,
- psihiatrične motnje: anoreksija nervosa,
- bolezni prebavil: celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis),
- pulmološke bolezni: kronična obstruktivna pljučna bolezen,
- transplantacija,
- kardiovaskularni vzroki: kongestivno srčno popuščanje,
- zdravila: GK, zaviralci aromataze, tiazolidindioni, zaviralci protonske črpalke, imunosupresivi (ciklosporin in takrolimus), antiepileptiki, selektivni zaviralci privzema serotonina, heparin, antihipertenzivi (diuretiki Henleyeve zanke), statini, tiroksin, antiretrovirusna zdravila in agonisti gonadotropin sproščujočega hormona.

1.3 Diagnostika osteoporoze

Za OP je značilna povečana lomljivost kosti, ki je posledica znižane MKG in sprememb v mikroarhitekturi kostnega tkiva. Diagnostika OP se zato v veliki meri opira na kvantitativno oceno MKG. Po definiciji SZO je OP definirana kot vrednosti MKG, ki so vsaj 2,5 standardne deviacije pod povprečno kostno gostoto mlade odrasle osebe enake rase in spola. Enaka definicija velja tudi za hudo OP, pri čemer mora biti za diagnozo prisoten še osteoporozni zlom (1, 13, 14).

Več kot polovica bolnikov, ki utрпи osteoporozni zlom, nima OP po kriterijih SZO, zato nas v klinični praksi danes bolj zanima bolnikovo tveganje za zlom. Temelj diagnoze OP predstavlja meritev kostne gostote, ocena tveganja za zlom in podatek o že prisotnem netravmatskem zlomu kolka ali vretenca v odrasli dobi (5, 15). Bolezen je do pojava zloma tiha, zato je nujno zgodnje odkritje bolnikov z visokim tveganjem za zlom (15). MKG dobro korelira s čvrstostjo kosti in je odličen napovednik prihodnih zlomov, saj tveganje za zlom narašča eksponentno z upadom MKG (5). Priporočena standardna tehnika za merjenje MKG je dvoenergijska rentgenska absorpciometrija (DXA) na vretencih ledvene hrbtenice in na kolku (2). Uporablja se za postavitev diagnoze OP, oceno tveganja za nove zlome in za spremljanje bolnikov. V primeru, da vretenca ledvene hrbtenice in kolk niso primerni za meritev, se MKG lahko izmeri tudi na distalni tretjini koželjnice. Meritev se nato primerja z MKG ustrezne referenčne populacije, ki se ujema v starosti, spolu in etničnosti (Z-vrednost) ali z referenčno populacijo mladih odraslih istega spola (T-vrednost). T in Z vrednosti se izračuna kot kvocient razlike med pacientovo MKG in povprečno MKG referenčne populacije in standardne deviacije referenčne populacije (5). DXA tehnika omogoča tudi oceno vretenčnih zlomov (angl. Vertebral fracture assessment), iz DXA slik ledvene hrbtenice pa se lahko pridobi tudi podatek o kvaliteti trabekularne kosti (angl. Trabecular bone score) (16).

Z MKG meritvijo ne zajamemo vseh dejavnikov, ki pripeljejo do zloma. Nekatere izmed njih lahko upoštevamo s pomočjo programa »Fracture Risk Assessment Tool« (FRAX) (3). FRAX je računalniški algoritem, s katerim izračunamo desetletno verjetnost za najpogostejše osteoporozne zlome in zlom kolka. Za izračun je potrebno v program vnesti podatke o bolniku: starost, indeks telesne mase, trenutni kadilski status, vnos alkohola, predhodne zlome, zlome kolka pri starših, kronično uporabo GK, prisotnost revmatoidnega

artritisa in prisotnost sekundarne OP in v kolikor je na voljo tudi podatek o MKG vratu stegenice (1, 15). Pri nas je kriterij za začetek zdravljenja OP z zdravili vsaj 20 % tveganje za štiri najpogostejše osteoporozne zlome in/ali vsaj 5 % tveganje za zlom kolka (15). FRAX algoritem za izračun tveganja uporablja epidemiološke podatke o incidenci zloma kolka, zbrane za določeno regijo in se zato razlikuje med državami (1, 15).

Diagnostični postopek obvezno vključuje anamnezo (bolnikova zgodovina zlomov, spremljajoče bolezni, trenutna farmakoterapija, reproduktivna funkcija in nastop menopavze, razvade, vnos kalcija in vitamina D itd.), klinični pregled in laboratorijske preiskave z namenom izključitve sekundarnih vzrokov OP (hematološke, biokemične preiskave itd.). Dodatno se lahko določajo še označevalci kostne gradnje in razgradnje (aminoterminalni del propeptida prokolagena tipa I (P1NP), C-terminalni telopeptidi kolagena tipa I, osteokalcin). V nekaterih primerih opravijo tudi biopsijo kosti. Kot del diagnostičnega postopka lahko vključimo tudi slikanje prsne in ledvene hrbtenice, ki pokaže morfološke spremembe na hrbtenici (2). Trenutno na področju diagnostike še ni enostavnega parametra, ki bi omogočal celovito oceno kvalitete kosti, saj z meritvijo MKG dobimo podatke o kvantiteti, kar pa velikokrat ni dovolj. Do neke mere kvaliteto sicer lahko posredno ocenimo s FRAX in pa neposredno z oceno kvalitete trabekularne kosti (angl. Trabecular bone score).

1.4 Preprečevanje in zdravljenje osteoporoze

1.4.1 Splošni ukrepi, vitamin D in kalcij

Preprečevanje OP se začne že v mladosti z zadostnim vnosom kalcija, vitamina D, opustitvijo kajenja, omejitvijo uživanja alkohola in ustrezno telesno aktivnostjo. Pomemben je tudi zadosten vnos beljakovin (1g/ kg telesne teže na dan). Te preproste intervencije so učinkovite tudi pri bolnikih z OP, pri čemer morajo biti bolniki posebej pozorni, da ne pride do padcev (15). To lahko dosežejo z ustreznimi vajami za krepitev mišic, z omejitvijo uporabe psihotropnih zdravil, korekcijo vida in ureditvijo bivalnega okolja (5). Bistvo zdravljenja OP je preprečevanje zlomov in pri odločitvi za najbolj optimalno terapijo je potrebno upoštevati vrsto zloma, ki ga je bolnik že utrpel, starost in njegovo ogroženost za

nove zlome. Zdravljenje uvedemo, če je bolnik doživel osteoporozni zlom vretenca ali kolka, če glede na rezultate FRAX ustreza kriterijem in v primeru znižane MKG (2).

Prvi ukrep je povečanje dnevnega vnosa kalcija. Kontrolirane klinične študije so pokazale, da kombinacija dodatka kalcija in vitamina D k prehrani zmanjša tveganje za zlome. Če bolnik s hrano dnevno ne more zadostiti potrebam, lahko poseže po dopolnilih. Priporočilo za moške med 50. in 70. letom starosti je vnos 1000 mg kalcija na dan, za ženske po menopavzi in za moške nad 70. letom starosti pa 1200 mg kalcija na dan. Pomemben je tudi zadosten vnos vitamina D, ki ima pomembno vlogo v kostni presnovi, poleg tega sta homeostazi kalcija in vitamina D močno povezani. Dnevno priporočilo je vnos 800-1000 enot vitamina D na dan za odraslo osebo starejšo od 50 let. Starejši imajo velikokrat premajhne zaloge vitamina D, v tem primeru je na mestu dodatno jemanje vitamina D (5, 15). Prvi mesec dodajamo 2000 enot vitamina D na dan, da dosežemo serumski nivo 75 mmol/L, nato sledi vzdrževalni odmerek 800-1000 enot na dan (2, 5).

1.4.2 Antiresorptivi

Naslednji korak je uporaba zdravil za zdravljenje OP. Delimo jih glede na delovanje in sicer na tiste z antiresorptivnim (bisfosfonati, denosumab, estrogeni, selektivni modulatorji estrogenskega receptorja), anabolnim (teriparatid) in kombiniranim delovanjem (stroncijev ranelat) (17).

Bisfosfonati (BF) so po kemijski sestavi stabilni anorganski pirofosfatni analogi. Zaradi velike afinitete do hidroksiapatita, se BF kopičijo v kosteh, kjer dosežejo visoke lokalne koncentracije. Ker so BF trdno vezani v mineral, ob normalni kostni razgradnji sčasoma preko endocitoze vstopijo v OK. Po privzemu v OK, zavrejo encim farnezil pirofosfat-sintazo, čemur sledi zmanjšanje delovanja OK in njihova apoptoza. Klinično se delovanje BF izrazi kot znižanje biokemijskih označevalcev kostne razgradnje v krvi in urinu. BF učinkovito zavirajo osteoklastno kostno razgradnjo in posledično zvišajo MKG in zmanjšajo število zlomov (vretenčnih, nevretenčnih in zlomov kolka) (11). Privzem BF v skelet je odvisen od načina aplikacije, saj imajo peroralne oblike (npr. alendronat, risedronat in ibandronat) nizko biološko uporabnost (< 1 %). BF so na voljo tudi v obliki enkrat letne infuzije (zoledronska kislina). Med seboj se razlikujejo po moči vezave na hidroksiapatit.

BF z zelo močno vezavo lahko v kosti ostanejo vezani tudi več kot 5 let po aplikaciji. Zaradi neželenih učinkov imajo BF omejeno uporabo pri nekaterih skupinah bolnikov. Hujši zapleti, kot sta osteonekroza čeljusti in netipični zlom stegenice, so zelo redki (11). Trenutno se v terapiji OP uporabljajo peroralni BF, in sicer alendronat, ibandronat in risedronat ter intravenski BF zoledronska kislina (15). Na podlagi raziskav varnosti in učinkovitosti se peroralni BF lahko neprekinjeno uporabljajo 5-10 let, zoledronska kislina pa 3-6 let (2).

Denosumab (DMAB) je popolnoma humano monoklonsko protitelo, ki specifično veže RANKL, glavno regulatorno molekulo za nastanek in delovanje OK. Učinkovina na ta način prepreči vezavo RANKL na RANK in tako ovira nastajanje OK (11). DMAB deluje kot najmočnejši zaviralec kostne razgradnje (11, 15). Zmanjša število novih vretenčnih zlomov, zlomov kolka in nevretenčnih zlomov in zviša MKG ledvene hrbtenice in celotnega kolka (1, 11). Kot pri BF se tudi tu zelo redko pojavljata osteonekroza čeljusti in netipični zlom stegenice (11). Zaradi učinkovitosti je zdravilo prve izbire (15). V Sloveniji se DMAB predpisuje bolnicam starejšim od 70 let in le izjemoma mlajšim, v primeru neučinkovitosti zdravljenja z BF ali če le-ti povzročajo neželene učinke (15). Neprekinjeno trajanje zdravljenja z DMAB je omejeno na 10 let (2). DMAB se daje v obliki podkožne injekcije enkrat na 6 mesecev (1).

1.4.3 Teriparatid

Teriparatid (TPTD) je rekombinantna oblika humanega paratiroidnega hormona. Sestavlja ga 34 aminokislinskih ostankov aminoterminalnega dela humanega paratiroidnega hormona (11). Paratiroidni hormon stimulira kostno razgradnjo in gradnjo, kateri proces prevlada pa je odvisno od načina dajanja. Trajna izpostavljenost povišani koncentraciji paratiroidnega hormona vodi v izgubljanje kostne mase, medtem ko intermitentna izpostavljenost vodi v njeno povečanje (18). TPTD verjetno spodbuja delovanje OB, poveča gastrointestinalno absorpcijo kalcija in resorpcijo kalcija v ledvicah. Povečana kostna gradnja ob terapiji s TPTD je najverjetneje posledica zaviranja apoptoze OB ali transformacije mirujočih OB na kosti v delujoče OB. Kmalu po začetku jemanja TPTD pride do porasta označevalcev kostne gradnje, kasneje jim sledi še porast označevalcev kostne razgradnje. Ta zamik imenujemo anabolno okno, ko je gradnja kosti večja od razgradnje, kar je ključna prednost zdravljenja

s TPTD. Ta učinek je še posebej izrazit v prvih 6-12 mesecih terapije. Zdravljenje s TPTD zviša MKG, izboljša mikroarhitekturo kortikalne in trabekularne kosti in signifikantno zmanjša tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome (1, 19). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s TPTD so slabost, bolečine v udih, glavobol in omotičnost (1).

Na slovenskem tržišču je TPTD registriran pod zaščitenim imenom Forsteo®. Zdravilo je indicirano za zdravljenje OP pri ženskah po menopavzi in moških s povečanim tveganjem za zlom in za zdravljenje GIOP (20). Dajemo ga enkrat dnevno v obliki podkožne injekcije do 24 mesecev enkrat v življenju. Dolgotrajno zdravljenje bi morda lahko povečalo možnost nastanka osteosarkoma, do katerega je prišlo v študijah rakotvornosti na podganjih modelih (11, 21).

1.4.4 Nadaljevalno zdravljenje

Po zaključku terapije s TPTD MKG postopoma upade. Izgubljanje kostne mase se pri pomenopavznih ženskah začne že od 6 do 12 mesecev po prenehanju prejemanja zdravila (19). Da se to ne bi zgodilo, zdravljenje nadaljujemo z enim od antiresorptivov, največkrat z BF ali DMAB. V študijah, kjer so bolniki prejeli kot nadaljevalno terapijo alendronat, je prišlo do signifikantnega zvišanja MKG v primerjavi s placebom predvsem na mestih ledvene hrbtenice in vratu stegnenice. Posebej je bilo izboljšanje vidno v trabekularni kosti hrbtenice (21, 22). V primeru kontraindikacij ali v primeru, da pri terapiji z BF pred TPTD ni bil dosežen želeni učinek, je možna tudi uvedba zoledronske kisline, ki je učinkovita pri vzdrževanju in nadaljnjem zvišanju kostne mase, pridobljene s TPTD (23). Ob nadaljevanju terapije po TPTD z DMAB pride do dodatnega povečanja MKG na vratu stegnenice, ledveni hrbtenici in distalni koželjnici (24).

Izkušenj na področju zdravljenja OP po zaključku terapije s TPTD zaenkrat ni veliko. Raziskav, ki bi primerjale učinkovitost DMAB in BF kot nadaljevalne terapije po TPTD, pravzaprav ni, zato smo primerjavo izvedli v okviru pričujoče magistrske naloge.

