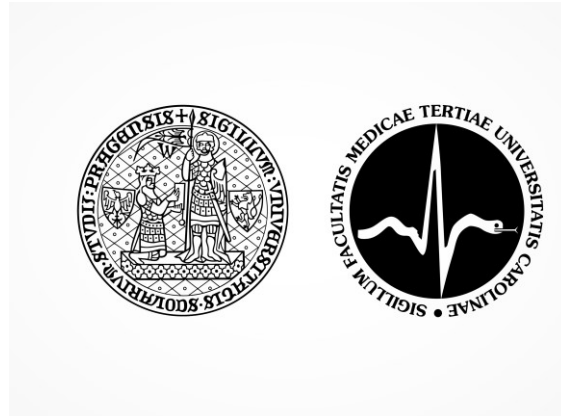


Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta



Dizertační práce

Praha, 2017

MUDr. Jan Vaculík

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Zlomenina proximálního femuru. Výsledky léčby. Sekundární prevence vzniku nových zlomenin proximálního femuru po zlomenině kontralaterálního proximálního femuru.

Proximal femoral fracture. Results of treatment. Secondary prevention of new proximal femoral fracture after fracture of contralateral proximal femur.

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oborové radě Preventivní medicína. Práce vznikla na pracovišti Ortopedické kliniky IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce a v Ústavu epidemiologie 3. LF UK Praha.

Předkladatel: MUDr. Jan Vaculík

Ortopedická klinika IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, Praha 8, 180 81, tel: 2 6608 2833, e-mail: jan-vaculik@volny.cz

Školitel:

Prof. MUDr. Valér Džupa, CSc.

Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

Školitel konzultant:

Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Ústav epidemiologie 3. LF UK v Praze

Obor: preventivní medicína

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| Prohlášení | 5 |
| Poděkování | 6 |
| Seznam zkratek | 7 |
| 1. Cíl práce | 8 |
| 2. Úvod | 10 |
| 2.1 Rozvaha | 10 |
| 2.2 Epidemiologie nízkotraumatických zlomenin | 11 |
| 2.3 Riziko vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru po zlomenině proximálního femuru | 20 |
| 2.4 Stanovení rizika zlomeniny za použití systému FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) | 23 |
| 2.5 Jiné rizikové faktory vzniku zlomeniny proximálního femuru | 27 |
| 2.5.1 Tloušťka kortikální kosti proximálního femuru, ložiskově zvýrazněná osteoporóza | 27 |
| 2.5.2 Kvalita organické kostní matrix (pentosidin) | 30 |
| 3. Sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru | 34 |
| 3.1 Dosavadní stav prevence zlomenin | 34 |
| 3.2 Ortopedická péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučené postupy. | 35 |
| 3.3 Následná osteologická péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučený postup. | 37 |
| 3.3.1 Účinky suplementace vápníkem a vitamínem D | 37 |
| 3.3.2 Účinky farmakologické léčby | 40 |
| 3.3.3 Aspekty výživy | 45 |
| 3.3.4 Prevence a snížení rizika a následků pádů | 45 |
| 3.3.5 Algoritmus osteologické péče | 46 |
| 4. Materiál a metody | 48 |
| 4.1 Soubor pacientů | 48 |
| 4.2 Vyšetření a doporučení | 49 |
| 4.3 Sledování | 52 |
| 4.4 Statistická analýza | 52 |

| | |
|-----------------------|-----------|
| 5. Výsledky | 53 |
| 6. Diskuse | 59 |
| 7. Závěr | 63 |
| 8. Zhodnocení | 63 |
| 9. Publikace | 65 |
| 10. Literatura | 68 |

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 11. června 2017.

Jan Vaculík

Identifikační záznam

VACULÍK, Jan, Zlomenina proximálního femuru. Výsledky léčby. Sekundární prevence vzniku nových zlomenin proximálního femuru po zlomenině kontralaterálního proximálního femuru. [*Proximal femoral fracture. Results of treatment. Secondary prevention of new proximal femoral fracture after fracture of contralateral proximal femur*]. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze / Ústav epidemiologie 3. LF UK v Praze, Počet stran 88, počet příloh 0. Vedoucí závěrečné práce / prof. MUDr. Valér Džupa, CSc. / doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Klíčová slova: *prevence zlomenin, zlomeniny proximálního femuru, osteoporóza, osteoporotické zlomeniny, (fracture prevention, hip fractures, osteoporosis, osteoporotic fractures)*

Poděkování

Za podporu při zpracování tématu disertační práce a za trpělivé vedení v postgraduálním studiu po dobu několika let při realizaci a hodnocení prevence zlomenin děkuji doc. MUDr. Alexandru M. Čelkovi, CSc., přednostovi Ústavu epidemiologie 3. LF UK. Prof. MUDr. Valéru Džupovi, CSc., zástupci přednosta Ortopedicko-traumatologické kliniky 3. LF UK a FNKV, děkuji za inspiraci v problematice léčby a prevence zlomenin proximálního femuru, za přátelský přístup a vytrvalost při mnohých konzultacích. Prof. MUDr. Pavlu Dunglovi, DrSc., přednostovi Ortopedické kliniky IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce děkuji za vytvoření podmínek pro klinickou výzkumnou práci ve výzkumném záměru v rámci celosvětové kampaně Dekády kloubů a kostí 2000–2010. Prof. MUDr. Janu Štěpánovi, DrSc., z Osteocentra Revmatologického ústavu děkuji za obětavou pomoc v řadě úkolů výzkumu osteoporózy a prevence zlomenin. Paní Ludmile Hauptvoglové z Osteocentra Revmatologického ústavu děkuji za pomoc při komunikaci s pacienty s nízkozátěžovou zlomeninou a za vždy spolehlivý sběr dat ve společné péči o tyto pacienty. Za statistické zpracování dat souboru pacientů sledovaných z hlediska prevence zlomenin děkuji RNDr. et Ing. Karlu Chroustovi, Ph.D., z Institutu biostatistiky a analýz Přírodovědecké fakulty Masarykovy Univerzity a společnosti DSC Services v Brně.

Seznam zkratk

AGEs advanced glycation end-products, konečné produkty pokročilé glykace

BMD bone mineral density, kostní minerálová hustota

DXA Dual Energy X-ray Absorptiometry, absorpciometrie zářením o dvou energiích

FRAX Fracture Risk Assessment Tool, prostředek k odhadnutí rizika zlomeniny

WHO World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

1. Cíl práce

Zlomeniny proximálního femuru jsou svými následky z nízkozátěžových (nebo také nízkotraumatických) zlomenin nejzávažnější [23]. Vedou k nárůstu mortality v období jednoho roku po úrazu, jsou spojeny se ztrátou soběstačnosti a představují výraznou ekonomickou zátěž pro zdravotnické systémy [40,41]. Vznik zlomeniny proximálního femuru stejně jako jakékoli jiné nízkozátěžové zlomeniny zvyšuje riziko vzniku dalších zlomenin včetně zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru, která bývá spojena s ještě vyšší mortalitou. Přibližně polovina zlomenin proximálního femuru je spojena s anamnézou osteoporotické zlomeniny v minulosti [123]. Zlomenina proximálního femuru je do 5 let následována zlomeninou kontralaterálního proximálního femuru v 8,2 % případů [12]. Z hlediska efektu je prevence zlomenin nejúčinnější u pacientů po prodělané zlomenině. Převážně však tato příležitost při traumatologickém ošetření zlomeniny zůstává nevyužita a sekundární prevence dalších zlomenin není zahájena. Cíle naší práce byly následující:

- a) vytvořit přehled epidemiologie zlomenin proximálního femuru v kontextu s rizikem vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru,
- b) aplikovat v praxi standardizovaná doporučení sekundární prevence zlomenin včetně zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru, která byla publikovaná jako součást doporučených postupů České reumatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu v péči o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti (Čes Revmatologie 2009; 17(3): 134–44, Osteologický bulletin 2009; 14(4): 161-169, Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, Ročník 2010, Částka 1: 11–23, Čes. Revmatol. 2015;23(2): 43-56)
- c) využít hodnocení rizika vzniku zlomeniny proximálního femuru podle systému FRAX používaného již na základě dat pro českou populaci [150],
- d) hodnocení nových markerů rizika vzniku zlomeniny,
- e) potvrdit nebo vyvrátit hypotézu, že vyšetření pacienta s vyhodnocením rizika vzniku dalších zlomenin, s vypracováním detailního individuálního doporučení sekundární prevence

zlomenin předaného pacientovi pro praktického lékaře při propuštění z traumatologického oddělení spolu s poučením pacienta povede k zahájení sekundární prevence zlomenin, případně ověřit efekt této prevence,

f) publikace výsledků v tisku.