1.5 Napovedniki uspešnosti zdravljenja osteoporoze

Zaradi velikega bremena, ki ga za bolnika z OP predstavljajo zlomi, je pomembno, da se učinkovitost terapije, ki jo bolnik prejema, ovrednoti dovolj zgodaj. Pred nastopom zloma bolezen poteka tiho in s tem namenom obstajajo nadomestni kazalci učinkovitosti zdravljenja, kot je porast MKG. Ker pa se ob uvedbi terapije MKG običajno ponovno izmeri šele po enem letu, obstaja potreba po dodatnih napovednikih, ki bi že vnaprej napovedali spremembe MKG in na ta način posredno uspešnost terapije. Napovedniki so lahko demografski in antropometrični podatki (npr. starost, leto menopavze, indeks telesne mase), sočasna obolenja (npr. GIOP, hipertenzija, diabetes), sočasna farmakoterapija (npr. antiresorptivi, vitamin D, GK) ali različni biokemični in hormonski označevalci (npr. P1NP, CTX, 25-hidroksi vitamin D) za katere je znano, da imajo vpliv na kost oziroma so povezani s kostno prenovo (25). Primer napovednika je serumska koncentracija P1NP, ki je v študijah signifikantno napovedala porast MKG med zdravljenjem s TPTD (26, 27). Zanimiv napovednik je tudi serumska koncentracija urata, kjer so višje koncentracije povezane z višjo MKG pri pomenopavznih ženskah, kar smo raziskovali tudi v naši magistrski nalogi. Urat naj bi ugodne učinke na kost posredoval preko svojih antioksidativnih lastnosti, saj ima oksidativni stres negativni vpliv na kostni metabolizem in je povezan z izgubo kosti (28). Dodatno, serumsko koncentracijo urata zvišuje zdravljenje s TPTD, pri čemer so višje doze TPTD povezane z višjimi koncentracijami serumskega urata (29).

Študij, ki bi obravnavale napovedne dejavnike uspešnosti antiresorptivne terapije po zdravljenju s TPTD, trenutno ni. Glede na to, da je zdravljenje s TPTD omejeno, obstaja potreba po izboru najbolj primerne nadaljevalne terapije, kar pa se med drugim lahko oceni tudi s pomočjo omenjenih napovednikov, zato smo v naši magistrski nalogi poiskali in ovrednotili potencialne napovedne dejavnike uspešnosti nadaljevalnega antiresorptivnega zdravljenja OP po zaključenem zdravljenju s TPTD.

2 NAMEN

V naši magistrski nalogi bomo obravnavali bolnice s hudo OP, ki so zaključile zdravljenje s TPTD. Želimo ugotoviti, kateri antiresorptiv je najučinkovitejša nadaljevalna terapija z vidika porasta MKG in zmanjšane pojava novih zlomov. Namen naloge bo:

- predstaviti značilnosti pomenopavznih bolnic s hudo OP, ki so se zdravile s TPTD na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) v Ljubljani od leta 2006 do 2015,
- primerjati učinek BF in DMAB na porast MKG v prvem letu nadaljevalne terapije po zaključenem zdravljenju s TPTD,
- poiskati potencialne dejavnike za napoved porasta MKG po letu dni nadaljevalnega zdravljenja z antiresorptivi,
- primerjati in ovrednotiti incidenco zlomov, ki so se pojavili v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD glede na vrsto antiresorptivne terapije.

S tem namenom bomo zbrali podatke o pomenopavznih bolnicah, ki so zaključile zdravljenje s TPTD in jih statistično obdelali. Naša hipoteza je, da bo terapija z DMAB prispevala k večjemu porastu MKG na vseh treh merjenih mestih v primerjavi z BF. Pričakujemo, da se bosta antiresorptiva razlikovala tudi v incidenci novih zlomov, ki bo nižja pri bolnicah, ki so po TPTD prejemale DMAB.

3 METODE

3.1 Predstavitev kliničnega okolja

Retrospektivna raziskava je zajemala skupino pomenopavznih bolnic z OP, ki so se zdravile z zdravilom Forsteo® (TPTD) od 9. 11. 2006, torej od samega začetka zdravljenja s to učinkovino v Sloveniji, do novembra 2015 na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni v UKC v Ljubljani. Na istem mestu je potekalo tudi zbiranje podatkov in sicer od 31.8.2015 do 6.11.2015.

Poglavitna dejavnost Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni je diagnostika in zdravljenje bolnikov z boleznimi endokrinih žlez (z izjemo tiroloških bolnikov), bolnikov z OP in bolnikov s sladkorno boleznijo. Poleg klinične dejavnosti oddelek izvaja tudi raziskovalno delo (30).

Zaradi visoke cene zdravilo Forsteo® v Sloveniji predpisujejo bolnikom le po predhodni obravnavi in odobritvi strokovnega kolegija, ki ga sestavljajo specialisti Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana ali Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo UKC Maribor. TPTD lahko prejemajo bolniki in bolnice s primarno OP ali GIOP, ki so po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z ostalimi antiosteoporoznimi zdravili utrpeli zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice (15).

Raziskavo je odobrila komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije. Številka odobritve 152/03/09.

3.2 Opis bolnikov in vključitveni kriteriji

V raziskavo so bile vključene pomenopavzne bolnice s hudo OP, ki so se zdravile s TPTD na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni v UKC Ljubljana. Bolnice so bile starejše, s sočasnimi boleznimi, polifarmakoterapijo in so pred nastopom zdravljenja s TPTD že dlje časa prejemale terapijo zoper OP. Zbrani podatki o bolnicah so

veljali na dan zbiranja, torej ne glede na to ali so bolnice zdravljenje s TPTD v času zbiranja podatkov že zaključile ali ne.

S pomočjo vključitvenih kriterijev smo iz celotne skupine v nadaljevanju izbrali le primerne kandidatke, ki smo jih nato zajeli v posamezno statistično analizo. Skupino bolnic v analizi sprememb MKG v letu po zaključku zdravljenja s TPTD so predstavljale bolnice, ki so zaključile zdravljenje s TPTD in so imele tudi podatek o antiresorptivni terapiji (BF ali DMAB), ki je sledila TPTD. V analizo pojavnosti novih zlomov pa smo vključili bolnice, ki so zaključile zdravljenje s TPTD brez prekinitve in so imele podatek o zlomih (brez zloma ali zlom) v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

3.3 Protokol zdravljenja

Po odobritvi zdravljenja s TPTD še pred prvo aplikacijo zdravila izvedejo preiskave za izključitev sekundarne OP (biokemične laboratorijske preiskave, hemogram, plinska analiza venske krvi, osnovna analiza urina, elektroforeza proteinov, določanje kalcija v urinu in hormonske preiskave). Sledi pouk o pravilni aplikaciji zdravila. Še pred začetkom aplikacije TPTD izmerijo MKG (ledvena hrbtenica, vrat stegenice, celoten kolk in distalna koželjnica).

Terapija s TPTD traja 24 mesecev, izjemoma se lahko predčasno zaključi zaradi različnih vzrokov (slabo prenašanje zdravila, pojav neželenih učinkov, osebni razlogi...). Po zaključku zdravljenja s TPTD bolnicam predpišejo novo zdravilo za zdravljenje OP. Večinoma bolnice nadaljujejo z antiresorptivom, npr. z enim izmed BF (alendronat, risedronat, ibandronat ali zoledronska kislina) ali z DMAB (15). Po letu takšnega zdravljenja bolnico ponovno pregledajo in naredijo kontrolne laboratorijske preiskave in meritev MKG. Kasneje bolnice praviloma vodijo osebni zdravniki.

3.4 Spremljanje zdravljenja

Bolnice tekom zdravljenja s TPTD ves čas spremlja zdravnik specialist v sklopu rednih pregledov, ki so običajno v času zdravljenja s TPTD dvakrat letno. Vključujejo klinični

pregled bolnic in osnovne biokemične preiskave. Med anamnezo bolnice povprašajo po težavah, novih zlomih, morebitnih neželenih učinkih, adherenci in prenašanju zdravil. Na podlagi rezultatov preiskav podajo mnenje in ocenijo uspešnost zdravljenja ob vsaki obravnavi in presodijo nadaljnje zdravljenje ali v primeru težav odredijo ustrezne ukrepe. Enkrat na leto bolnici izmerijo tudi MKG in naredijo laboratorijske preiskave kostnega označevalca P1NP in serumskega 25-hidroksi vitamina D. Zaželeno je, da MKG med zdravljenjem poraste ali vsaj ostane na enaki ravni. Tekom zdravljenja lahko pride do pomembnega znižanja telesne višine (za več kot 4 cm) zaradi novih zlomov vretenc, saj nobena terapija zlomov popolnoma ne prepreči. V tem primeru zdravniki specialiti preverijo, da ni prišlo do razvoja sekundarnih vzrokov OP ali do drugih bolezni kosti. Zlome vretenc potrdijo z RTG prsne in ledvene hrbtenice ali s pomočjo DXA aparata z metodo ocene vretenčnih zlomov (angl. Vertebral fracture assessment) (2). Ob zaključku zdravljenja podajo končno mnenje o terapiji in komentar uspešnosti zdravljenja s TPTD in predpišejo terapijo za naprej.

3.5 Pridobivanje in obdelava podatkov

Podatke smo zbirali na podlagi seznama bolnic, zdravljenih s TPTD. Zbiranje je potekalo v prostorih Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana. Za vsako bolnico smo v informacijskem sistemu UKC Ljubljana Hipokrat (oddelčna in ambulantna različica programa) pridobili osnovne podatke in njeno zdravstveno dokumentacijo (anamneza ob sprejemu, biokemični laboratorijski izvidi in izvidi laboratorija za klinično biokemijo in radiokemijo, izvid ob vsakem sprejemu v ambulantni, mnenja, ambulantni kartoni, izpisi meritev MKG itd.). Pridobljeni podatki za posamezno bolnico, so vključevali:

- datum rojstva,
- tip OP (POP ali GIOP),
- starost ob začetku prejemanja TPTD,
- leto nastopa menopavze,
- datum začetka prejemanja in konca prejemanja TPTD,

- teža (ob začetku zdravljenja, po 12 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih),
- višina (ob začetku zdravljenja, po 12 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih),
- indeks telesne mase (ob začetku zdravljenja, po 12 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih),
- koncentracija serumskega urata (ob začetku zdravljenja, po 6 mesecih, 12 mesecih, 18 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih),
- koncentracija serumskega 25-hidroksi vitamina D (ob začetku zdravljenja, po 12 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih),
- koncentracija serumskega P1NP (ob začetku zdravljenja, po 12 mesecih, 24 mesecih in 36 mesecih)
- mesta zlomov pred začetkom zdravljenja s TPTD smo definirali: brez zloma, vretenčni zlom, zlom kolka in nevretenčni zlom (zlom koželjnice, zlom nadlahtnice, zlom reber, zlom medenice, zlom stegenice, drug nevretenčni zlom),
- število zlomov pred začetkom zdravljenja s TPTD smo definirali: brez zloma, en zlom in dva zloma ali več,
- mesta zlomov po zaključku zdravljenja s TPTD smo definirali kot: brez zloma, vretenčni zlom, zlom kolka in nevretenčni zlom (zlom koželjnice, zlom nadlahtnice, zlom reber, zlom medenice, zlom stegenice, drug nevretenčni zlom),
- čas zdravljenja s TPTD,
- prekinitev zdravljenja s TPTD smo definirali: zdravljenje še poteka, prekinitev in brez prekinitve,
- terapijo po TPTD smo definirali: brez aktivne terapije, BF (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronska kislina), stroncijev ranelat in DMAB,

- dodatno jemanje vitamina D po terapiji s TPTD smo definirali: bolnica je prejela dodatek vitamina D, bolnica ni prejela dodatka vitamina D,
- meritve MKG ob začetku zdravljenja s TPTD, po enem letu, po dveh letih in po treh letih za naslednja merjena mesta: ledvena hrbtenica, celotni kolk, vrat stegenice.

Z namenom varovanja osebnih podatkov smo vsaki bolnici dodelili identifikacijsko šifro v obliki tromestnega števila. Vse podatke bolnic smo zapisovali v skupno preglednico in na ta način naredili bazo podatkov.

3.6 Statistična analiza podatkov

Podatke o bolnicah smo urejali in obdelali s pomočjo Microsoft Excel 2013 in jih statistično analizirali s statističnim programom IBM SPSS verzija 23. Osnovne značilnosti celotne skupine bolnic smo najprej opisno predstavili. Nato smo s pomočjo že omenjenih izključitvenih kriterijev v posamezno statistično analizo vključili le izbrane bolnice, katere smo prav tako najprej opisno predstavili v osnovnih značilnostih in nato statistično analizirali.

Za primerjave intervalnih spremenljivk smo uporabili t-test za neodvisne vzorce, parni t-test in analizo variance (ANOVA) oziroma neparametrična testa Mann-Whitney U-test in Wilcoxonov test predznačenih rangov. Pri primerjavah nominalnih spremenljivk smo uporabili χ^2 -test in Fischerjev natančni test. Normalnost porazdeljevanja spremenljivk smo analizirali s Shapiro-Wilkovim testom. Za napovedovanje porastov MKG smo uporabili univariatno regresijo pri individualni analizi potencialnih napovednikov in multiplo regresijo v sklopu napovednih modelov.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Značilnosti pomenopavznih bolnic, ki so se zdravile s teriparatidom

V magistrski nalogi smo obravnavali 255 pomenopavznih bolnic, ki so se zdravile s TPTD v UKC Ljubljana med leti 2006 in 2015. Osnovne značilnosti obravnavane skupine bolnic so prikazane v preglednici II.

Preglednica II: Osnovne značilnosti celotne skupine bolnic, ki so se zdravile s teriparatidom.