2. Úvod

2.1 Rozvaha

Počet pacientů s nízkozátěžovou zlomeninou v posledních desetiletích narůstá. Podle soudobých prognóz utrpí nízkozátěžovou zlomeninu v průběhu dalšího života polovina žen a pětina mužů starších 50 let [152]. Pravděpodobnost vzniku nízkozátěžové zlomeniny v české populaci je u padesátiletého muže do konce života 16,6% a u padesátileté ženy 31,9% [150]. Nízkozátěžové zlomeniny nejčastěji postihují kyčel, páteř, proximální humerus a distální předloktí, dále pánev, žebra, tibia a distální femur [72]. Během roku po zlomenině se dostává 27 % pacientů do zařízení dlouhodobé péče [31]. Nízkozátěžové zlomeniny představují jeden z hlavních zdravotních problémů z hlediska zhoršení kvality života pacientů a nákladů na péči. Stárnutí populace zapříčiní i v dalších desetiletích nárůst zátěže spojené s těmito zlomeninami. To platí zejména pro zlomeniny proximálního femuru, které jsou svými následky nejzávažnější [22, 50]. Zlomeniny proximálního femuru zapříčiňují nárůst mortality v průběhu prvního roku po vzniku zlomeniny přibližně o 20 % [40]. V Evropské unii se v roce 2010 uvádělo 43 000 úmrtí po prodělané zlomenině, z toho polovina v souvislosti s prodělanou zlomeninou v oblasti kyčle a 28 % po zlomenině obratle. Metaanalýza údajů u více než půl milionu osob s touto zlomeninou potvrdila, že mortalita zůstává zvýšená dvojnásobně u žen a 2,5násobně u mužů, a to po dobu nejméně 10 let od zlomeniny v oblasti kyčle [61]. Přibližně polovina původně nezávislých pacientů se po zlomenině proximálního femuru stane částečně závislými a nakonec jedna třetina zcela závislými [41]. Komplikacím, které jsou spojené se zlomeninami, lze předcházet včasnou identifikací osob ohrožených nízkotraumatickými zlomeninami a zajištěním vhodných opatření dříve, než dojde již k první zlomenině [70]. Vznik zlomeniny proximálního femuru stejně jako jakékoli jiné nízkozátěžové zlomeniny zvyšuje riziko vzniku dalších zlomenin včetně zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru, která bývá spojena s ještě vyšší mortalitou. Přibližně polovina zlomenin proximálního femuru je spojena s anamnézou osteoporotické zlomeniny v minulosti [123]. Z hlediska efektu je prevence zlomenin nejúčinnější u pacientů po prodělané zlomenině. Převážně však tato příležitost při traumatologickém ošetření zlomeniny zůstává nevyužita a sekundární prevence dalších zlomenin není zahájena. V mezinárodní studii zahrnující 86 202 pacientů se zlomeninou proximálního femuru ve věku 77–83 let (74–78 % žen) bylo pro osteoporózu léčeno pouze 16–18 % pacientů. Během prvních tří měsíců po zlomenině dostalo plně hrazené léky 11 % (USA), 39 % (Korea) a 25 % (Španělsko)

pacientů a z nich během prvního roku pravidelně užívalo léky 67 % (USA), 43 % (Korea) a 66 % (Španělsko) pacientů [88]. V recentní studii analyzující doporučené postupy léčby osteoporózy bylo zjištěno doporučení stanovit riziko vzniku zlomeniny pouze ve 14 % případů. V případě diskuze o intervenci v 53 % se postupy řídí měřením BMD a pouze ve 27 % doporučených postupů se řídí hodnocením rizika vzniku zlomeniny. Zohlednění této skutečnosti může přinést zlepšení péče o pacienty [167].

2.2 Epidemiologie nízkotraumatických zlomenin

V roce 1996 bylo ve Spojených státech zaznamenáno 340 000 zlomenin proximálního femuru. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán u žen nad 65 let [151]. V roce 2040 by se měl počet obyvatel starších 65 let z 37,1 milionů ve Spojených státech zdvojnásobit na 77,2 milionů. V důsledku tohoto nárůstu je očekáván dvojnásobný počet zlomenin proximálního femuru [158]. Od roku 1993 do roku 2041 je očekáván nárůst zlomenin proximálního femuru z 23 375 na 88 124 v Kanadě [116]. Pravděpodobnost u padesátiletého českého muže prodělat do konce života zlomeninu proximálního femuru je 6,9%, pravděpodobnost u padesátileté české ženy je 14,8% [150].

Po 60. roku věku incidence zlomenin proximálního femuru s věkem narůstá. Je ovlivněna rasovým složením v populaci. Liší se v různých regionech a je odlišná v různých zemích [21, 51, 96]. Ve srovnání s evropskými zeměmi v asijských zemích je vyšší relativní podíl zlomenin připadající na mužskou část populace. Výrazně nižší výskyt zlomenin proximálního femuru ve srovnání s bílou populací je zaznamenáván v afrických zemích. Například hrubá roční incidence nízkozátěžových zlomenin proximálního femuru v kamerunské populaci v období 1996–1998 byla 6,2 pro obě pohlaví dohromady, 4,1 u žen a 2,2 u mužů na 100 000 obyvatel starších 35 let. Obecně krátká délka života zde určitě ovlivňuje nízkou incidenci zlomenin proximálního femuru, kdy pouze 1,1% mužů a 0,7% žen se zde dožívá věku vyššího než 65 let [171].

Na základě studie vyhodnocující incidenci zlomenin proximálního femuru podle údajů příslušných ministerstev zdravotnictví vycházející z počtu propuštění pacientů se zlomeninou proximálního femuru v letech 1983–1985 v sedmnácti evropských zemích byl prokázán nejvyšší výskyt zlomenin proximálního femuru v severních částech Evropy, nejnižší v oblasti

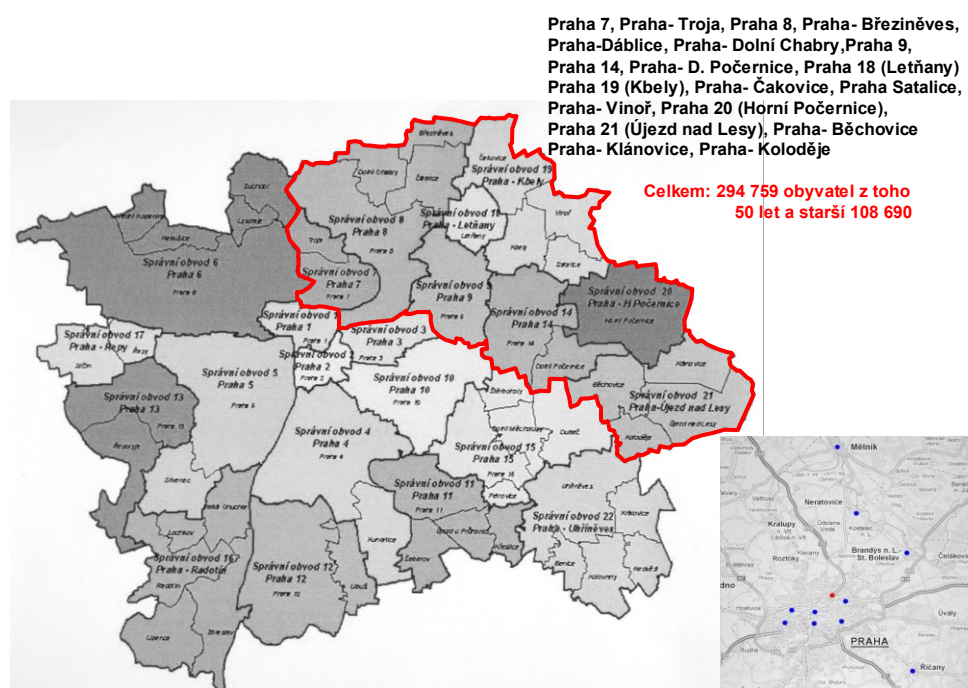
Středozemního moře. V uvedeném období u žen ve Švédsku představovala hrubá incidence 504 na 100 000, u žen na Maltě 34 [71, 76]. Je všeobecně přijata skutečnost, že v mnoha zemích je nárůst počtu zlomenin způsoben stárnutím populace [33, 172]. K předpovědi skutečného nárůstu počtu pacientů se zlomeninou proximálního femuru je však důležité stanovit, zda není nárůst počtu zlomenin větší, než je možné odvozovat od samotných demografických změn. O podílu i dalších příčin kromě narůstajícího věku svědčí ve srovnávacích epidemiologických studiích průkaz nárůstu k věku přizpůsobené (vztažené) incidence (age-adjusted incidence) zlomenin proximálního femuru [85].

Ve spádové oblasti Ortopedické kliniky Nemocnice na Bulovce byla v letech 2005 a 2006 sledována incidence zlomenin pertrochanterických a zlomenin krčku femuru. Spádová oblast čítala celkem 294 759 obyvatel (tab. 2.1); 108 690 obyvatel z celkového počtu bylo ve věku 50 a více let. Údaje o počtech zlomenin ve spádové oblasti byly získány ve spolupráci s ortopedickými a traumatologickými pracovišti okolních nemocnic, ve kterých mohli být pacienti ze spádového území také ošetřeni (obr. 2.1). Vedle přesných údajů Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce byly získány přesné údaje z Chirurgického oddělení Nemocnice ve Vysočanech, Ortopedické kliniky FN Královské Vinohrady, Ortopedického oddělení ÚVN, Chirurgického oddělení nemocnice na Františku. Kvalifikovaný odhad nám byl poskytnut na Chirurgickém oddělení nemocnice v Brandýse nad Labem a na I. chirurgické klinice VFN. Na Chirurgickém oddělení nemocnice v Říčanech byla v uvedeném období ošetřena jedna zlomenina krčku femuru z definované oblasti. Na chirurgických odděleních nemocnic v Mělníku a v Neratovicích ve sledovaném období nebyl hospitalizován žádný pacient se zlomeninou proximálního femuru z našeho definovaného spádu. Z Traumatologického oddělení FNM se přes opakované snahy nepodařilo včas získat údaje. Zde byl proveden odhad podle počtů z ostatních pracovišť. Úplnou přesnost sledování při epidemiologickém vyhodnocení narušuje mortalita, migrace, ošetření zlomeniny proximálního femuru spádových pacientů na vzdáleném nespádovém pracovišti a nemožnost získat přesná data z některých pracovišť.

Tabulka 2.1. Věková distribuce obyvatel ve věku 50 a více let ve spádové oblasti

| Počet obyvatel v jednotlivých věkových kategoriích ve spádové oblasti | v jednotlivých věkových | Věková distribuce ve spádové oblasti | |
|---|-------------------------|--------------------------------------|---------------|
| | | Muži | Ženy |
| 50-54 | 21 409 | 9 979 | 11 430 |
| 55-59 | 25 121 | 11 609 | 13 512 |
| 60-64 | 20 628 | 9 627 | 11 001 |
| 65-69 | 11 793 | 5 447 | 6 346 |
| 70-74 | 10 382 | 4 392 | 5 990 |
| 75-79 | 9 263 | 3 533 | 5 730 |
| 80-84 | 6 832 | 2 228 | 4 604 |
| 85+ | 3 262 | 844 | 2 418 |
| Celkem | 108 690 | 47 659 | 61 031 |

Obrázek 2.1. Spádová oblast Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce s počtem obyvatel k 31. 12. 2005



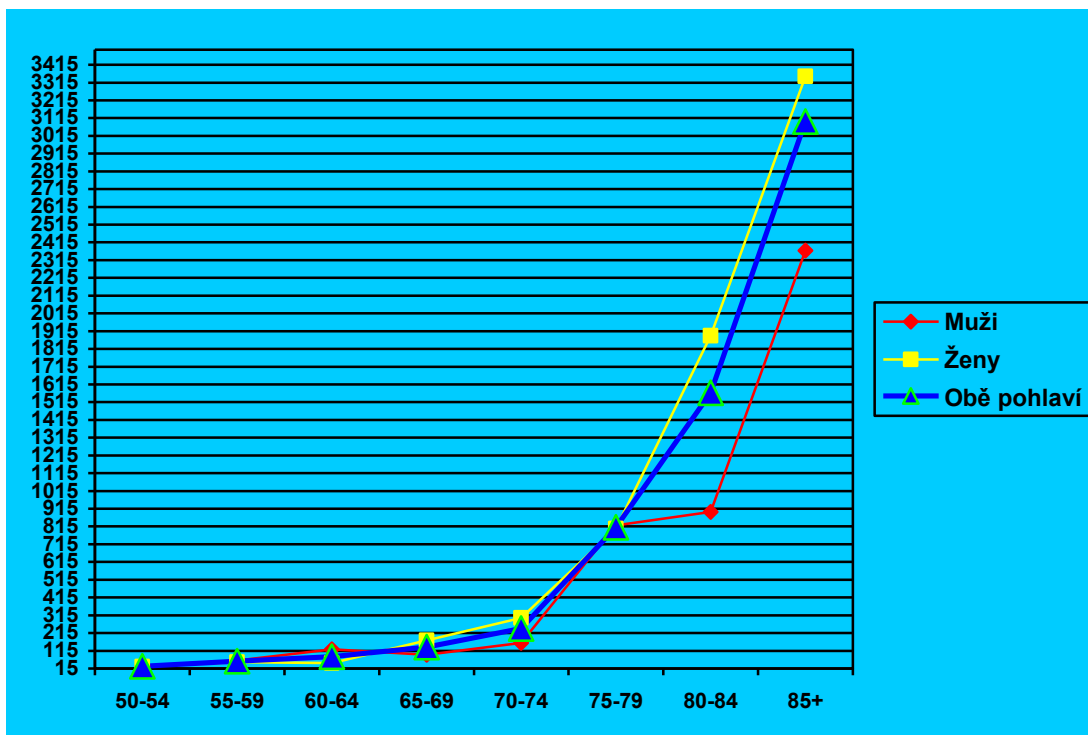
V oblasti byla vyhodnocena věkově specifická incidence zlomenin petrochanterických a zlomenin krčku femuru pro období 1. 9. 2005 – 31. 8. 2006 (graf 2.1, tab. 2.2). V tabulce 2.3 jsou uvedeny věkově specifické incidence zlomenin krčku femuru a zlomenin

perthrochanterických zvlášť. V grafech 2.2a a 2.2b jsou zachyceny věkové distribuce pacientů se zlomeninou krčku femuru a se zlomeninou pertrochanterickou. Za použití světového standardu pro epidemiologické analýzy byla stanovena věku přizpůsobená incidence ve spádovém území pro věk 50 a více let pro obě pohlaví dohromady na 238,7 na 100 000 (padesátiletých a starších) za jeden rok, u mužů na 195,2 na 100 000 (padesátiletých a starších) za jeden rok a u žen na 259,4. Věku přizpůsobená incidence za použití standardu pro Českou republiku byla využita k extrapolaci počtu zlomenin z definovaného území na počet zlomenin v České republice. Počet pertrochanterických zlomenin a zlomenin krčku femuru dohromady za jeden rok v České republice byl stanoven na 11 740. Malý počet subtrochanterických zlomenin nebyl v tomto sledování do kalkulací zařazen [161].