<i>Osnovne značilnosti celotne skupine bolnic (N=255)*</i>			
			N
Starost (leta)	73,1 ± 8,0		255
Indeks telesne mase (kg/m ²)	25,75 (6,46)		180
Nastop menopavze (leta)	49,0 (6,0)		255
Trajanje menopavze (leta)	24,8 ± 9,0		255
Tip OP			
POP	199 (78,0 %)		255
GIOP	56 (22,0 %)		
<i>Osteoporozni zlomi, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD</i>			
	Da	Ne	
Vretenčni zlom	228 (89,4 %)	27 (10,6 %)	255
Zlom kolka	32 (12,5 %)	223 (87,5 %)	
Nevretenčni zlom	125 (49,0 %)	130 (51,0 %)	
<i>Število osteoporoznih zlomov, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD</i>			
En zlom	39 (15,3 %)		255
Dva ali več zlomov	216 (84,7 %)		
Zdravljenje s TPTD			
Trajanje zdravljenja s TPTD (meseci)	22,5 ± 4,6		187
Število bolnic, ki so prekinile zdravljenje s TPTD	20 (7,8 %)		255
Število bolnic, ki so se še zdravile s TPTD	67 (26,3 %)		255
Število bolnic, ki so zdravljenje s TPTD zaključile	168 (65,9 %)		255

Absolutna in relativna sprememba MKG med zdravljenjem s TPTD			
	Absolutna sprememba (g/cm²) **	Relativna sprememba (%) ***	N
Ledvena hrbtenica	38,9 ± 66,6	5,60 ± 9,08	157
Celotni kolk	-6,06 ± 40,7	-0,582 ± 6,30	173
Vrat stegenice	1,12 ± 51,3	0,492 ± 8,47	136

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnem stolpcu (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

** Absolutna sprememba MKG je izračunana kot razlika med končno in začetno MKG na posameznem mestu in je zaradi preglednosti pomnožena s faktorjem 1000.

*** Relativna sprememba MKG je izračunana kot kvocient razlike (končne in začetne vrednosti MKG) in začetne vrednosti MKG pomnožen s 100 %.

Povprečna starost celotne skupine bolnic je bila 73 let, torej gre za stare bolnice, kar je pričakovano, saj se TPTD predpisuje bolnikom z visokim tveganjem za zlome, starejšim bolnikom z znižano MKG in predhodnimi zlomi ob že vpeljani terapiji za OP (6). Vse bolnice so bile pomenopavzne, kar je bil tudi kriterij za vključitev. Mediana starosti ob nastopu menopavze je bila za našo skupino bolnic 49 let in tako ni odstopala od pričakovane povprečne starosti ob nastopu menopavze za ženske v razvitem svetu, ki je med 48 in 52 letom starosti (31). Bolnice so bile v povprečju 24,8 let v menopavzi, kar je pričakovano, glede na to da gre v povprečju za stare bolnice. Z mediano indeksa telesne mase 25,75 kg/m² se skupina bolnic po SZO klasifikaciji uvršča v območje prekomerne telesne teže (32). Izmed 255 bolnic je 199 bolnic imelo POP in 56 bolnic GIOP. GIOP je najpogostejši sekundarni vzrok OP vendar prizadene manj bolnikov kot POP (33, 34). Razlog za nastop GIOP v naši skupini je bilo dolgotrajno zdravljenje z GK, ki so jih bolnice prejemale večinoma za zdravljenje vnetnih revmatskih bolezni.

Priporočeno zdravljenje s TPTD je omejeno na 2 leti. Povprečno trajanje zdravljenja pri obravnavani skupini bolnic je bilo 22,5 mesecev, ker je pričakovano, saj je dvoletno

zdravljenje v času naše raziskave zaključilo le 168 od 255 bolnic. 20 bolnic je zaradi različnih vzrokov predčasno prekinilo dvoletno zdravljenje s TPTD. 67 bolnic se je v času zbiranja podatkov še zdravilo s TPTD.

Pred nastopom terapije s TPTD so vse bolnice že utrpele osteoporozni zlom, kar je tudi eden izmed kriterijev za njegovo uvedbo. 228 bolnic je doživelo zlom vretenc, 32 bolnic zlom kolka in 125 bolnic vsaj en nevretenčni zlom (zlom koželjnice, nadlahtnice, reber, medenice, stegenice ali drugi nevretenčni zlomi kot sta zlom zapestja in gležnja). Pred TPTD je 216 bolnic imelo dva ali več osteoporoznih zlomov in 39 bolnic en osteoporozni zlom. Več je bilo vretenčnih zlomov, kar je pričakovano, saj velja, da kar 25 % pomenopavznih žensk in 40 % žensk nad 80. letom starosti doživi zlom vretenca (35).

Med zdravljenjem s TPTD je bil porast MKG največji na ledveni hrbtenici (5,60 %) in manjši na vratu stegenice (0,492 %), medtem ko smo na celotnem kolku zaznali celo manjši upad MKG (-0,582 %). Velike standardne deviacije porastov kažejo na močno razpršenost podatkov, ki je posledica heterogenosti skupine bolnic v starosti, vrsti OP, izhodni MKG in predhodni terapiji pred TPTD. Pričakovali bi sicer porast MKG na vseh treh mestih, kot rezultat uspešne anabolne terapije s TPTD. Porast MKG na ledveni hrbtenici in kolku so obravnavali tudi v meta analizi učinka TPTD na MKG pri pomenopavznih ženskah ($n = 2388$), kjer je bilo zdravljenje s TPTD povezano z 8,14 % porastom MKG na ledveni hrbtenici in 2,48 % porastom na celotnem kolku (36). Za ledveno hrbtenico so ugotovitve meta analize podobne našim. Ugotovitev meta analize ne moremo popolnoma primerjati z našimi, ker v raziskavah, zajetih v meta analizo ni bilo vključenih tudi bolnic z GIOP. V našem primeru je sicer pričakovano prišlo do porasta na mestu ledvene hrbtenice in vratu stegenice, pri čemer bi v obdobju dveh let za mesto vrat stegenice pričakovali večji porast. Razlog, da je MKG na vratu stegenice v manjši meri porastla kot MKG ledvene hrbtenice je morda ta, da vrat stegenice vsebuje drugačne deleže kortikalne in trabekularne kosti kot ledvena hrbtenica, ki ima veliko trabekularne kosti in se zato vrat stegenice počasneje prenavlja kot ledvena hrbtenica (37). Vzrok za znižanje MKG na celotnem kolku je morda predhodna dolgoletna terapija z BF, ki jo je prejemale 68,6 % bolnic, kot je prikazano v prilogi 1. Dolgoletno prejetje BF vodi v kosti z malo prenove in visoko stopnjo mineraliziranosti. Ob zdravljenju s TPTD pride do aktivacije kostnih remodelacijskih enot in do odstranjevanja visoko mineralizirane kosti in nadomeščanja z novo, manj mineralizirano kostjo, čemur sledi manjši upad MKG, kar je morda razlog za

upad MKG na celotnem kolku. Temu v prid govori tudi podatek, da pri nadaljevalni terapiji z alendronatom, ki sledi TPTD, pride do povišanja MKG, kar je verjetno posledica sekundarne mineralizacije novo grajene kosti (38).

4.2 Mineralna kostna gostota v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom

4.2.1 Vpliv antiresorptivne terapije na mineralno kostno gostoto

V nadaljevanju smo analizirali vpliv antiresorptivne terapije, ki je sledila v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD, na MKG ledvene hrbtenice, celotnega kolka in vratu stegenice. V analizo smo iz celotne skupine 255 bolnic zajeli 170 bolnic, ki so zaključile zdravljenje s TPTD in se nato zdravile eno leto z enim izmed BF ali z DMAB. Osnovne značilnosti skupine prikazuje preglednica III.

Preglednica III: Osnovne značilnosti skupine bolnic, ki se je zdravila z bisfosfonati ali denosumabom prvo leto po zaključku zdravljenja s teriparatidom.

Osnovne značilnosti bolnic (N=170)*		
		N
Starost (leta)	73,4 ± 7,7	170
Indeks telesne mase (kg/m ²)	25,75 (6,33)	164
Nastop menopavze (leta)	49,0 (7,0)	170
Trajanje menopavze (leta)	25,3 ± 9,0	170
Tip OP		
POP	140 (82,4 %)	170
GIOP	30 (17,6 %)	
Zdravljenje s TPTD		
Trajanje zdravljenja s TPTD (meseci)	22,9 ± 3,9	170
Število bolnic, ki so prekinile zdravljenje s TPTD	15 (8,8 %)	170
Število bolnic, ki so zaključile enoletno antiresorptivno terapijo po koncu zdravljenja s TPTD	136 (80,0 %)	170

Terapija OP v prvem letu po zaključku s TPTD			
BF		89 (52,4 %)	170
	Alendronat	33 (19,4 %)	
	Ibandronat	2 (1,2 %)	
	Risedronat	20 (11,8 %)	
	Zoledronska kislina	34 (20,0 %)	
DMAB		81 (47,6 %)	169
Dodatno prejemanje vitamina D		165 (97,1 %)	
MKG ob koncu zdravljenja s TPTD (g/cm ²)			
Ledvena hrbtenica		0,795 (0,177)	147
Celotni kolk		0,715 ± 0,119	160
Vrat stegnenice		0,602 ± 0,109	159
MKG eno leto po zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm ²)			
Ledvena hrbtenica		0,800 (0,172)	102
Celotni kolk		0,730 ± 0,115	118
Vrat stegnenice		0,615 ± 0,103	118
Spremembe MKG med dvoletnim zdravljenjem s TPTD			
	Absolutna sprememba (g/cm ²)**	Relativna sprememba (%) ***	
Ledvena hrbtenica	39,8 ± 66,7	5,66 ± 9,08	145
Celotni kolk	-5,22 ± 35,7	-0,534 ± 5,24	158
Vrat stegnenice	4,93 ± 52,5	1,01 ± 8,31	148
Spremembe MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD			
	Absolutna sprememba (g/cm ²) **	Relativna sprememba (%) ***	
Ledvena hrbtenica	14,3 ± 46,9	1,72 ±5,83	101
Celotni kolk	12,2 ± 29,7	1,88 ± 4,61	118
Vrat stegnenice	10,6 ± 38,8	2,08 ± 6,85	117

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

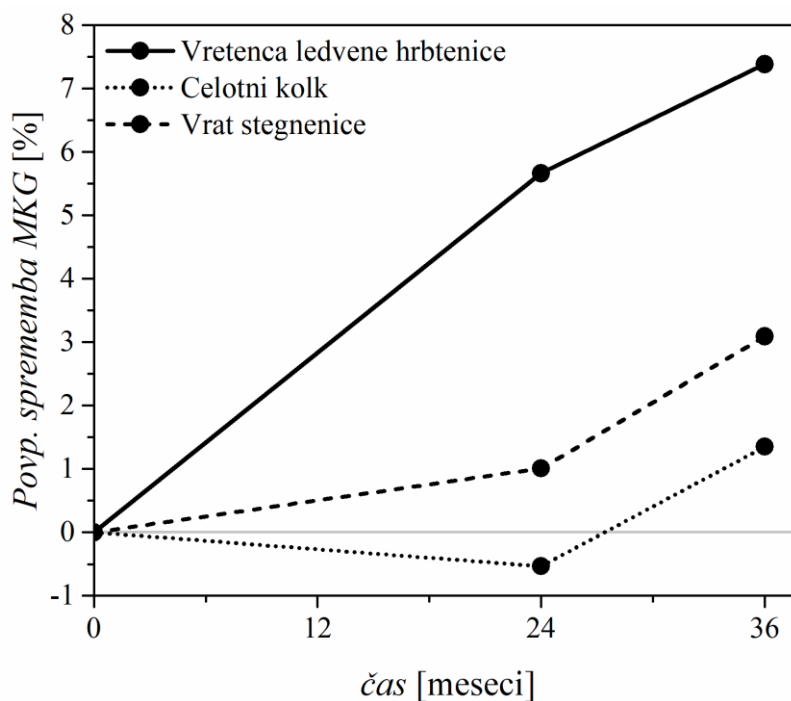
Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnem stolpcu (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

** Absolutna sprememba MKG je izračunana kot razlika med končno in začetno MKG na posameznem mestu in je zaradi preglednosti pomnožena s faktorjem 1000.

*** Relativna sprememba MKG je izračunana kot kvocient razlike (končne in začetne vrednosti MKG) in začetne vrednosti MKG, pomnožen s 100 %.

Skupina 170 bolnic predstavlja reprezentativen vzorec celotne skupine bolnic, predstavljene v preglednici II. Skupini se statistično značilno ne razlikujeta v naslednjih osnovnih lastnostih: starosti, indeksu telesne mase, nastopu in trajanju menopavze, trajanju zdravljenja s TPTD in številu bolnic, ki so zdravljenje s TPTD prekinile, kar je prikazano v prilogi 2. Po končani terapiji s TPTD je 52,4 % bolnic je prejelo enega izmed BF, pri čemer je 20,0 % bolnic prejelo zoledronsko kislino, nekoliko manj in sicer 19,4 % jih je prejelo alendronat, risedronat je prejelo 11,8 % bolnic in 1,2 % bolnic je bilo na terapiji z ibandronatom. Preostalih 47,6 % bolnic je prejelo DMAB. Večina bolnic je v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD prejela dodatek vitamina D (97,1 %).

Med zdravljenjem s TPTD je bil porast MKG signifikantno višji na ledveni hrbtenici (5,66 %) v primerjavi s skromnim porastom na vratu stegenice (1,01 %) in rahlim upadom na celotnem kolku (-0,534 %), kar je predstavljeno tudi v prilogi 3 in na sliki 4 in kaže na ugoden učinek TPTD na MKG ledvene hrbtenice. Absolutne vrednosti meritev MKG po enoletni terapiji z antiresorptivi na treh merjenih mestih so bile signifikantno višje od MKG izmerjene ob koncu zdravljenja s TPTD, kar je prikazano v prilogi 4 in kaže na učinkovitost nadaljevalne antiresorptivne terapije. Vsa tri merjena mesta so beležila porast MKG v prvem letu antiresorptivne terapije po zaključku zdravljenja s TPTD, spremembe MKG so bile na vseh treh mestih v tem letu primerljive, torej nobeno merjeno mesto ni imelo signifikantno večjega porasta od preostalih dveh mest, kar prikazuje priloga 5. Po enem letu nadaljevalne antiresorptivne terapije je na vratu stegenice MKG v povprečju porastla za 2,08 %, na ledveni hrbtenici za 1,72 % in na celotnem kolku za 1,88 %, visoke standardne deviacije pa kažejo na veliko razpršenost podatkov, ki je posledica že omenjene heterogenosti bolnic. MKG ledvene hrbtenice je med zdravljenjem s TPTD porastla, porast pa se je po zaključku zdravljenja s TPTD signifikantno zmanjšal, MKG vratu stegenice je med zdravljenjem s TPTD in po njem počasi naraščala, vendar porast v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD ni bil signifikantno višji od porasta med zdravljenjem s TPTD, medtem ko je MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD najprej rahlo upadla a je v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD ob antiresorptivni terapiji prišlo do signifikantnega porasta MKG, kar je prikazano v prilogi 6.



Slika 4: Povprečne spremembe mineralne kostne gostote v odvisnosti od trajanja terapije.

4.2.2 Primerjava vpliva bisfosfonatov in denosumaba na spremembe mineralne kostne gostote

Z univariatno regresijo smo nato v preučevani skupini 170 bolnic preverili, kateri antiresorptiv (BF ali DMAB) je povezan z višjimi porasti MKG na treh merjenih mestih v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD. V preglednici IV so predstavljeni rezultati univariatne regresije za posamezno merjeno mesto. Statistično značilne p vrednosti so odebeljene.

Preglednica IV: Rezultati analize vpliva vrste antiresorptivne terapije na spremembo mineralne kostne gostote.

Vrat stegenice				
	B	β	R^2	p vrednost
DMAB v primerjavi z BF	15,809	0,204	0,042	0,027
Ledvena hrbtenica				
	B	β	R^2	p vrednost
DMAB v primerjavi z BF	32,544	0,348	0,121	< 0,001
Celotni kolk				
	B	β	R^2	p vrednost
DMAB v primerjavi z BF	8,226	0,139	0,019	0,133

- Antiresorptivna terapija ima signifikanten vpliv na spremembo MKG na vratu stegenice ($p = 0,027$) in k celotni variaciji odvisne spremenljivke (sprememba MKG na vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD) prinese 4,2 %. Prejemanje DMAB v primerjavi s prejetjem BF je povezano z $15,809 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ višjim porastom MKG na vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.
- Tudi na spremembo MKG ledvene hrbtenice ima antiresorptivna terapija signifikanten vpliv ($p < 0,001$) in k variaciji spremembe odvisne spremenljivke (sprememba MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD) prispeva 12,1 %. Prejemanje DMAB v primerjavi s prejetjem BF v prvem letu po zaključni terapiji s TPTD je povezano z $32,544 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ višjim porastom MKG na tem mestu.
- Podobnega trenda nismo ugotovili za celotni kolk, kjer nadaljevalna antiresorptivna terapija ni imela signifikantnega vpliva na spremembo MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD, na kar kaže visoka p vrednost ($p = 0,133$).

V preučevani skupini 170 pomenopavznih bolnic je v prvem letu po zaključenem zdravljenju s TPTD ob antiresorptivni terapiji pričakovano prišlo do porasta MKG na vseh

treh merjenih mestih. Podobno so tudi v japonski študiji (N = 78) Ebina in sodelavci zaznali povišanje MKG (ledvena hrbtenica, celotni kolk in vrat stegenice) po enoletni terapiji z antiresorptivi (BF ali DMAB), ki so sledili terapiji s TPTD (39). Tudi Leder s sodelavci je v študiji POP (N = 94) opazil, da uvedba DMAB po terapiji s TPTD stabilizira in zviša MKG na vratu stegenice, celotnem kolku in na ledveni hrbtenici (24). Obe študiji sta v primerjavi z našo študijo vključevali manj bolnikov. Prva študija je vključevala tudi moške in v nobeni študiji niso bile vključene bolnice z GIOP, tako da ugotovitve teh študij težko primerjamo z našo kohorto bolnic, vseeno pa ti rezultati kažejo na podoben trend.

TPTD spodbuja gradnjo kosti, pri čemer je na začetku mineralizacijska gostota novo nastale kosti nižja, kar omogoča njeno povečano sekundarno mineralizacijo s strani antiresorptivov, ki sledijo TPTD. Med zdravljenjem s TPTD se tvori nov kostni matriks, ki pa še ni povsem mineraliziran, predvsem zaradi visoke kostne preнове, ki je prisotna med zdravljenjem s TPTD, kar je pri naši skupini bolnic vidno v obliki porasta MKG ledvene hrbtenice in vratu stegenice. Ob upočasnitvi kostne preнове med zdravljenjem z antiresorptivi, ki sledijo TPTD je tako na voljo več časa za sekundarno mineralizacijo, ki omogoča nadaljnje zorenje novonastalega minerala, ki je bil med zdravljenem s TPTD na hitro odložen in je potreboval nadaljnjo konsolidacijo. Slednje se pri naši skupini bolnic kaže kot zvišanje MKG na vseh treh merjenih mestih po enem letu prejemanja antiresorptivov po zaključku zdravljenja s TPTD (40). Rezultati naše študije kažejo, da je antiresorptivna terapija učinkovita nadaljevalna terapija z vidika porasta MKG.

Pri primerjavi vpliva DMAB in BF na porast MKG smo ugotovili višji porast MKG na vratu stegenice in na ledveni hrbtenici pri bolnicah, ki so prejemale DMAB, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale enega izmed BF. Za ti dve mesti smo s tem potrdili našo hipotezo, da bo terapija z DMAB prispevala k večjemu porastu MKG v primerjavi z BF. Naši rezultati so pričakovani, saj večjo inhibicijo kostne razgradnje s strani DMAB kot BF lahko pojasnimo z razlikami v njunem mehanizmu delovanja. BF se internalizirajo samo v zrelih OK preko endocitoze in tako inducirajo njihovo apoptozo. DMAB pa ne inhibira samo zrelih OK, ampak tudi preko RANKL sproženo nastajanje OK. Poleg tega je koncentracija BF nižja v kortikalni kosti v primerjavi s trabekularno zaradi njegove visoke afinitete do hidroksiapatita in manjšega dotoka krvi. Po drugi strani pa DMAB kroži prosto po kostni površini in tako lahko inhibira kostno pre novo hitreje in močnejše, še posebej v kortikalni kosti, kar je razlog za razlike v vplivu tega parametra glede na merjeno mesto (39). Ravno

drugačno razmerje med trabekularno in kortikalno kostjo in počasnejša prenova je morda razlog, da podobnega trenda nismo opazili na celotnem kolku. Do podobnih zaključkov so prišli tudi v že omenjeni študiji Ebina s sodelavci, kjer so prav tako spremljali bolnike po zaključku terapije s TPTD. Bolniki, ki so prejeli DMAB, so v tej študiji imeli večje povečanje MKG na vratu stegenice, ledveni hrbtenici in na celotnem kolku, kot bolniki zdravljeni z BF (39).

4.2.3 Vrednotenje vpliva potencialnih napovednih dejavnikov na spremembo mineralne kostne gostote

Eden izmed namenov te naloge je bil tudi ugotoviti, kateri so potencialni napovedni dejavniki porasta MKG na treh merjenih mestih po zaključku zdravljenja s TPTD s pomočjo katerih, bi učinkovitost v smislu porasta MKG, lahko že prej napovedali. Za skupino obravnavanih 170 bolnic smo izbrali in analizirali naslednje potencialne napovedne dejavnike, ki imajo znan vpliv na MKG in na kostni metabolizem, se jih rutinsko določa ob pregledih bolnikov in za katere smo imeli na voljo dovolj podatkov: tip OP, starost ob zaključku zdravljenja s TPTD, koncentracija serumskega urata ob zaključku zdravljenja s TPTD, porast MKG na pripadajočem mestu med zdravljenjem s TPTD, koncentracija serumskega 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD, koncentracija serumskega P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD in vpliv vrste antiresorptiva, ki so ga bolnice prejemale prvo leto po zaključku zdravljenja s TPTD. Izbrane potencialne napovednike smo najprej posamično analizirali v univariatni regresiji in so se nekateri že izkazali kot statistično značilni napovedniki sprememb MKG, kar je prikazano v prilogi 7. Nato smo vse potencialne napovednike vključili še v multiplo regresijo, kar je prikazano v preglednici V. Analizo smo izvedli za vsako merjeno mesto posebej na dva načina, tako da smo iz analize izključili pacientke, ki jim je manjkala vrednost kateregakoli napovednega dejavnika (metoda izključevanja) in tako, da smo vse manjkajoče vrednosti dejavnikov pri posamezni bolnici nadomestili s povprečnimi vrednostmi (metoda nadomeščanja s povprečjem). Vsi napovedni dejavniki so podrobneje predstavljeni v preglednici v prilogi 8.

V preglednici V so zbrani koeficienti in p vrednosti analize dejavnikov vključenih v model. Signifikantne p vrednosti so poudarjene. Porast MKG na vseh mestih smo množili s faktorjem 1000 zaradi boljše preglednosti. Zanesljivejši napovedni dejavniki so tisti, ki so statistično značilni po obeh metodah.

Preglednica V: Potencialni napovedni dejavniki vpliva na spremembo mineralne kostne gostote v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom.

<i>Vrat stegenice</i>						
	<i>Metoda izključevanja</i>			<i>Metoda nadomeščanja s povprečjem</i>		
<i>Napovedni dejavnik</i>	<i>B</i>	<i>β</i>	<i>p vrednost</i>	<i>B</i>	<i>β</i>	<i>p vrednost</i>
Tip OP (GIOP ali POP)	-7,144	-0,064	0,488	-3,830	-0,046	0,543
Starost ob koncu terapije s TPTD (leta)	0,053	0,010	0,913	-0,125	-0,030	0,691
Serumska koncentracija urata ob koncu terapije s TPTD (μmol/L)	0,090	0,181	0,055	0,068	0,163	0,029
MKG vratu stegenice ob koncu terapije s TPTD (g/cm ²)	-10,241	-0,024	0,799	-34,327	-0,112	0,141
Porast MKG vratu stegenice med zdravljenjem s TPTD (g/cm ²)	-328,267	-0,397	< 0,001	-205,362	-0,293	< 0,001
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob koncu terapije s TPTD (nmol/L)	0,241	0,102	0,268	0,091	0,046	0,523
Serumska koncentracija P1NP ob koncu terapije s TPTD (μg/L)	-0,082	-0,151	0,106	-0,073	-0,142	0,053
Vrsta antiresorptivne terapije (BF in DMAB)	-10,020	-0,128	0,181	-8,567	-0,133	0,073
	<i>p < 0,001; R² = 0,238</i>			<i>p < 0,001; R² = 0,153</i>		

Ledvena hrbtenica						
	Metoda izključevanja			Metoda nadomeščanja s povprečjem		
Napovedni dejavnik	B	β	p vrednost	B	β	p vrednost
Tip OP (GIOP in POP)	-3,183	-0,025	0,800	1,435	0,015	0,844
Starost ob koncu terapije s TPTD (leta)	0,409	0,062	0,545	0,188	0,040	0,605
Serumska koncentracija urata ob koncu terapije s TPTD ($\mu\text{mol/L}$)	0,061	0,109	0,285	0,050	0,106	0,175
MKG ledvene hrbtenice ob koncu terapije s TPTD (g/cm^2)	47,425	0,144	0,197	20,845	0,081	0,292
Porast MKG ledvene hrbtenice med zdravljenjem s TPTD (g/cm^2)	-5,628	-0,008	0,943	-0,054	0,000	0,999
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob koncu terapije s TPTD (nmol/L)	-0,237	-0,088	0,390	-0,116	-0,053	0,483
Serumska koncentracija P1NP ob koncu terapije s TPTD ($\mu\text{g/L}$)	0,159	0,238	0,023	0,104	0,181	0,018
Vrsta antiresorptivne terapije (BF in DMAB)	-32,414	-0,352	0,001	-20,909	-0,291	< 0,001
	$p = \mathbf{0,006}$; $R^2 = 0,147$			$p = \mathbf{0,003}$; $R^2 = 0,091$		

Celotni kolk						
	Metoda izključevanja			Metoda nadomeščanja s povprečjem		
Napovedni dejavnik	B	β	p vrednost	B	β	p vrednost
Tip OP (GIOP in POP)	-7,373	-0,088	0,366	-6,541	-0,101	0,202
Starost ob koncu terapije s TPTD (leta)	-0,047	-0,012	0,905	-0,065	-0,020	0,798
Serumska koncentracija urata ob koncu terapije s TPTD ($\mu\text{mol/L}$)	0,003	0,009	0,928	0,009	0,028	0,715
MKG celotnega kolka ob koncu terapije s TPTD (g/cm^2)	-28,145	-0,102	0,305	-27,808	-0,130	0,091
Porast MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD (g/cm^2)	-207,548	-0,270	0,007	-195,526	-0,272	< 0,001
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob koncu terapije s TPTD (nmol/L)	0,089	0,052	0,596	0,118	0,079	0,299
Serumska koncentracija P1NP ob koncu terapije s TPTD ($\mu\text{g/L}$)	-0,016	-0,038	0,705	-0,016	-0,041	0,592
Vrsta antiresorptivne terapije (BF in DMAB)	-8,299	-0,142	0,153	-5,415	-0,110	0,157
	$p = 0,109$; $R^2 = 0,050$			$p = \mathbf{0,010}$; $R^2 = 0,071$		

Iz rezultatov testov ANOVA v preglednici V sklepamo, da so vsi trije modeli za napoved spremembe MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD na pripadajočem meritvenem mestu ustrezni, saj so p vrednosti povsod signifikantne. Na vratu stegenice model omogoča, da razložimo 23,8 % oziroma 15,3 % variance odvisne spremenljivke (spremembe MKG na vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD), na ledveni hrbtenici 14,7% oziroma 9,1% variance odvisne spremenljivke (porast MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD) in na celotnem kolku 7,1% variance odvisne spremenljivke (porast MKG celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD).

V multipli regresiji sta se kot statistično značilna napovedna dejavnika spremembe MKG vrat stegenice v enem letu po zaključku zdravljenja s TPTD izkazala naslednja parametra: sprememba MKG na vratu stegenice med zdravljenjem s TPTD in koncentracija serumskega urata ob zaključku zdravljenja s TPTD.

- Porast MKG med zdravljenjem s TPTD za eno enoto napove nižji porast MKG za $328 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metodi izključevanja) oziroma $205 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metodi nadomeščanja s povprečjem), kar je v skladu s pričakovanim pojavom regresije proti povprečju.
- Porast serumske koncentracije urata za 1 $\mu\text{mol/L}$ napove porast MKG na vratu stegenice za $0,090 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ ($p=0,055$ po metodi izključevanja) oziroma $0,068 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ ($p=0,029$ po metodi nadomeščanja s povprečjem).

S primerjavo absolutnih vrednosti β koeficientov lahko zaključimo, da ima v tem modelu največji vpliv na spremembo MKG vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD porast MKG vratu stegenice med zdravljenjem s TPTD, sledi mu serumska koncentracija urata ob zaključku zdravljenja s TPTD

V multipli regresiji sta se kot statistično značilna napovedna dejavnika spremembe MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD izkazala naslednja parametra: serumska koncentracija P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD in vrsta antiresorptivne terapije, ki so jo bolnice prejemale v tem letu.