Tabulka 2.2. Věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru

| Věkové rozmezí | muži | | ženy | | obě pohlaví | |
|----------------|---------|-----------|---------|-----------|-------------|-----------|
| | případy | incidence | případy | incidence | případy | incidence |
| 50-54 | 3 | 30,1 | 3 | 26,2 | 6 | 28,0 |
| 55-59 | 7 | 60,3 | 7 | 51,8 | 14 | 55,7 |
| 60-64 | 12 | 124,6 | 5 | 45,4 | 17 | 82,4 |
| 69-69 | 5 | 91,8 | 11 | 173,3 | 16 | 135,7 |
| 70-74 | 7 | 159,4 | 18 | 300,5 | 25 | 240,8 |
| 75-79 | 29 | 820 | 46 | 802,8 | 75 | 809,7 |
| 80-84 | 20 | 897,7 | 87 | 1889,7 | 107 | 1568,2 |
| 85+ | 20 | 2369 | 81 | 3349,8 | 101 | 3096,2 |

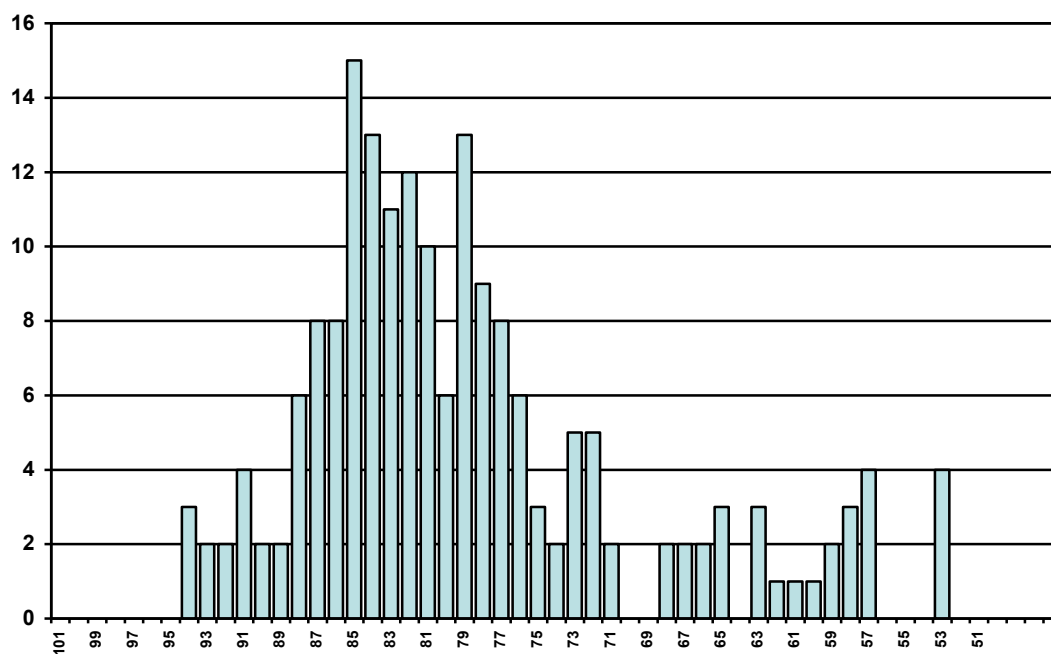
Graf 2.1. Věkově specifický výskyt zlomenin krčku femuru a zlomenin pertrochanterických ve spádové oblasti Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce



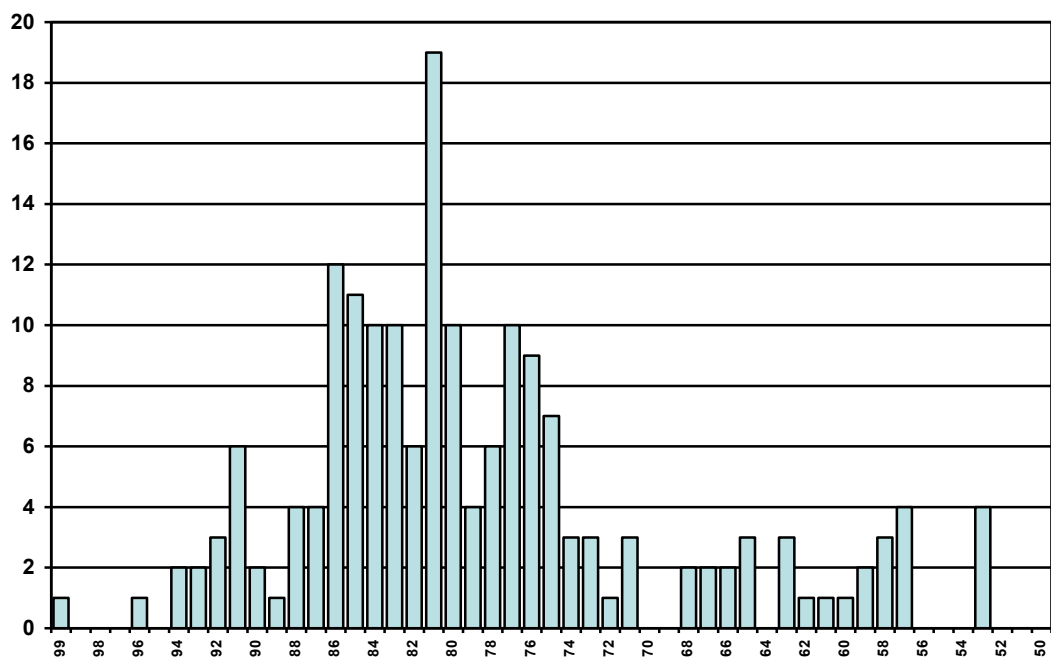
Tabulka 2.3. Věkově specifické incidence zlomenin petrochanterických a zlomenin krčku femuru

| | | Muži | | Ženy | | Obě pohlaví | |
|-----------------------|-------|---------|-----------|---------|-----------|-------------|-----------|
| Zlomeniny krčku | Věk | případy | incidence | případy | incidence | případy | incidence |
| | 50-54 | 2 | 20,0 | 2 | 17,5 | 4 | 18,7 |
| | 55-59 | 4 | 34,4 | 5 | 37,0 | 9 | 35,8 |
| | 60-64 | 5 | 51,9 | 1 | 9,1 | 6 | 29,1 |
| | 65-69 | 3 | 55,1 | 6 | 94,5 | 9 | 76,3 |
| | 70-74 | 2 | 45,5 | 12 | 200,3 | 14 | 134,8 |
| | 75-79 | 15 | 426,6 | 24 | 418,8 | 39 | 421,0 |
| | 80-84 | 7 | 314,2 | 45 | 977,4 | 52 | 761,1 |
| | 85+ | 11 | 1303,3 | 41 | 1695,6 | 52 | 1594,1 |
| | | muži | | ženy | | obě pohlaví | |
| Petroch. zlomeniny | | případy | incidence | případy | incidence | případy | incidence |
| | 50-54 | 1 | 10,0 | 1 | 8,7 | 2 | 9,3 |
| | 55-59 | 2 | 17,2 | 3 | 22,2 | 5 | 19,9 |
| | 60-64 | 7 | 72,7 | 4 | 36,4 | 11 | 53,3 |
| | 65-69 | 2 | 36,7 | 7 | 110,3 | 9 | 76,3 |
| | 70-74 | 5 | 113,8 | 6 | 100,2 | 11 | 106,0 |
| | 75-79 | 14 | 396,3 | 22 | 383,9 | 36 | 388,6 |
| | 80-84 | 13 | 583,5 | 42 | 912,2 | 55 | 805,0 |
| | 85+ | 9 | 1066,4 | 40 | 1654,2 | 49 | 1502,1 |

Graf 2.2a. Věková distribuce pacientů se zlomeninou krčku femuru ve spádové oblasti Nemocnice Na Bulovce

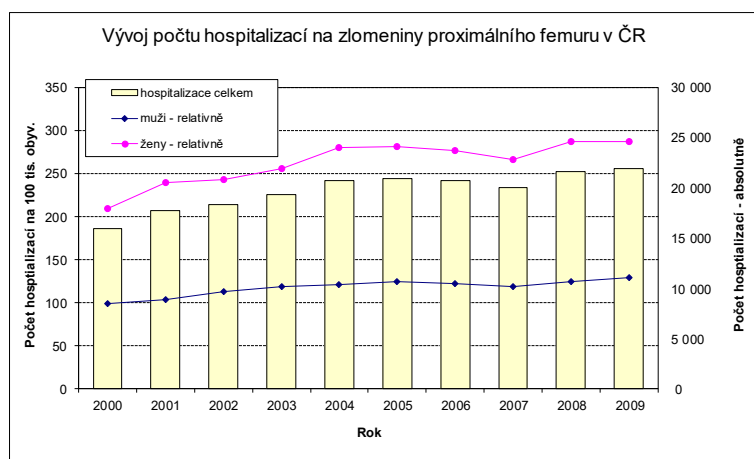


Graf 2.2b. Věková distribuce pacientů se zlomeninou petrochanterickou ve spádové oblasti Nemocnice Na Bulovce



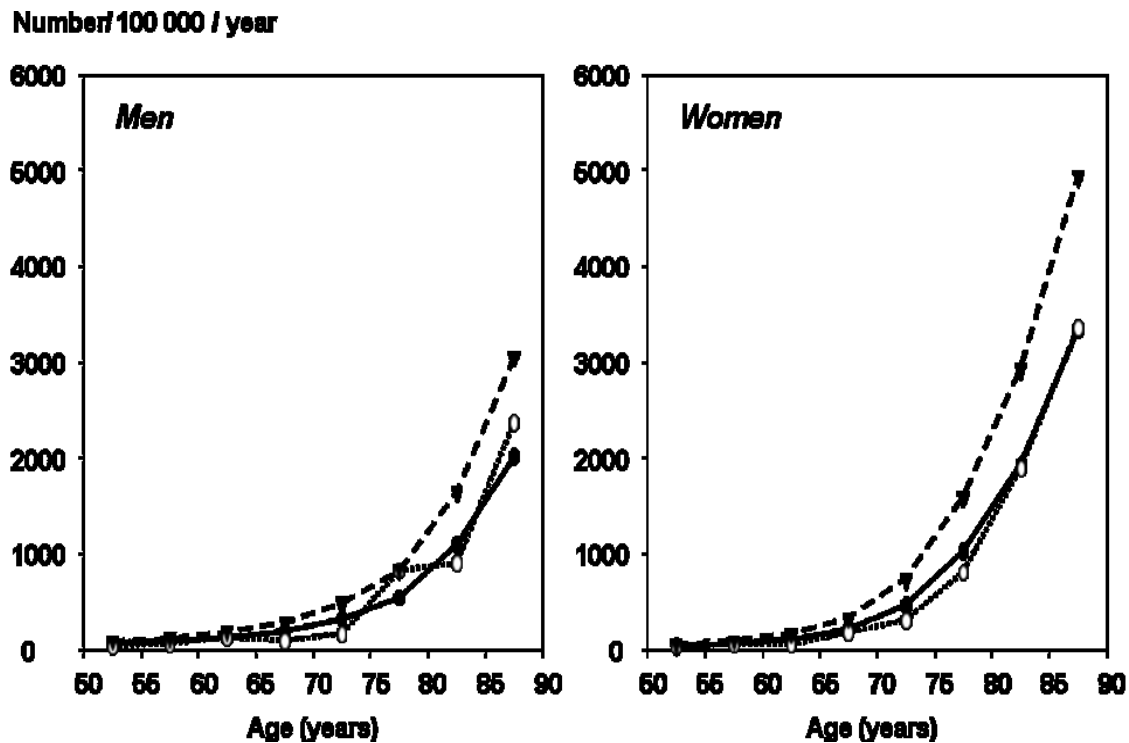
Vývoj počtu hospitalizací pacientů s diagnózou zlomeniny proximálního femuru v letech 2000–2009 je zachycen v grafu 2.3 (ÚZIS, 2010). Počty hospitalizací jsou v jednotlivých letech vždy vyšší než počet reálně vzniklých zlomenin vzhledem k možnosti opakovaných hospitalizací jednotlivých pacientů na odděleních odlišných odborností po ošetření zlomeniny proximálního femuru. Podle analýz souboru pacientů se zlomeninou proximálního femuru z roku 1997, kdy se pohyboval počet zlomenin proximálního femuru v České republice mezi 10 000 a 15 000 nebylo možno stanovit jejich přesný počet, jelikož z celkového počtu 15 388 hospitalizací bylo 5 333 pacientů se zlomeninou proximálního femuru hospitalizováno opakovaně [39]. V roce 2005 bylo tak dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) hlášeno 22 292 pacientů hospitalizovaných s diagnózou pertrochanterické zlomeniny a zlomeniny krčku femuru.

Graf 2.3. Vývoj počtu hospitalizací pro zlomeniny proximálního femuru v ČR (ÚZIS 2010)



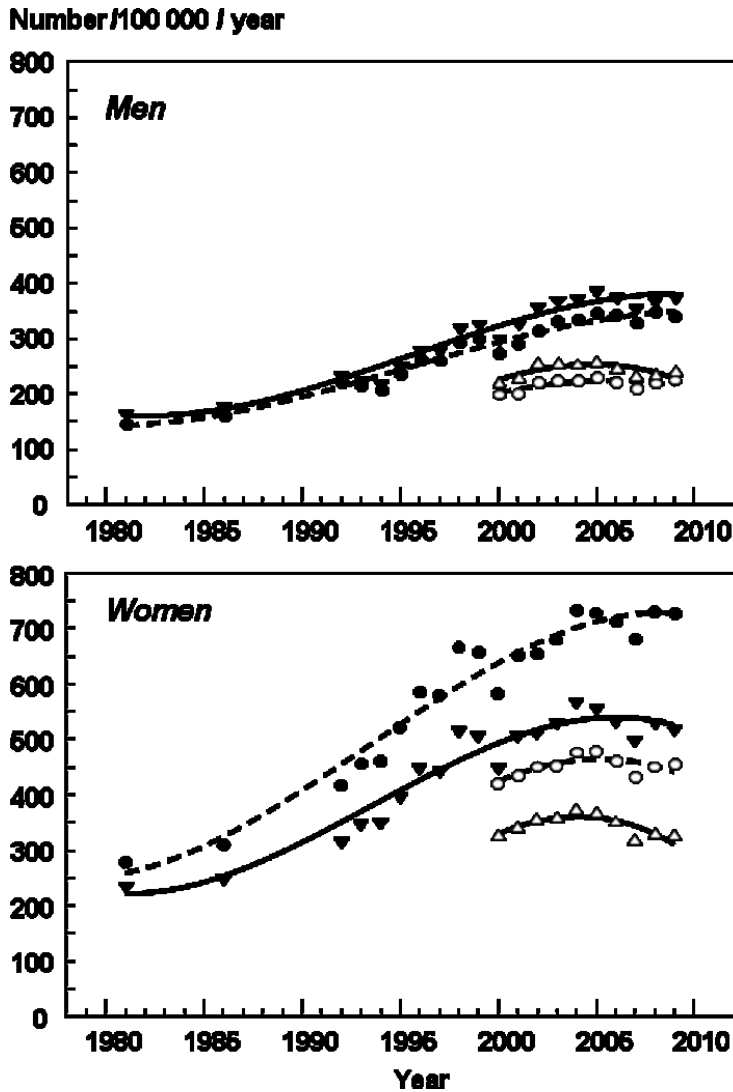
Epidemiologické údaje ze spádové oblasti korelovaly s epidemiologickými údaji pro Českou republiku analyzovanými v další studii [150], ve které od roku 2000 bylo vyloučeno započtení opakované hospitalizace při využití rodných čísel. Také tato studie vznikla na základě spolupráce Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu. V grafu 2.4 je zachycen věkově specifický počet hospitalizací pro zlomeniny proximálního femuru pro území České republiky, věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru v České republice a pro srovnání věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru ve výše uvedené analyzované spádové oblasti.