- Serumska koncentracija P1NP ob spremembi za eno enoto ($\mu\text{g/L}$) napoveduje porast MKG ledvene hrbtenice za $0,159 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metodi izključevanja) oziroma $0,104 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metoda nadomeščanja s povprečjem).
- Enoletno zdravljenje z BF v primerjavi z DMAB kaže na nižji porast MKG ledvene hrbtenice in sicer $32,4 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metodi izključevanja) oziroma $20,9 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ (po metodi nadomeščanja s povprečjem).

Izmed obeh signifikantnih napovednih dejavnikov je imela večji vpliv na porast MKG ledvene hrbtenice, glede na β koeficient, vrsta antiresorptivne terapije v primerjavi s serumsko koncentracijo P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD.

V multipli regresiji se je kot statistično značilen napovedni dejavnik spremembe MKG celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD izkazal zgolj porast MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD. Ob spremembi MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD za eno enoto (g/cm^2) sledi nižji porast MKG celotnega kolka za $195,526 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$, kar je v skladu s pričakovanim pojavom regresije proti povprečju.

Z multiregresijskimi modeli smo odkrili značilen vpliv koncentracije serumskega urata ob koncu zdravljenja s TPTD, porast MKG na vratu stegenice in celotnem kolku med zdravljenjem s TPTD, koncentracije serumskega P1NP ob koncu zdravljenja s TPTD in vrste antiresorptivne terapije na spremembe MKG vratu stegenice, ledvene hrbtenice in celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD, ki na ta način predstavljajo napovednike sprememb MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD za našo skupino bolnic.

Ugotovili smo, da s pomočjo serumske koncentracije urata lahko napovemo uspešnost zdravljenja OP v obliki porasta MKG na vratu stegenice. Samo na tem mestu se je urat izkazal kot signifikanten pozitivni napovednik. Ugotovitev, da višja koncentracija serumskega urata napoveduje večji porast MKG vratu stegenice je pričakovana, saj naj bi urat na kost ugodno vplival preko svojih antioksidantnih lastnosti. Urat naj bi zaviral nastajanje OK in zniževal nastajanje reaktivnih kisikovih spojin v osteoklastnih predhodnikih. Oksidativni stres je namreč znan kot eden izmed najpomembnejših povzročiteljev izgube kosti zaradi zmanjšanja koncentracije estrogena (28). Poleg tega na nivo serumskega urata vpliva tudi TPTD tako, da zvišuje njegovo koncentracijo, kar je z

vidika pozitivnih učinkov urata na kost ugodno (29). V študiji na dvojčicah so Markovey in sodelavci ugotovili, da je višja stopnja spremembe v serumskem uratu povezana z nižjo stopnjo upada MKG. Nivo serumskega urata je bil pozitivno povezan s stopnjo sprememb MKG v daljšem časovnem obdobju, kjer so bile bolnice z višjimi nivoji urata relativno zaščitene na ledvenem delu hrbtenice, podlakti in na celotnem telesu, zaščitni učinek urata je bil nekoliko slabši za kolk. Izguba kosti je bila pri bolnicah z višjimi nivoji urata manjša kot pri bolnicah z nižjimi nivoji (41). Skupina bolnic v tej študiji ni popolnoma primerljiva z našo skupino bolnic, ker so bile bolnice s stanji, boleznimi in zdravili, ki lahko vplivajo na kostni metabolizem izključene iz te študije, vendar rezultati te študije nakazujejo podoben trend. Podobno povezavo med MKG in koncentracijo serumskega urata bi v naši skupini bolnic pričakovali tudi za preostali dve meritveni mesti, torej za ledveno hrbtenico in celotni kolk, ki pa se v naših modelih nista pokazala kot signifikantna morda zato, ker se mesta z vidika sestave kosti med seboj razlikujejo. Študij, ki bi preučevale vpliv serumskega urata na porast MKG po terapiji s TPTD na pomenopavznih ženskah zaenkrat še ni, tako da ima naša študija na tem področju primat.

Pozitiven vpliv serumske koncentracije označevalca kostne gradnje P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD na MKG ledvene hrbtenice je pričakovan. Serumsko koncentracijo P1NP smo v modele vključili zaradi povezave s kostno presnovo, saj se med drugim uporablja za spremljanje uspešnosti terapije s TPTD. Serumsko koncentracija P1NP odseva trenutno stanje tvorbe kosti. Višja vrednost označevalca P1NP kaže na povečano kostno gradnjo, ker P1NP nastaja pri sintezi kolagena, ki je sestavni del kostnega matriksa (42). Tekom zdravljenja s TPTD je spodbujena gradnja kosti, pri čemer se tvori nov kostni matriks, ki predstavlja temelj za sekundarno mineralizacijo, do katere pride med zdravljenjem z antiresorptivi, ki sledijo TPTD. Glede na to, da je v našem primeru na ledveni hrbtenici med zdravljenjem s TPTD prišlo do največjega porasta, lahko pričakujemo, da bo koncentracija P1NP, ki sovpada z novo tvorjenim matriksom, povezana s porastom MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD (40). Podobno pozitivno povezavo med koncentracijo serumskega P1NP in spremembo MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD bi pričakovali tudi za vrat stegenice in celotni kolk. Zaradi manjšega porasta MKG že med zdravljenjem s TPTD in drugačne sestave kosti kolka serumsko koncentracija označevalca P1NP na vratu stegenice in celotnem kolku morda zato ni signifikantno povezana s spremembo MKG na teh dveh mestih.

Porast MKG med zdravljenjem s TPTD na pripadajočih mestih se je pokazal kot signifikanten negativni napovednik spremembe MKG na vratu stegenice in na celotnem kolku v prvem letu po končani terapiji s TPTD. Razlog za takšno povezavo je pojav regresije proti povprečju, kjer so bolnice z velikim porastom MKG med zdravljenjem s TPTD imele kasneje porast MKG v letu po zaključku zdravljenja s TPTD manjši in bližji povprečju, kar je pričakovano. Signifikantno povezavo med spremembo MKG med zdravljenjem s TPTD in spremembo MKG po TPTD bi pričakovali tudi na ledveni hrbtenici. Razlog, da se ta povezava ni izkazala kot statistično značilna je morda v drugačni sestavi kosti v primerjavi s kolkom, ker ima ledvena hrbtenica večji delež trabekularne kosti kot kortikalne (43).

Tudi v multiregresijskih modelih se je antiresorptivna terapija, ki so jo bolnice prejemale v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD pričakovano izkazala za signifikantni napovednik porasta MKG ledvene hrbtenice. Signifikantno povezavo bi pričakovali tudi na vratu stegenice, vendar zaradi vpliva drugih dejavnikov, vključenih v model ta povezava ni bila signifikantna.

Ostali parametri, vključeni v model, niso bili signifikantni napovedni dejavniki za našo skupino bolnic. Izkazalo se je, da tip OP na nobenem izmed merjenih mest ni signifikantno napovedal porasta MKG. Po izpostavitvi GK sledi hitra izguba MKG. Zaradi delovanja GK na OK in OB, je pri GIOP prizadeta arhitektura trabekularne kosti. Te spremembe se velikokrat ne kažejo kot zmanjšanje MKG, ker gre za spremembe v povezavah in številu trabekul, kar pa se lahko ovrednoti samo z invazivnimi metodami (44, 45). Slednje je morda razlog, da med skupinama na ravni porasta MKG ni razlik, kljub temu da na ravni kvalitete kosti med skupinama razlike morda so, le da se ne kažejo v spremembi MKG in posledično na podlagi tega parametra ne moremo napovedati porasta MKG po zdravljenju s TPTD (44).

Analizirali smo tudi vpliv starosti bolnic ob koncu zdravljenja s TPTD. Znano je da MKG s starostjo pada in bi lahko bila faktor vpliva na porast MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD (46). Preučevana skupina bolnic je zajemala širok razpon starosti 51 do 89 let in bi s tega stališča pričakovali vpliv starosti na spremembe MKG. Kljub temu pa se starost ni izkazala kot možen napovednik, ne kot samostojen dejavnik v univariatni regresiji, ne v multiregresijskih modelih za nobeno izmed treh merjenih mest. Razlog je morda v podobni terapiji, ki so jo bolnice prejemale (najprej terapija s TPTD in nato eno leto

antiresorptivov) kar je zakrilo vpliv starosti. Študij, ki bi obravnavale to vprašanje s podobno skupino kot je naša trenutno ni zato naših rezultatov nismo mogli primerjati.

Višja MKG ob koncu terapije s TPTD je zaželeno, saj je povezana z nižjim tveganjem za zlome in kaže na učinkovitost zdravljenja, zato je bila s tega stališča zanimiv potencialni napovedni dejavnik porasta MKG. Zgolj za vrat stegenice se je absolutna vrednost MKG ob koncu zdravljenja s TPTD izkazala kot signifikantni samostojni negativni napovednik v univariatni regresiji, ne pa tudi v sklopu multiregresijskega modela, verjetno zaradi vpliva drugih faktorjev vključenih v model. Ta parameter smo vključili v modele, ker predstavlja izhodiščno stanje na ravni kosti ob začetku zdravljenja s TPTD. Na vseh treh mestih bi sicer pričakovali, da ob višji bazalni MKG sledi višji porast v prvem letu po zaključeni terapiji s TPTD. Višja MKG ob koncu zdravljenja s TPTD kaže na več tvorjene nove kosti, ki je na voljo za sekundarno mineralizacijo, do katere pride med zdravljenjem z antiresorptivi (40).

Serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D so povezane s kostno presnovo, poleg tega ga je velika večina (97,1 %) bolnic prejela sočasno ob terapiji z antiresorptivi, zato smo ga izbrali kot možnega napovednika sprememb MKG na vseh treh merjenih mestih. V naši analizi se serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ni izkazala kot signifikantna za napovedovanje sprememb MKG za nobeno merjeno mesto. Zaradi tesne povezave vitamina D s kostno presnovo bi pričakovali vpliv višje serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD, na posledični večji porast MKG na vseh treh mestih. Joo Chon in sodelavci so v študiji na pomenopavznih Korejkah preučevali učinek vitamina D in jemanja kalcija na MKG. Ugotovili so, da sta oba signifikantna dejavnika vpliva na MKG vratu stegenice in MKG ledvene hrbtenice pri pomenopavznih ženskah in da so nezadostne serumske koncentracije vitamina D, povezane z nižjo MKG na vratu stegenice in na ledveni hrbtenici (47). V naši študiji tega sicer nismo uspeli dokazati, vendar se je potrebno zavedati, da težko primerjamo skupino bolnic v tej študiji z našimi bolnicami, ker gre za bolnice z drugačnim ozadjem, ki niso bile izpostavljene takšni terapiji kot bolnice v naši študiji. Poleg tega povprečna vrednost za našo skupino 170 bolnic kaže na splošno prenizko serumsko koncentracijo 25-hidroksi vitamina D (59,5 nmol/L) z razponom vrednosti od 20,3-118,0 nmol/L, kar je prikazano v prilogi 8 in je pod priporočeno serumsko koncentracijo 75 nmol/L (48). Kot je prikazano v prilogi 9 je 92,4 % bolnic vitamin D prejelo že med zdravljenjem s TPTD in tudi nadaljevalo z jemanjem po njem (97,1 %), zato bi pričakovali, da bo večina bolnic imela koncentracijo serumskega

vitamina D nad priporočeno. Vse to morda kaže na vprašljivo adherenco s strani bolnic, saj je zgolj 25 bolnic od 157 s podatkom o serumski koncentraciji 25-hidroksi vitamina D, imelo vrednosti tega parametra nad priporočeno vrednostjo 75 nmol/L (48), kot je razvidno iz priloge 10. Ob nezadostni koncentraciji serumskega 25-hidroksi vitamina D ne moremo pričakovati njegovega optimalnega delovanja na kost. S tega vidika je za našo skupino bolnic nekako pričakovano, da serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ni signifikantna pri napovedovanju porasta MKG na vseh treh mestih. Optimalna zapolnjenost vitamina D je tudi nujna za dober odziv na antiresorptive tako v smislu vpliva na MKG kot v njihovi protizlomni učinkovitosti (49).

Glede na rezultate multiple regresije ugotavljamo, da se meritvena mesta med seboj razlikujejo glede na dejavnike, ki vplivajo na spremembo MKG, kar je pričakovano, saj drugače ne bi bilo smotno meritev MKG opravljati na različnih mestih. Študij, ki bi bile podobni naši je zelo malo in so izvedene na manjših vzorcih in na predhodno izbranih populacijah s strogimi vključitvenimi kriteriji, kar daje pomen našim ugotovitvam, še posebej ker gre za bolnike v resničnem kliničnem okolju (24, 39).

4.3 Zlomi v prvem letu po zaključku zdravljenja s teriparatidom

Osteoporozni zlom je hud zaplet, ki lahko močno poslabša kvaliteto življenja bolnikom z OP, v nekaterih primerih so posledice zloma lahko tudi smrtne. S tega vidika je pomembno, da se OP diagnosticira in prične zdraviti še pred nastopom zloma. To lahko dosežemo z merjenjem MKG, v primeru, da je do zloma že prišlo, pa je pomembno učinkovito preprečevanje novih zlomov. Zato smo tudi za našo skupino bolnic opredelili nove zlome in ocenili njihovo incidenco v prvem letu po koncu terapije s TPTD. Hkrati smo tudi primerjali učinkovitost BF in DMAB v preprečevanju novih zlomov.

V statistično analizo smo iz celotne skupine 255 bolnic na podlagi kriterijev izbrali 130 bolnic, ki smo jih vključili v analizo incidence novih zlomov. Vključene bolnice niso smele predčasno zaključiti zdravljenja s TPTD in na voljo je moral biti podatek o zlomih v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD (zloma ni bilo/ zgodil se je nov zlom). Preiskovana skupina bolnic se je v tem dodatnem letu v glavnem zdravila z enim izmed BF ali z DMAB. Štiri bolnice so prejemale stroncijev ranelat, dve bolnici nista prejemali aktivne terapije in ena bolnica ni imela podatka o zdravlilu.

Priloga 11 prikazuje osnovne lastnosti 130 bolnic vključenih v analizo incidence novih zlomov. Obravnavana skupina bolnic je glede na osnovne značilnosti podobna celotni skupini bolnic, ki so se zdravile s TPTD predstavljeni v preglednici II. Primerjava med skupinama je predstavljena v prilogi 12. Skupini se nista signifikantno razlikovali v osnovnih značilnosti razen v trajanju zdravljenja s TPTD ($p < 0,001$), ker smo v skupino 130 bolnic v analizi zlomov vključili le bolnice, ki niso predčasno zaključile zdravljenja s TPTD. V tej skupini bolnic jih je 69 po končani terapiji s TPTD prejelo enega izmed BF, 54 bolnic pa je prejelo DMAB. Nekoliko manjše število bolnic, ki so prejele DMAB v primerjavi z BF je posledica tega, da je DMAB prišel v klinično uporabo v Sloveniji kasneje kot BF (20). Skoraj vse bolnice so po zaključku zdravljenja s TPTD prejele tudi dodatke vitamina D (97,7 %).

Po enoletnem spremljanju bolnic po zaključeni dvoletni terapiji s TPTD smo ocenili incidenco zlomov, ki so se v tem letu na novo pojavili. Posamezne lokacije zlomov in število prizadetih bolnic so prikazane v prilogi 13. Na novo je zlom v tem letu doživel 15 bolnic, pri čemer jih je 14 doživel zlom na enem mestu, ena bolnica pa na treh različnih mestih. Skupno se je v skupini zgodilo 17 zlomov. Incidenca novih zlomov v tej skupini je bila 11,5 %, kar pomeni, da kljub učinkoviti terapiji lahko še vedno pride do osteoporoznih zlomov, saj nobena antiosteoporozna terapija popolnoma ne prepreči zlomov (2). Bolnice v naši študiji so imele že glede na osnovne lastnosti (huda OP, pomenopavzni status, zgodovina osteoporoznih zlomov, nizke vrednosti MKG in sočasna kronična obolenja) visoko tveganje za zlome.

Dodatno smo naredili še pregled mest zlomov, ki so se zgodili pred prejetjem TPTD in mest zlomov, ki so se na novo pojavili v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD, kar prikazuje priloga 14. Devet (60 %) bolnic je nov zlom doživel na mestu, kjer je bil zlom že prisoten v preteklosti, pred zdravljenjem s TPTD. Predhodni zlomi so namreč dejavnik tveganja za ponovne zlome (4). S tem pa lahko razložimo pojav nekaterih zlomov v obdobju po zaključenem zdravljenju s TPTD.

Naredili smo tudi podrobnejšo primerjavo bolnic, ki so po TPTD doživele nove zlome z bolnicami brez novih zlomov. Na ta način smo preverili, če se skupini v kakšnem izmed osnovnih parametrov signifikantno razlikujeta, kar bi lahko pojasnilo, zakaj so nekatere bolnice doživele nove zlome. Rezultati primerjave so predstavljeni v prilogi 15.

Skupini se v osnovnih značilnostih nista signifikantno razlikovali. Podobni sta si bili v starosti ($p = 0,249$), indeksu telesne mase ($p = 0,954$), starosti ob nastopu menopavze ($p = 0,366$), trajanju menopavze ($p = 0,092$) in tipu OP ($p = 0,881$). Skupini sta bili primerljivi v številu vretenčnih ($p = 0,615$) in nevretenčnih zlomov ($p = 0,168$) in zlomov kolka ($p = 0,381$) pred zdravljenjem s TPTD. Podobno je bilo tudi število zlomov pred TPTD ($p = 0,125$), trajanje zdravljenja s TPTD ($p = 0,392$), terapija OP v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD ($p = 0,745$) in prejemanje vitamina D ($p = 1,000$). Tudi v spremembi MKG v letu po zaključku zdravljenja s TPTD med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik na posameznih mestih ($p = 0,498$ ledvena hrbtenica, $p = 0,822$ celotni kolk in $p = 0,561$ vrat stegenice). Sprememba MKG po TPTD je bila v obeh skupinah pozitivna in kaže na učinkovitost nadaljevalne antiresorptivne terapije v obeh skupinah bolnic.

Incidenca novih zlomov je bila v obravnavani skupini bolnic višja kot pri bolnikih v drugih študijah. V podobno zasnovani študiji so Ebina in sodelavci prav tako še eno leto po zaključeni terapiji s TPTD spremljali bolnike, ki so prejeli BF ali DMAB in na koncu ocenili incidenco novih zlomov. Z razliko od naše skupine, so se v tej študiji, v celotni skupini zgodili novi zlomi pri 2,8 % bolnikov na terapiji z BF in pri 4,8 % bolnikov na terapiji z DMAB, pri čemer je šlo zgolj za vretenčne zlome (39). Tudi v naši študiji je bila incidenca vretenčnih zlomov nizka, saj sta jih doživeli le dve bolnici in je frekvenca v tem primeru podobna kot v omenjeni študiji. Skupina, preučevana v tej študiji, sicer ni povsem primerljiva z našo, ker je vključevala tudi moške in je bila izvedena na Japonskem, tako da so bolniki drugačni od naših. Poleg tega je bilo v naši študiji vključenih več bolnikov. V evropski študiji so Fahrleitner-Pammer in sodelavci, spremljali postmenopavzne bolnice z OP ($N = 1649$), ki so se 18 mesecev zdravile s TPTD. Bolnice so nato spremljali še dodatnih 18 mesecev med nadaljevalno terapijo po TPTD (večinoma so bolnice prejemale BF). V tej študiji so poročali o številu bolnic z več kot enim zlomom po zdravljenju s TPTD. V 18 mesecih po TPTD je v prvem polletju zlom doživelo 2,7 %, drugem 1,6 % in v tretjem 1,3 % bolnic. Incidenca zlomov so bile tudi tu precej nižje kot v naši skupini. V tej študiji so bolnice v povprečju doživele 2,9 zloma pred TPTD, vendar ni podatka ali so se novi zlomi pojavili na mestih, kjer so predhodno bolniki že imeli zlome (50).

Velik delež novih zlomov v naši skupni predstavljajo nevretenčni zlomi (13 bolnic), predvsem so v ospredju zlomi reber (5 bolnic) in drugi nevretenčni zlomi kot so zlomi zapestja in gležnjev (5 bolnic), kar kaže na slabši učinek antiresorptivne terapije na to vrsto

zlomov. Obstaja tudi možnost, da vsi zlomi niso bili zaznani v sklopu obravnave in pregledov bolnic, tu gre predvsem za morfometrične vretenčne zlome, ki se jih lahko ob pregledu bolnikov spregleda in je morda tudi to razlog za majhno število novih vretenčnih zlomov v primerjavi z nevretenčnimi.

4.3.1 Zlomi v skupini bolnic zdravljenih z bisfosfonati ali denosumabom

V nadaljevanju smo primerjali pojavnosti zlomov med skupino bolnic, ki se je eno leto zdravila z enim izmed BF (alendronat, risedronat, ibandronat in zoledronska kislina) in skupino bolnic, ki se je eno leto zdravila z DMAB. V primerjavo smo vključili 123 bolnic po izključitvi dveh bolnic brez terapije po TPTD, štirih bolnic, ki so prejemale stroncijev ranelat in ene bolnice, ki ni imela podatka o zdravlilu. V primerjavo je bilo na koncu vključenih 54 bolnic, ki so prejemale DMAB in 69 bolnic, ki so prejemale enega izmed BF. Osnovne značilnosti skupin bolnic so predstavljene v preglednici VI.

Preglednica VI: Primerjava bolnic, ki so prejemale bisfosfonate z bolnicami, ki so prejemale denosumab v analizi zlomov.

Primerjava skupin bolnic v osnovnih značilnostih *					
	Bolnice zdravljene z BF (N=69)		Bolnice zdravljene z DMAB (N=54)		p vrednost
		N		N	
Starost (leta)	74,0 (11,0)	69	74,3 ± 7,0	54	0,331
ITM (kg/m ²)	25,78 (6,32)	69	25,71 (6,76)	54	0,957
Nastop menopavze (leta)	49,0 (7,0)	69	48,7 ± 4,3	54	0,682
Trajanje menopavze (leta)	22,2 ± 8,3	69	23,6 ± 8,3	54	0,343
Tip OP					
POP	57 (82,6 %)	69	48 (88,9 %)	54	0,328
GIOP	12 (17,4 %)		6 (11,1 %)		
Osteoporozni zlomi, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD					
Vretenčni zlom	62 (89,9 %)	69	52 (96,3 %)	54	0,296
Zlom kolka	11 (15,9 %)	69	4 (7,4 %)	54	0,151
Nevretenčni zlom	26 (37,7 %)	69	30 (55,6 %)	54	0,048
Število osteoporoznih zlomov, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD					
En zlom	9 (13,0 %)	69	8 (14,8 %)	54	0,778
Dva ali več zlomov	60 (87,0 %)		46 (85,2 %)		
Zdravljenje s TPTD					
Čas zdravljenja s TPTD	23,7 ± 1,1	69	23,9 ± 0,1	54	0,034
Terapija OP v enem letu po zaključku s TPTD					
Dodatno prejemanje vit. D	68 (98,6 %)	69	52 (96,3 %)	54	0,581

Sprememba MKG v enem letu po koncu zdravljenja s TPTD (g/cm²) **					
Ledvena hrbtenica	2,08 ± 43,9	50	32,9 ± 45,2	41	0,002
Celotni kolk	5,64 ± 30,1	56	16,0 ± 28,3	51	0,069
Vrat stegenice	0,00 (38,0)	56	14,5 (52,5)	50	0,010

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnih stolpcih (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

** Spremembe MKG v enem letu po koncu zdravljenja s TPTD so izračunane kot razlika med končno in začetno vrednostjo MKG, pomnožena s faktorjem 1000 zaradi boljše preglednosti.

Skupini se v večini osnovnih značilnostih, predstavljenih v preglednici VI, nista statistično značilno razlikovali. Razlike med skupinama smo ugotovili v številu bolnic, ki so doživele nevretenčne zlome pred zdravljenjem s TPTD ($p = 0,048$). Bolnice zdravljene z DMAB so imele signifikantno več nevretenčnih zlomov pred zdravljenjem s TPTD (55,6 %) kot bolnice, ki so prejemale BF (37,7 %). Skupini sta se razlikovali tudi v trajanju terapije s TPTD ($p = 0,034$), pri čemer se je skupina, ki je prejemale BF zdravila s TPTD nekoliko krajši čas, saj je zdravljenje s TPTD omejeno na 18 do 24 mesecev (40). Signifikantne razlike smo ugotovili še pri spremembi MKG na vratu stegenice ($p = 0,010$) in na ledveni hrbtenici ($p = 0,002$) v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD, kjer so imele bolnice, ki so prejemale DMAB signifikantno višje poraste MKG v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale BF, kar je pričakovano.

V skupini bolnic, ki so prejemale BF je 9 bolnic utrpelo nov osteoporozni zlom, medtem ko je v skupini bolnic, ki so prejemale DMAB, nov zlom doživelo 6 bolnic. Mesta novih zlomov s števili prizadetih bolnic prikazuje priloga 16. V skupini bolnic, zdravljenih z BF, so bolnice z zlomi predstavljale 13,0 % skupine, v skupini bolnic, zdravljenih z DMAB, pa 11,1 %. Incidenca zlomov se ni statistično značilno razlikovala glede na vrsto antiresoptiva, ki so ga bolnice prejemale po TPTD ($p = 0,901$), zato v smislu preprečevanja novih zlomov ne moremo z gotovostjo oceniti, kateri antiresorptiv je boljša nadaljevalna

terapija. Poleg tega je bil naš vzorec bolnic majhen zato ta ugotovitev velja le za obravnavano skupino bolnic.

Do podobnih rezultatov so prišli tudi v podobno zasnovani študiji Ebina in sodelavci, kjer so se novi zlomi pojavili pri bolnikih, ki so prejeli BF (alendronat, minodronat ali risedronat) v 2,8 % primerov in pri bolnikih, ki so prejeli DMAB v 4,8 % primerov in tako ni bilo signifikantne razlike v incidenci zlomov med skupinama (39). Kljub temu je bila frekvenca zlomov še vedno nižja kot v našem primeru. Razlika v deležu novih zlomov med omenjeno študijo in našimi ugotovitvami je morda tudi zaradi razlik v številu preučevanih bolnic, saj je bilo v naši skupini bolnic 130, v omenjeni študiji pa je bilo bolnikov zgolj 78. Pričakovali bi, da bo manjša incidenca novih zlomov v skupini bolnic, ki so prejemale DMAB, ker je bila terapija z DMAB v naši študiji tudi povezana z višjimi porasti MKG na ledveni hrbtenici in vratu stegenice. Po drugi strani pa so bili novi zlomi v naši skupini bolnic večinoma nevretenčni, kjer je učinek zdravljenja slabši (51, 52).

Pomanjkljivost naše retrospektivne raziskave je precejšnje število manjkajočih podatkov, kar je ponekod zelo zmanjšalo število bolnikov, ki smo jih lahko statistično analizirali. Manjkajoči podatki so morda tudi razlog, da v statističnih modelih nismo uspeli najti povezave med nekaterimi spremenljivkami. Vse to predstavlja splošne slabosti retrospektivnih raziskav, kakršna je naša, kjer ni neposrednega nadzora nad podatki. Po drugi strani naša raziskava prikazuje resnično klinično okolje, kjer so bolniki z različnim ozadjem, sočasnimi boleznimi in na splošno heterogeni, kar po eni strani predstavlja dodatne dejavnike, ki lahko vplivajo na končen rezultat, vendar je takšna raziskava bližje resničnemu stanju. Izbiranja bolnikov, ki bi si bili čim bolj podobni in bi na ta način zmanjšali vpliv drugih dejavnikov si v naši raziskavi nismo mogli privoščiti, saj je bilo celotno število bolnic, ki se zdravijo s TPTD premajhno. Deloma smo z vključitvenimi kriteriji zmanjšali vpliv manjkajočih podatkov in poenotili bolnice.

OP danes predstavlja velik zdravstveni problem predvsem zaradi podaljševanja življenjske dobe. Osteoporozni zlom predstavlja za bolnika veliko breme, zato je pomembna zgodnja diagnoza in preventiva pred zlomi (3). Ta magistrska naloga je zaenkrat prvi pregled stanja bolnic, ki so se zdravile s TPTD v Sloveniji. Za obdobje zdravljenja OP po TPTD še ni veliko študij, kar daje dodaten pomen naši raziskavi in ugotovitvam. Baza podatkov bolnikov, narejena v okviru te magistrske naloge, bo v prihodnosti služila kot vir podatkov

tudi za druge študije. V času pisanja te magistrske naloge sta bila objavljena že dva postra na podlagi teh podatkov (53, 54). Rezultati pričujoče magistrske naloge z vidika bolnikov pomenijo, da je nadaljevalna terapija z antiresorptivi po TPTD učinkovita pri zviševanju MKG, a še vedno popolnoma ne prepreči novih osteoporoznih zlomov. Ugotovili smo tudi, da na tem področju obstaja velika potreba po podobnih raziskavah, ki bi razsvetlile to področje in na ta način omogočile, da se bolnikom ponudi najbolj optimalno nadaljevalno terapijo po TPTD.

5 SKLEP

Antiresorptivna terapija v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD učinkovito zviša MKG vratu stegenice za 2,08 %, MKG ledvene hrbtenice za 1,72 % in MKG celotnega kolka za 1,88 %. Zdravljenje z DMAB povzroči višje poraste MKG na vratu stegenice in na ledveni hrbtenici v primerjavi z zdravljenjem z BF.

Koncentracija serumskega urata ob koncu zdravljenja s TPTD in sprememba MKG na vratu stegenice med zdravljenjem s TPTD sta se izkazala za signifikantna napovednika sprememb MKG na vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

Serumska koncentracija P1NP ob koncu zdravljenja s TPTD in antiresorptivna terapija, ki je sledila TPTD sta se izkazala za signifikantna napovednika sprememb MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

Sprememba MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD se je izkazala za signifikantni napovednik sprememb MKG celotnega kolka v letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

V izbrani skupini 130 bolnic, ki so zaključile zdravljenje s TPTD, smo ugotovili 11,5 % incidenco zlomov, ki so se na novo pojavili v letu po zaključku zdravljenja s TPTD. Incidenca novih zlomov se ni statistično značilno razlikovala med bolnicami, ki so eno leto po terapiji s TPTD prejemale BF in bolnicami, ki so prejemale DMAB.

Rezultati naše študije v praksi pomenijo, da je antiresorptivna terapija po zaključku zdravljenja s TPTD učinkovita v zviševanju MKG, pri čemer terapija z DMAB pripelje do večjih porastov MKG kot terapija z BF. Dodatno smo ugotovili, da antiresorptivna terapija po TPTD popolnoma ne prepreči novih zlomov in da v tem kontekstu ni razlik med zdravljenjem z DMAB in BF.

6 VIRI IN LITERATURA

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23-57.
2. Preželj J, Kocjan T Osteoporoza. V: Košnik M, et al. *Interna medicina* - 4. izdaja. 2015: 1-17.
3. Mencej Bedrač S, Ostanek B, Mlakar V et al. Sodobni pogled na nastanek osteoporoze. *Farmacevtski vestnik* 2012; 63(št. 5-6): 269-278
4. Pfeilschifter J, Baum E, Braun J et al. DVO Guideline 2009 for Prevention, Diagnosis and Therapy of Osteoporosis in Adults *Osteologie* 2011; 20: 55-74.
5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359-81.
6. Bodenner D, Redman C, Riggs A Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007; 2(4): 499-507.
7. Preželj J Motnje presnove kalcija in kostne bolezni. V: Košnik M, Mrevlje F, et al. *Interna medicina. Slovensko medicinsko društvo* 2011: 973-981.
8. Lane NE Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2 Suppl): S3-11.
9. Ralston SH Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2460-6.
10. Boivin G, Farlay D, Bala Y et al. Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue. *Osteoporosis International* 2009; 20(6): 1023-1026.
11. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther* 2015; 37(8): 1837-50.
12. Xiong J, O'Brien CA Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27(3): 499-505.
13. Emkey GR, Epstein S Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28(6): 911-935.
14. Mencej Bedrač S, Zupan J, Kocjan T et al. Zdravljenje osteoporoze danes in jutri. *Farmacevtski vestnik* 2012; 63(št. 5-6): 279-289.

15. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze - Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. Zdravniški vestnik 2013 2013; (82): 207-217.
16. Briot K DXA parameters: beyond bone mineral density. Joint Bone Spine 2013; 80(3): 265-9.
17. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM et al. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Clin Med (Lond) 2015; 15 Suppl 6: s92-6.
18. Berg C, Neumeyer K, Kirkpatrick P Teriparatide. Nat Rev Drug Discov 2003; 2(4): 257-258.
19. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(8): 2915-21.
20. Centralna Baza zdravil. Prolia. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2DB91EA07A1FD5EAC12579EC00200145?opendocument>. Dostop: 28-05-2017.
21. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005; 26(5): 688-703.
22. Sikin A, Batur P Profile of teriparatide in the management of postmenopausal osteoporosis. Int J Womens Health 2010; 2: 37-44.
23. Ryan PJ Zoledronate after teriparatide in postmenopausal osteoporosis. Bone 44: S439-S440.
24. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386(9999): 1147-55.
25. Elraiyah T, Ahmed AH, Wang Z et al. Predictors of teriparatide treatment failure in patients with low bone mass. Bone Reports 2016; 4: 17-22.
26. Krege JH, Lane NE, Harris JM et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. Osteoporosis International 2014; 25(9): 2159-2171.
27. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early Changes in Biochemical Markers of Bone Formation Predict BMD Response to Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 2005; 20(6): 962-970.
28. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int 2013; 24(12): 2961-70.

29. Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International* 2007; 18(1): 59-68.
30. Univerzitetni klinični center Ljubljana. O kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. http://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddjelki/inter_na_klinika/ko_za_endokrinologijo_diabetes_in_presnovne_bolezni/o_nas. Dostop 21-03-2017.
31. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M et al. Menopause. *Nature Reviews Disease Primers* 2015; 1: 15004.
32. WHO BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Dostop: 19-02-2017.
33. Briot K, Roux C Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015; 1(1).
34. Payer J, Brazdilova K, Jackuliak P Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: prevalence, and emerging treatment options. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 49-59.
35. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA et al. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 937-48.
36. Han SL, Wan SL Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2012; 66(2): 199-209.
37. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 962-70.
38. Ettinger B, Martin SJ, Crans G et al. Differential Effects of Teriparatide on BMD After Treatment With Raloxifene or Alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19(5): 745-751.
39. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2017; 35(1): 91-98.
40. Bilezikian JP, Rubin MR Combination/sequential therapies for anabolic and antiresorptive skeletal agents for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(1): 5-13.
41. Makovey J, Macara M, Chen JS et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. *Bone* 2013; 52(1): 400-6.

42. Krege JH, Lane NE, Harris JM et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(9): 2159-71.
43. Berger C, Langsetmo L, Joseph L et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *Cmaj* 2008; 178(13): 1660-8.
44. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18(10): 1319-28.
45. Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102(8): 1627-33.
46. MacLaughlin EJ, Sleeper RB, McNatty D et al. Management of Age-Related Osteoporosis and Prevention of Associated Fractures. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(3): 281-95.
47. Chon SJ, Koh YK, Heo JY et al. Effects of vitamin D deficiency and daily calcium intake on bone mineral density and osteoporosis in Korean postmenopausal woman. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(1): 53-62.
48. Klinika za nuklearno medicino UKCL, Oddelek za klinično radiokemijo. Orientacijski referenčni intervali. http://www2.kclj.si/nuklearna/Radiofarmacija/RK-SEZ-07_SEZNAM%20REFERENCNIH%20VREDNOSTI%20ver28.pdf. Dostop: 28-03-2017.
49. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis International* 2009; 20(2): 239-244.
50. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2011; 22(10): 2709-19.
51. Delmas PD Different effects of antiresorptive therapies on vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 30(1): 14-17.
52. Montagnani A Bone anabolics in osteoporosis: Actuality and perspectives. *World J Orthop* 2014; 5(3): 247-54.
53. Kocjan T, Sabati Rajic A, Jensterle Sever M et al. The effect of denosumab or bisphosphonates in women with severe postmenopausal osteoporosis after completion of teriparatide treatment. *Endocrine Abstracts* 2017; 49 OC10.4.
54. Kocjan T, Vidmar G, Sabati Rajic A et al. Association of changes in serum urate level and bone mineral density during treatment with teriparatide: a retrospective observational study. *Endocrine Abstracts* 2017; 49 GP36.

PRILOGE

Priloga 1: Delež bolnic, ki je prejemal BF pred terapijo s TPTD v skupini 255 bolnic.

N=255	Da	Ne
Bolnice prejemale BF pred TPTD	175 (68,6 %)	80 (31,4 %)

Priloga 2: Primerjava skupine bolnic, ki je prejela BF ali DMAB prvo leto po zaključku zdravljenja s TPTD s celotno skupino bolnic.

Primerjava skupin v osnovnih značilnostih *					
	Celotna skupina bolnic (N= 255)		Skupina bolnic, ki je prejemale BF ali DMAB (N= 170)		p vrednost
		N		N	
Starost (leta)	73,1 ± 8,0	255	73,4 ± 7,7	170	0,747
Indeks telesne mase (kg/m ²)	25,75 (6,46)	180	25,75 (6,33)	164	0,911
Nastop menopavze (leta)	49,0 (6,0)	255	49,0 (7,0)	170	0,660
Trajanje menopavze (leta)	24,8 ± 9,0	255	25,3 ± 9,0	170	0,618
Tip OP					
POP	199 (78,0 %)	255	140 (82,4 %)	170	0,278
GIOP	56 (22,0 %)		30 (17,6 %)		
Zdravljenje s TPTD					
Trajanje zdravljenja s TPTD (meseči)	22,5 ± 4,6	187	22,9 ± 3,9	170	0,467
Število bolnic, ki so prekinile zdravljenje s TPTD	20 (7,8 %)	188	15 (8,8 %)	170	0,564

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnih stolpcih (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

Priloga 3: Primerjava sprememb MKG med tremi merjenimi mesti med zdravljenjem s TPTD.

Rezultati testa ANOVA		
Primerjano meritveno mesto		<i>p</i> vrednost
Sprememba MKG vratu stegnenice med zdravljenjem s TPTD	Sprememba MKG ledvene hrbtenice med zdravljenjem s TPTD	< 0,001
	Sprememba MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD	0,212
Sprememba MKG ledvene hrbtenice med zdravljenjem s TPTD	Sprememba MKG vratu stegnenice med zdravljenjem s TPTD	< 0,001
	Sprememba MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD	< 0,001
Sprememba MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD	Sprememba MKG vratu stegnenice med zdravljenjem s TPTD	0,212
	Sprememba MKG ledvene hrbtenice med zdravljenjem s TPTD	< 0,001

Priloga 4: Primerjava MKG ob koncu zdravljenja s TPTD z MKG po enem letu od zaključka zdravljenja s TPTD za posamezno merjeno mesto

Vrat stegenice - rezultati parnega t testa				
	Povprečje	Standardna deviacija	N	p vrednost
MKG ob zaključku zdravljenja s TPTD	0,605	0,104	117	0,004
MKG po prvem letu od zaključka zdravljenja s TPTD	0,615	0,103	117	
Ledvena hrbtenica - rezultati Wilcoxonovega testa predznačenih rangov				
	Mediana	Medkvartilni razmik	N	p vrednost
MKG ob zaključku zdravljenja s TPTD	0,785	0,176	101	0,002
MKG po prvem letu od zaključka zdravljenja s TPTD	0,799	0,173	101	
Celotni kolk - rezultati parnega t testa				
	Povprečje	Standardna deviacija	N	p vrednost
MKG ob zaključku zdravljenja s TPTD	0,718	0,115	118	< 0,001
MKG po prvem letu od zaključka zdravljenja s TPTD	0,730	0,115	118	

Priloga 5: Primerjava sprememb MKG med tremi meritvenimi mesti v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

Rezultati testa ANOVA		
Primerjano meritveno mesto		<i>p</i> vrednost
Sprememba MKG vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	Sprememba MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,770
	Sprememba MKG celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,950
Sprememba MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	Sprememba MKG vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,770
	Sprememba MKG celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,917
Sprememba MKG celotnega kolka v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	Sprememba MKG vratu stegenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,950
	Sprememba MKG ledvene hrbtenice v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	0,917

Priloga 6: Primerjava sprememb MKG med zdravljenjem s TPTD s spremembami MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD za posamezno meritveno mesto.

Vrat stegenice - rezultati parnega t testa				
	<i>Povprečje</i>	<i>Standardna deviacija</i>	<i>N</i>	<i>p vrednost</i>
Sprememba MKG med zdravljenjem s TPTD	0,688	46,8	109	0,193
Sprememba MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	9,80	39,0	109	
Ledvena hrbtenica - rezultati parnega t testa				
	<i>Povprečje</i>	<i>Standardna deviacija</i>	<i>N</i>	<i>p vrednost</i>
Sprememba MKG med zdravljenjem s TPTD	38,1	61,8	100	0,003
Sprememba MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	14,6	46,9	100	
Celotni kolk - rezultati parnega t testa				
	<i>Povprečje</i>	<i>Standardna deviacija</i>	<i>N</i>	<i>p vrednost</i>
Sprememba MKG med zdravljenjem s TPTD	- 6,31	37,0	118	< 0,001
Sprememba MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD	12,2	29,7	118	

Priloga 7: Rezultati univariatne regresije za izbrane potencialne napovedne dejavnike sprememb MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

Vrat stegenice				
Napovedni dejavnik	B	β	R²	P vrednost
Tip OP (GIOP in POP)	-0,337	-0,003	0,000	0,974
Starost ob zaključku zdravljenja s TPTD (leta)	0,329	0,062	0,004	0,505
Serumska koncentracija urata ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{mol/L}$)	0,113	0,223	0,050	0,017
MKG vratu stegenice ob zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm^2)	-79,281	-0,213	0,045	0,021
Sprememba MKG vratu stegenice med zdravljenjem s TPTD (g/cm^2)	-0,358	-0,430	0,185	< 0,001
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD (nmol/L)	0,209	0,091	0,008	0,339
Serumska koncentracija P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{g/L}$)	-0,089	-0,161	0,026	0,097

Ledvena hrbtenica				
Napovedni dejavnik	B	β	R²	P vrednost
Tip OP (GIOP in POP)	4,151	0,033	0,001	0,747
Starost ob zaključku zdravljenja s TPTD (leta)	0,825	0,122	0,015	0,224
Serumska koncentracija urata ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{mol/L}$)	0,103	0,177	0,031	0,079
MKG ledvene hrbtenice ob zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm^2)	47,311	0,153	0,023	0,127
Sprememba MKG ledvene hrbtenice med zdravljenjem s TPTD (g/cm^2)	0,038	0,051	0,003	0,618
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD (nmol/L)	-0,154	-0,055	0,003	0,593
Serumska koncentracija P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{g/L}$)	0,123	0,186	0,053	0,073

<i>Celotni kolk</i>				
<i>Napovedni dejavnik</i>	<i>B</i>	<i>β</i>	<i>R²</i>	<i>P vrednost</i>
Tip OP (GIOP in POP)	-7,012	-0,083	0,007	0,370
Starost ob zaključku zdravljenja s TPTD (leta)	0,118	0,029	0,001	0,754
Serumska koncentracija urata ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{mol/L}$)	0,000	0,000	0,000	0,996
MKG celotnega kolka ob zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm^2)	-37,963	-0,148	0,022	0,111
Sprememba MKG celotnega kolka med zdravljenjem s TPTD (g/cm^2)	-0,237	-0,295	0,087	0,001
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD (nmol/L)	0,177	0,101	0,010	0,286
Serumska koncentracija P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD ($\mu\text{g/L}$)	-0,031	-0,076	0,006	0,436

Priloga 8: Potencialni napovedni dejavniki sprememb MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD vključeni v multiple regresijske modele.

Potencialni napovedni dejavniki vključeni v multiple regresijske modele *			
			N
Starost (leta)	73,4 ± 7,7		170
Tip OP			
POP	140 (82,4 %)		170
GIOP	30 (17,6 %)		
Terapija OP v prvem letu po zaključku s TPTD			
BF	89 (52,4 %)		170
DMAB	81 (47,6 %)		
	Srednje vrednosti in razpršenost podatkov	Razpon min.-maks.	N
Serumska koncentracija urata ob koncu terapije s TPTD (μmol/L)	338 ± 79	144-572	163
Serumska koncentracija 25-hidroksi vitamina D ob zaključku zdravljenja s TPTD (nmol/L)	59,5 (20,1)	20,3-118,0	157
Serumska koncentracija P1NP ob zaključku zdravljenja s TPTD (μg/L)	83,8 (86,3)	12,4-492,1	144
MKG ob zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm ²)			
Ledvena hrbtenica	0,795 (0,177)		147
Celotni kolk	0,715 ± 0,119		160
Vrat stegenice	0,602 ± 0,109		159
Spremembe MKG med dvoletnim zdravljenjem s TPTD			
	Absolutna sprememba (g/cm ²)**	Relativna sprememba (%)***	N
Ledvena hrbtenica	39,8 ± 66,7	5,66 ± 9,08	145
Celotni kolk	-5,22 ± 35,7	-0,534 ± 5,24	158
Vrat stegenice	4,93 ± 52,5	1,01 ± 8,31	148

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnem stolpcu (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

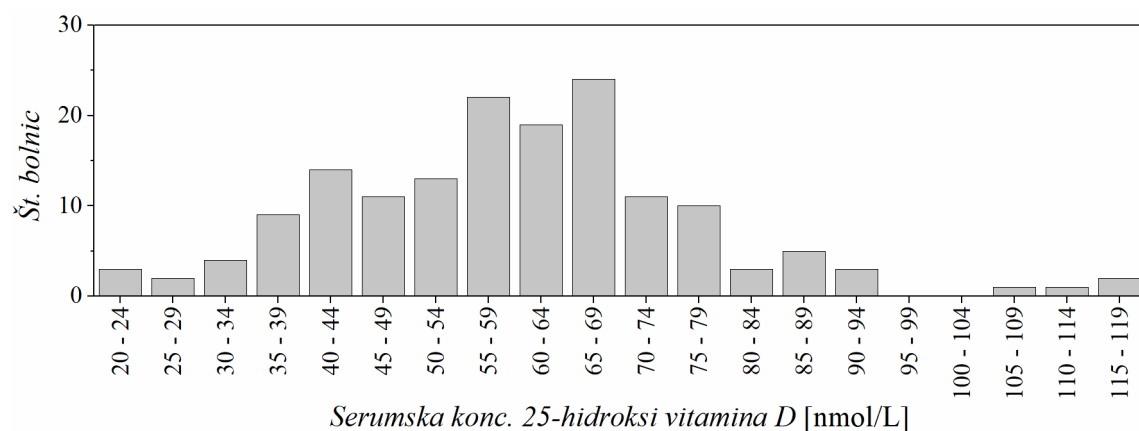
** Absolutna sprememba MKG je izračunana kot razlika med končno in začetno MKG na posameznem mestu in je zaradi preglednosti pomnožena s faktorjem 1000.

*** Relativna sprememba MKG je izračunana kot kvocient razlike (končne in začetne vrednosti MKG) in začetne vrednosti MKG, pomnožen s 100 %.

Priloga 9: Odstotek bolnic, ki je prejemal vitamin D med zdravljenjem s TPTD v skupini 170 bolnic.

N= 170	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
Bolnice prejemale vitamin D	157 (92,4 %)	13 (7,6 %)

Priloga 10: Histogram serumskih koncentracij 25-hidroksi vitamina D [nmol/L] (N = 157).



Priloga 11: Osnovne značilnosti bolnic vključenih v analizo novih zlomov.

Osnovne značilnosti bolnic (N=130) *			
			N
Starost (leta)	74,0 (11,3)		130
ITM (kg/m ²)	25,87 (6,73)		130
Menopavza (leta)	49,0 (7,0)		130
Trajanje menopavze (leta)	22,7 ± 8,3		130
Tip OP			
POP	111 (85,4 %)		130
GIOP	19 (14,6 %)		
Osteoporozni zlomi, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD			
	Da	Ne	
Vretenčni zlom	119 (91,5 %)	11 (8,5 %)	130
Zlom kolka	15 (11,5 %)	115 (88,5 %)	
Nevretenčni zlom	61 (46,9 %)	69 (53,1 %)	
Število osteoporoznih zlomov, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD			
En zlom	19 (14,6 %)		130
Dva ali več zlomov	111 (85,4 %)		
Zdravljenje s TPTD			
Čas zdravljenja s TPTD (mesece)	23,8 ± 0,9		130
Zdravljenje po TPTD			
Brez zdravila	2 (1,5 %)		129
Stroncijev ranelat	4 (3,1 %)		
BF	69 (53,5 %)		
Alendronat	30 (23,3 %)		
Ibandronat	1 (0,8 %)		
Risedronat	15 (11,6 %)		
Zoledronska kislina	23 (17,8 %)		
DMAB	54 (41,9 %)		
Dodatno prejemanje vit. D	127 (97,7 %)		130
Osteoporozni zlomi do katerih je prišlo v prvem letu po zaključku terapije s TPTD			
Vretenčni zlom	2 (1,5 %)		130
Zlom kolka	1 (0,8 %)		
Nevretenčni zlom	13 (10,0 %)		
Spremembe MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD (g/cm ²) **			
Ledvena hrbtenica	22,0 (57,0)		95
Celotni kolk	10,0 (31,8)		112
Vrat stegenice	5,00 (43,0)		111

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnem stolpcu (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

**** Sprememba MKG v prvem letu po koncu zdravljenja s TPTD je izračunana kot razlika med končno in začetno vrednostjo MKG, pomnožena s faktorjem 1000 zaradi boljše preglednosti.**

Priloga 12: Primerjava celotne skupine bolnic (N=255) s skupino bolnic vključenih v analizo novih zlomov (N=130) v osnovnih značilnostih.

Primerjava skupin v osnovnih značilnostih *							
	Celotna skupina bolnic (N=255)		Skupina bolnic v analizi novih zlomov (N= 130)		p vrednost		
		N		N			
Starost (leta)	73,1 ± 8,0	255	73,1 ± 7,7	130	0,998		
Indeks telesne mase (kg/m²)	26,08 ± 4,76	180	26,27 ± 4,88	130	0,861		
Nastop menopavze (leta)	48,3 ± 4,6	255	48,4 ± 4,6	130	0,936		
Trajanje menopavze (leta)	24,8 ± 9,0	255	24,7 ± 8,3	130	0,887		
Tip OP							
POP	199	255	111	130	0,085		
GIOP	56		19				
Zdravljenje s TPTD							
Trajanje zdravljenja s TPTD (mesece)	22,5 ± 4,6	187	23,8 ±0,9	130	< 0,001		
Zlomi pred zdravljenjem s TPTD							
	Da	Ne		Da	Ne		
Vretenčni zlomi	228	27	255	119	11	130	0,508
Zlomi kolka	32	223		15	115		0,775
Nevretenčni zlomi	125	130		61	69		0,697
Število zlomov pred zdravljenjem TPTD							
En zlom	39		255	19		130	0,860
Dva ali več zlomov	216			111			

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnih stolpcih (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

Priloga 13: *Mesta novih zlomov v celotni skupini bolnic vključenih v analizo zlomov.*

<i>Mesto zloma</i>	<i>Število prizadetih bolnic*</i>
Vretenca ledvene hrbtenice	1
Vretenca prsne hrbtenice	2
Kolk	1
Nadlahtnica	1
Rebra	5
Medenica	1
Stegnenica	1
Drugi nevretenčni zlomi	5
<i>Incidenca</i>	11,5 %

** Ena bolnica je doživela zlome na treh mestih, zato je skupno število bolnic, ki so doživele zlom 15.*

Priloga 14: Mesta zlomov pred zdravljenjem s TPTD in po zdravljenju s TPTD pri bolnicah, ki so utrpel nove zlome.

Bolnica	Mesto zlomov pred TPTD	Mesta zlomov po TPTD*
1	Vretenca prsne hrbtenice, rebra, drug nevretenčni zlom	Drug nevretenčni zlom
2	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice, rebra	Rebro
3	Rebra	Rebro
4	Vretenca ledvene hrbtenice, rebra	Rebro
5	Vretenca prsne hrbtenice,	Drug nevretenčni zlom
6	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice, rebro
7	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice	Nadlahtnica
8	Vretenca ledvene hrbtenice, kolk	Drug nevretenčni zlom
9	Kolk, rebro, drugi nevretenčni zlomi	Medenica
10	Vretenca prsne hrbtenice, rebro, drugi nevretenčni zlomi	Drug nevretenčni zlom
11	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice, koželjnica, drug nevretenčni zlom	Kolk
12	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice, stegnenica	Stegnenica
13	Kolk, drugi nevretenčni zlomi	Drug nevretenčni zlom
14	Vretenca ledvene hrbtenice	Vretenca prsne hrbtenice
15	Vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice, rebro	Rebro

* Odebeljena mesta zlomov v stolpcu »Mesta zlomov po TPTD«, so tista kjer se je zlom ponovno pojavil.

Priloga 15: Primerjava bolnic, ki so doživele nove zlome s skupino bolnic brez novih zlomov po zaključku zdravljenja s TPTD v osnovnih lastnostih.

Primerjava skupin v osnovnih značilnostih *					
	Bolnice brez zloma po TPTD (N=115)		Bolnice z zlomom po TPTD (N=15)		p vrednost
		N		N	
Starost (leta)	75,0 (10,0)	115	67,0 (15,0)	15	0,249
Indeks telesne mase (kg/m ²)	25,86 (6,61)	115	26,42 ± 4,72	15	0,954
Nastop menopavze (leta)	49,0 (7,0)	115	49,7 ± 3,4	15	0,366
Trajanje menopavze (leta)	23,1 ± 8,2	115	19,3 ± 8,8	15	0,092
Tip OP					
POP	98 (85,2 %)	115	13 (86,7 %)	15	0,881
GIOP	17 (14,8 %)		2 (13,3 %)		
Osteoporozni zlomi, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD					
Vretenčni zlom	106 (92,2 %)	115	13 (86,7 %)	15	0,615
Zlom kolka	12 (10,4 %)	115	3 (20,0 %)	15	0,381
Nevretenčni zlom	51 (44,3 %)	115	10 (66,7 %)	15	0,168
Število osteoporoznih zlomov, ki so jih bolnice doživele pred zdravljenjem s TPTD					
En zlom	19 (16,5 %)	115	0 (0,0 %)	15	0,125
Dva ali več zlomov	96 (83,5 %)		15 (100,0 %)		
Zdravljenje s TPTD					
Trajanje zdravljenja s TPTD (mesece)	23,8 ± 0,7	115	23,5 ± 1,6	15	0,392
Terapija OP v prvem letu po zaključku s TPTD					
Brez	2 (1,8 %)	114	0 (0,0 %)	15	0,745
Stroncijev ranelat	4 (3,5 %)		0 (0,0 %)		
BF	60 (52,6 %)		9 (60,0 %)		
Alendronat	25 (21,9 %)		5 (33,3 %)		
Ibandronat	1 (0,9 %)		0 (0,0 %)		
Risedronat	14 (12,3 %)		1 (6,7 %)		
Zoledronska kislina	20 (17,5 %)		3 (20,0 %)		
DMAB	48 (42,1 %)		6 (40,0 %)		
Dodatno prejemanje vit. D	112 (97,4 %)	115	15 (100,0 %)	15	1,000
Spremembe MKG v prvem letu po koncu zdravljenja s TPTD (g/cm ²)**					
Ledvena hrbtenica	22,0 (60,0)	83	9,25 ± 41,1	12	0,498
Celotni kolk	10,0 (30,5)	98	0,650 ± 32,2	14	0,822
Vrat stegenice	5,00 (40,5)	97	7,14 ± 36,8	14	0,561

* Nominalne spremenljivke so predstavljene v obliki frekvenc in odstotkov. Intervalne spremenljivke so predstavljene v obliki povprečja in standardne deviacije ali v obliki mediane in medkvartilnega razpona. Mediana (medkvartilni razpon) in povprečje ± standardna deviacija.

Število bolnic, ki ima podatek pri posameznem parametru je zapisano v desnih stolpcih (N) in se razlikuje med parametri zaradi manjkajočih podatkov.

****** Sprememba MKG v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD je izračunana kot razlika med končno in začetno vrednostjo MKG, pomnožena s faktorjem 1000 zaradi boljše preglednosti.

Priloga 16: Mesta novih zlomov v skupini bolnic, ki so se zdravile z BF ali DMAB v prvem letu po zaključku zdravljenja s TPTD.

Mesto zloma	Število bolnic*	
	BF	DMAB
Vretenca ledvene hrbtenice	1	0
Vretenca prsne hrbtenice	2	0
Kolk	1	0
Nadlahtnica	1	0
Rebra	2	3
Medenica	1	0
Stegnenica	1	0
Drugi nevretenčni zlomi	2	3
Incidenca	13,0 %	11,1 %

* Ena bolnica je doživela zlome na treh različnih mestih (vretenca prsne hrbtenice, vretenca ledvene hrbtenice in rebro).