Graf 2.4. Věkově specifická hospitalizovanost pro zlomeninu proximálního femuru (trojúhelníky) a věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru (plné kruhy) v České republice (3 584 868 osob \geq 50 let věku) a věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru v definované spádové oblasti v Praze (prázdné kruhy), (108 690 osob \geq 50 let věku) v roce 2005 u žen a mužů [150]



Studie mapovala vývoj incidence zlomenin proximálního femuru od roku 1981 do roku 2009. Počet hospitalizací pro zlomeninu proximálního femuru se v tomto období téměř zdvojnásobil. Avšak věku přizpůsobená incidence zlomenin proximálního femuru přestala stoupat v roce 2004 a následně začala mírně klesat v roce 2009 (graf 2.5). Tento upřesněný trend lze zaznamenat i v severských zemích a ve Spojených Státech [32]. Uvedené epidemiologické studie v České republice přinesly nové poznatky pro vytvoření efektivnější péče o pacienty se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny.

Graf 2.5. Incidence hospitalizací pro zlomeninu proximálního femuru (nestandardizovaná, plné kruhy, věku přizpůsobená plné trojúhelníky) a incidence zlomenin proximálního femuru (nestandardizovaná, prázdné kroužky, věku přizpůsobená, prázdné trojúhelníky) u českých mužů a žen ve věku ≥ 50 let [150]



2.3 Riziko vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru po zlomenině proximálního femuru

Po zlomenině proximálního femuru narůstá riziko další osteoporotické zlomeniny, včetně rizika vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. Kontralaterální zlomeninu

proximálního femuru utrpí v prvních dvou letech po první fraktuře kolem 2 % pacientů [165]. Naopak přibližně polovina pacientů padesátiletých a starších se zlomeninou horního konce stehenní kosti již prodělala osteoporotickou zlomeninu v minulosti [42, 51, 103, 123]. Riziko vzniku kontralaterální zlomeniny proximálního femuru je prakticky nejvyšší časně po vzniku zlomeniny prvního proximálního femuru. S postupem času toto riziko klesá. Tato zjištění podporují sledování 235 pacientů operovaných pro první zlomeninu proximálního femuru na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce v roce 2006. Do konce roku 2013 byla zlomenina kontralaterálního proximálního femuru zaznamenána u 22 pacientů. Kumulativní incidence vzniku kontralaterální zlomeniny proximálního femuru byla 9,36%.

V tabulce 2.4 je možno sledovat počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru v ročních intervalech po první zlomenině proximálního femuru.

Tabulka 2.4. Počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru v ročních intervalech po první zlomenině proximálního femuru

| Období po první zlomenině proximálního femuru | Počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru |
|---|--|
| Období \leq 1 rok | 4 |
| 1 rok < období \leq 2 roky | 5 |
| 2 roky < období \leq 3 roky | 4 |
| 3 roky < období \leq 4 roky | 1 |
| 4 roky < období \leq 5 let | 1 |
| 5 let < období \leq 6 let | 3 |
| 6 let < období \leq 7 let | 3 |
| 7 let < období \leq 8 let | 1 |

Ve Framinghamské studii bylo sledováno 481 osob průměrně po dobu 4,2 roku. Kontralaterální zlomeninu proximálního femuru utrpělo do jednoho roku od zlomeniny 2,5 % pacientů, do pěti let se vyskytla u 8,2 % pacientů [12]. V domovech dlouhodobé péče zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru utrpělo během jednoho roku 6–12 % osob [13]. V těchto zařízeních je riziko prodělat zlomeninu proximálního femuru 2–11krát vyšší, než v běžné populaci stejně starých osob [27] a riziko úmrtí do jednoho roku po zlomenině v oblasti kyčle je 40% [117]. Ve švédské studii, ve které bylo sledováno 766 žen po dobu 22

let po první fraktuře proximálního femuru téměř polovina žen utrpěla zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru [50]. Podobně bylo zvýšeno riziko další zlomeniny v Norsku, kdy u 81 867 pacientů se zlomeninou proximálního femuru utrpělo během dalších 10 let kontralaterální zlomeninu kyčle 15 % žen a 11 % mužů [114]. V rozsáhlé dánské prospektivní studii 169 145 pacientů se zlomeninou proximálního femuru prodělalo v období let 1977 až 2001 zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru 27 834 pacientů [132]. V prvním roce byla kumulativní incidence 9%. Relativní riziko v porovnání s incidencí zlomeniny v populaci bylo 2,2 (95% CI: 2,0–2,5). Po pěti letech po první zlomenině proximálního femuru byla kumulativní incidence 20%. Relativní riziko v obou skupinách bylo obdobné až po 15 letech. Smrtnost po druhé zlomenině byla vždy významně vyšší než v populaci, v prvním roce u žen 21% a u mužů 27% (oproti 10% a 9%), po pěti letech u žen 58% a u mužů 64% (oproti 41% a 40%). Relativní riziko prodělat kontralaterální zlomeninu proximálního femuru bylo významně vyšší u žen (o 36 %), u pacientů starších 85 let (o 68 %), při abuzu alkoholu (o 68 %), v případě pozitivní anamnézy ještě jiné zlomeniny (o 8 %), a v případě pacientů žijících osamocně (o 6 %). Riziko prodělat po zlomenině proximálního femuru zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru bylo v prvním měsíci přibližně dvanásobné oproti populaci bez zlomeniny, po roce bylo riziko prodělat zlomeninu kyčle vyšší 2,2násobně. Vyšší riziko prodělat zlomeninu druhé kyčle přetrvávalo 15 let. Z tohoto pohledu je důležité zdůraznit nutnost zahájení sekundární prevence zlomenin co nejdříve. Například v holandské studii 2419 pacientů se zlomeninou byla kumulativní incidence pacientů s novou zlomeninou 10,8% v průběhu dvou let po první zlomenině, 60 % zlomenin se objevilo v prvním roce po první zlomenině a 40 % zlomenin se objevilo ve druhém roce po první zlomenině [65]. V práci českých autorů bylo po zlomenině proximálního femuru sledováno 5 102 pacientů, kdy byla v průběhu 18 měsíců zaznamenána zlomenina kontralaterálního proximálního femuru u 105 pacientů (2,1 %). Ve skupině pacientů, kteří utrpěli následnou zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru byly definovány rizikové faktory pro vznik následné zlomeniny. Tyto faktory zahrnovaly ženské pohlaví, bydlení v ústavním zařízení a omezenou mobilitu před úrazem. Zajímavým zjištěním poukazujícím na rizikový faktor vzniku zlomeniny podmíněný symetrickou strukturou proximálních femurů je skutečnost, že ve více než třech čtvrtinách případů byla následná zlomenina stejného typu jako zlomenina prvního proximálního femuru u téhož pacienta [147]. V kanadské studii bylo sledováno 38 383 pacientů, 28 240 žen a 9 637 mužů, ve věku 60 a více let, kteří utrpěli zlomeninu proximálního femuru v období od roku 1990 do roku 2005. V průběhu deseti let po propuštění po operaci zlomeniny 2 902 (8 %) pacientů, 2 337 žen a 537 mužů, utrpělo

zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru a 21 428 (56 %) pacientů, 15 176 žen a 5898 mužů, zemřelo. Kumulativní incidence úmrtí byla vyšší u mužů než u žen v každém roce sledování. Riziko vzniku kontralaterální zlomeniny podle výsledků studie přetrvávalo do 10. roku sledování a bylo obdobné u přežívajících mužů i přežívajících žen. Pokračování sekundární prevence zlomenin bylo na základě výsledků doporučováno nejen v časném období po vzniku první zlomeniny proximálního femuru [147]. Ve studii autorů z Nottinghamu byla sledována věkově specifická incidence zlomenin prvního proximálního femuru při hodnocení 6 331 hospitalizovaných pro zlomeninu proximálního femuru od roku 1999 do roku 2007 ve věkových kategoriích 55–64 let, 65–74 let, 75–84 let a 85 a více let. Dále byla stanovena věkově specifická incidence pro zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru do prvního roku po zlomenině prvního proximálního femuru. Věkově specifická incidence ve věkové kategorii 55–64 let pro první zlomeninu u žen byla 50 na 100 000, ve stejné věkové kategorii pro zlomeninu kontralaterálního femuru 2 290 na 100 000. Ve věkové kategorii 85letých a starších byly věkově specifické incidence 3 760 na 100 000 pro první zlomeninu a 2 451 pro kontralaterální zlomeninu proximálního femuru. Což znamená pokles relativního rizika vzniku druhé zlomeniny oproti vzniku první zlomeniny ze 45,8 na 0,7. To zároveň znamená, že riziko vzniku kontralaterální zlomeniny proximálního femuru v nejvyšší věkové kategorii je blízké riziku vzniku zlomeniny prvního proximálního femuru v nejvyšší věkové kategorii. Podle tohoto zjištění by preventivní programy pro nejstarší pacienty s prodělanou zlomeninou mohly být zařazeny pod prevenci primární. Podobný trend poklesu relativního rizika pro zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru byl zaznamenán též u mužů. Výskyt fraktury kontralaterálního proximálního femuru po 8,5 letech byl 7,8%, 47 % zlomenin kontralaterálního proximálního femuru nastalo již v prvním roce po zlomenině prvního proximálního femuru. Toto zjištění opět vedlo k doporučení, že kroky k prevenci zlomenin po první zlomenině by měly být realizovány bezodkladně [91].

2.4 Stanovení rizika zlomeniny za použití systému FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

V roce 1994 Světová zdravotnická organizace (WHO) definovala osteoporózu na základě studií kostní denzity minerálu u žen různého věku [83]. Kostní denzita měřená

absorpciometrií zářením o dvou energiích (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry) je vyjadřovaná v gramech minerálu na snímaný čtvereční centimetr (g/cm^2). Pacientova denzita kostního minerálu může být také vztahována k referenční hodnotě mladého zdravého dospělého jedince stejného pohlaví za pomoci T-skóre. T-skóre udává počet směrodatných odchylek, o které je pacientova hodnota denzity kostního minerálu nad nebo pod referenční hodnotou zdravého třicetiletého dospělého jedince. Tato definice začala být všeobecně používána a osteoporóza byla následně definována standardní odchylkou spíše než absolutní hodnotou kostní minerálové denzity. Prahová hodnota T-skóre pro osteoporózu podle Světové zdravotnické organizace je -2,5. Riziko zlomeniny narůstá přibližně dvojnásobně na každou směrodatnou odchylku pod průměr mladého dospělého jedince [100]. Proto nízká denzita kostního minerálu zůstává silným prognostickým faktorem rizika budoucí zlomeniny. Denzita kostního minerálu však nemůže být využita jako jediný prognostický faktor kostní pevnosti. Méně než 50 % pevnosti kosti je přiřaditelných denzitě kostního minerálu [97, 105]. Zároveň u většiny pacientů, kteří utrpí nízkozátěžovou zlomeninu, je T-skóre nad -2,5 [142].

Několik nezávislých klinických faktorů je spojeno s rizikem zlomeniny, které je vyšší než riziko přičítané samotné kostní denzitě minerálů [74]. Vzhledem k omezením duální rentgenové absorpciometrie vznikla snaha formulovat systém k lepší předpovědi rizika zlomenin. Na základě řady metaanalýz zaměřených na identifikaci klinických rizikových faktorů pro vznik zlomeniny vznikl systém FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [78, 80, 82]. FRAX vydaný v roce 2008 Světovou zdravotnickou organizací byl vyvinut a validován pod vedením profesora J. Kanise za podpory řady odborníků a odborných společností (National Osteoporosis Foundation, International Osteoporosis Foundation, International Society for Clinical Densitometry, American Society for Bone and Mineral Research). FRAX je v současné době dostupný na internetových stránkách www.shef.ac.uk/FRAX [75, 80]. Cílem systému FRAX je poskytnout nástroj k predikci zlomenin u mužů a žen za použití klinických rizikových faktorů s využitím nebo též bez využití měření BMD krčku femuru. Tyto rizikové faktory zahrnují věk, pohlaví, rasu, výšku, hmotnost, BMI, výskyt nízkozátěžové zlomeniny v minulosti, výskyt zlomeniny proximálního femuru u rodičů, užívání perorálních glukokortikoidů (≥ 5 mg prednisolonu nebo ekvivalentní dávky jiných glukokortikoidů na den po dobu 3 měsíců nebo více), výskyt revmatoidní artritidy nebo jiné příčiny sekundární osteoporózy, výskyt kouření v době vyšetření a denní konzumaci alkoholu. FRAX vypočítá pravděpodobnost vzniku závažné osteoporotické zlomeniny (tj. zlomeniny proximálního humeru, zápěstí, kyčle nebo klinické zlomeniny obratle) v nejbližších deseti letech nebo vypočítá pravděpodobnost vzniku zlomeniny proximálního femuru v nejbližších

deseti letech. Vedle klinických rizikových faktorů musí být při odhadu rizika zlomeniny brána v úvahu geografická oblast, ze které jedinec pochází. Pravděpodobnost vzniku zlomeniny se v různých regionech světa výrazně liší [79]. FRAX umožňuje vypočítávat riziko zlomeniny v zemích, ve kterých je známa jak incidence zlomenin, tak mortalita. V souvislosti s novými poznatky, které přinesly epidemiologické studie jako součást našeho sledování pacientů se zlomeninou proximálního femuru je od roku 2012 k dispozici FRAX pro českou populaci [150]. Určení individuálního rizika vzniku zlomeniny umožňuje stanovit terapeutický práh pro léčbu rizikového jedince. Rizika vzniku zlomeniny stanovené s využitím systému FRAX s nebo bez hodnoty BMD krčku femuru blízce korelují. Pokud jsou rizika systémem FRAX stanovena bez BMD, reklasifikace rizika s pomocí BMD u pacientů vyskytujících se pod nebo nad léčebným prahem vychází nadále blízko intervenčnímu prahu. Proto v podmínkách, kde je dostupnost denzitometrického vyšetření omezená, cílení denzitometrického vyšetření na segment populace, který se vyskytuje v blízkosti intervenčního prahu, šetří zdroje a je finančně efektivnější než screening v populaci [81]. V minulosti byla odhadnuta minimální potřeba 11 vyšetřovacích míst denzitometrie na milion obyvatel. Celosvětově tuto potřebu splňovalo 20 zemí [77]. Vyhodnocování rizika zlomeniny na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce u pacientů po zlomenině proximálního femuru bylo předběžně zahájeno podle systému FRAX 21. 11. 2008 ve spolupráci s Osteocentrem Revmatologického ústavu v Praze. K systematickému záznamu anamnestických údajů bylo zavedeno používání osteologického dotazníku (obr. 2.2).

Obrázek 2.2. Osteologický dotazník

Revmatologický ústav, Osteocentrum, Na Slupi 4, 128 00 Praha 2,

BULOVKA. Prosíme, vyplňte nebo zaškrtněte platné údaje (ANO označte x). Údaje jsou nutné pro hodnocení rizika zlomeniny a případné rozhodnutí o léčbě

| | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Jméno: | Věk (roků) | |
| Snížila se Vaše výška od 20 let o 4 cm nebo více | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Zlomenina u Vás po 40. roce (pokud ano, upřesněte níže) | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Byla zlomenina KYČLE u Vaší matky nebo otce | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Kouříte (i méně než 10 cig/d.) | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Užíváte kortikoidy (prednizon, medrol) (déle než 3měs, i dříve) | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Trpíte revmatoidní artritís ? | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Užíváte hormony štítné žlázy (podrobnosti uveďte níže) | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Pijete alkohol pravidelně několikrát týdně? | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Upadl(a) jste v posledním roce? | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |

Dřívější a nyníjší choroby (event. napište na zadní stranu podrobnosti, věk, léčba)

| | | | |
|---|---|---|--|
| Alergie <input type="checkbox"/> | Vřed. choroba <input type="checkbox"/> | Operace žaludku <input type="checkbox"/> | Časté průjmy <input type="checkbox"/> |
| Onemocnění jater, žluč. cest <input type="checkbox"/> | Štítná žláza - operace nadměrná funkce <input type="checkbox"/> | Příštítná tělíska - hyperparthyreosa <input type="checkbox"/> | Pagetova kostní nemoc <input type="checkbox"/> |
| Zánět slinivky břišní <input type="checkbox"/> | Chron. onem. ledvin <input type="checkbox"/> | Operace ledvin <input type="checkbox"/> | Kaménky moč. cest <input type="checkbox"/> |
| Cukrovka <input type="checkbox"/> | Asthma plicní <input type="checkbox"/> | Plicní embolie <input type="checkbox"/> | Záněty žil <input type="checkbox"/> |
| Rakovina prsu <input type="checkbox"/> | Jiný nádor <input type="checkbox"/> | Ozařování <input type="checkbox"/> | Nesnesu mléko <input type="checkbox"/> |

Užívání léků (název, kolik let, případně napište na druhou stranu)

| | |
|---|--|
| Kortikoidy (prednizon)..... <input type="checkbox"/> let | Antiepileptika..... <input type="checkbox"/> ... let |
| Hormony štítné žlázy..... <input type="checkbox"/> ...let | Léky na překyselení žaludku <input type="checkbox"/> ... let |
| Warfarin <input type="checkbox"/>let | Tamoxifen <input type="checkbox"/>let |
| Vápník, vitamin D nebo jejich kombinace <input type="checkbox"/>let | |
| Fosamax, Risendros, Bonviva..... <input type="checkbox"/> ... let | EVISTA..... <input type="checkbox"/> ...let |

| | | |
|--|--|--|
| Kalcitonin (MIACALCIC, Tonocalcin). <input type="checkbox"/> let | Stroncium (PROTELOS) <input type="checkbox"/> let | |
| FORSTEO..... <input type="checkbox"/>let | Jiné léky... <input type="checkbox"/>let | |
| Zlomenina u Vás po 45.roce (mimo zlomeniny po autonehodě). Uveďte který obratel, křížkem označte ANO | obratel <input type="checkbox"/> ve věku | předloktí levé <input type="checkbox"/> ve věku |
| | obratel <input type="checkbox"/> ve věku | předloktí pravé <input type="checkbox"/> ve věku |
| | Kyčel dříve (věk, strana) | Nynější zlomenina kyčle (datum, typ, pád?): psát dolů |
| Operace kyčle ano <input type="checkbox"/> věk..... nebo páteře ano <input type="checkbox"/> věk | | |

Gynekologická anamnéza (vyplňují jen ženy)

| | | |
|--|--|--|
| První menstruace ve věku..... | nevím <input type="checkbox"/> | Přechod již byl ano <input type="checkbox"/> ve věku.....let |
| Počet porodů | <input type="checkbox"/> | Odstraněna děloha ano <input type="checkbox"/> ve věkulet |
| Kojení déle než 6 měsíců Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> | | Odstraněny vaječníky jeden <input type="checkbox"/> oba <input type="checkbox"/> věk |
| Menstruace byla (je) | pravidelná Ano <input type="checkbox"/> nepravidelná Ano <input type="checkbox"/> | Hormony po přechodu Nikdy <input type="checkbox"/> Dosud <input type="checkbox"/> Hormony jsem užívala ve věku od..... do..... let |
| Antikoncepce déle než 6 měs. Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> | | Operace prsu pro nádor Ano <input type="checkbox"/> ve věku.....let |

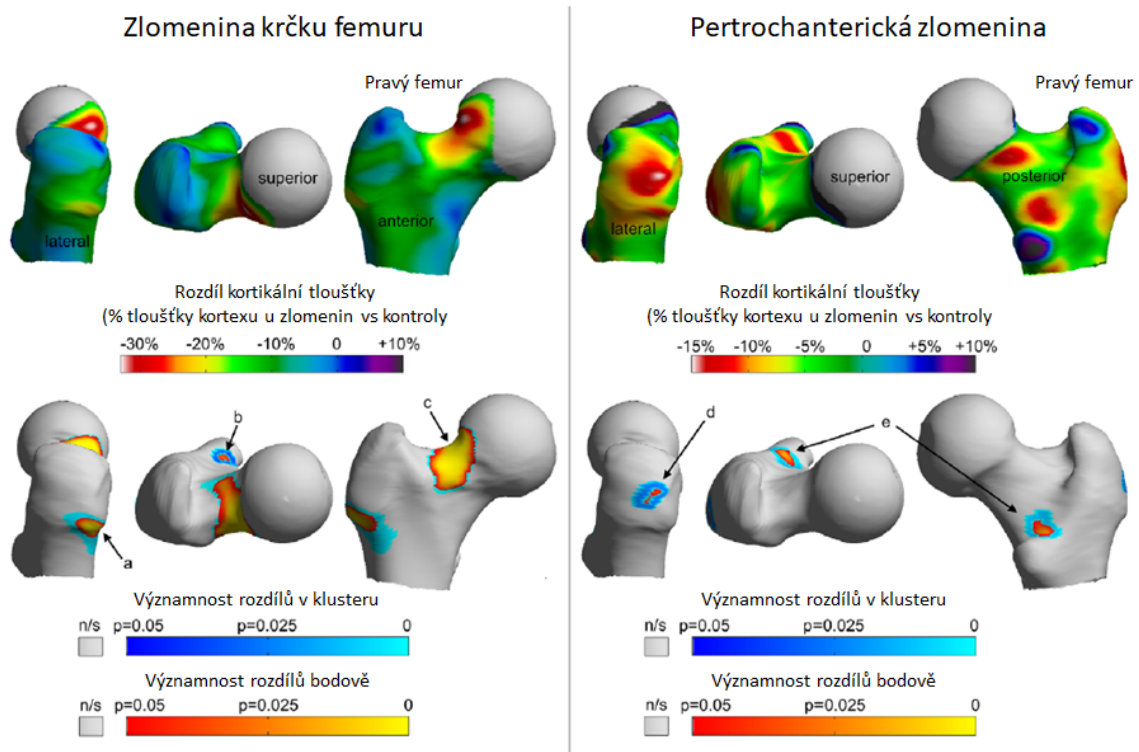
2.5 Jiné rizikové faktory vzniku zlomeniny proximálního femuru

2.5.1 Tloušťka kortikální kosti proximálního femuru, ložiskovitě zvýrazněná osteoporóza

Riziko zlomeniny proximálního femuru může být ovlivněno strukturou skeletu proximálního femuru vyšetřitelnou CT vyšetřením. V této souvislosti byla definována ložiska ztenčení kortikální kosti proximálního femuru typická pro pertrochanterické zlomeniny a zlomeniny krčku femuru [121]. Ke zlomeninám proximálního femuru dochází u starších jedinců běžně při pádech na bok, ale též při zakopnutích, či nečekaných neobvyklých pohybech dolní končetiny spojených například s uklouznutím [144]. Dochází však též ke spontánním zlomeninám proximálního femuru bez nárazu až v 6 % případů [34, 170]. Je jisté, že pacienti s osteoporózou mají větší pravděpodobnost prodělat zlomeninu kyčle, ale zároveň velká část pacientů se zlomeninou proximálního femuru nemá generalizovanou osteoporózu [166]. Proto vzniká otázka, zda fokální osteoporóza může být příčinou zlomeniny proximálního femuru u starších jedinců. Ve studii byly hodnoceny výsledky CT vyšetření kyčelních kloubů od

dolních okrajů malého trochanteru nad horní okraj acetabula se změřením tloušťky kortikální kosti v 6 000 bodech zachyceného proximálního femuru s přesností 30 mikrometrů. Byly srovnány výsledky měření u 75 pacientek se zlomeninou proximálního femuru s výsledky měření tloušťky kortikální kosti z CT vyšetření 75 pacientek obdobného věku bez zlomeniny. U pacientek se zlomeninou byl měřen kontralaterální proximální femur bez zlomeniny vzhledem k prokázané symetrii tloušťky kortikální kosti proximálních femurů v jiné studii [120]. Skupina zahrnovala 36 pacientek se zlomeninou krčku femuru a 39 pacientek se zlomeninou trochanterické oblasti. Byly stanoveny průměrné rozdíly tloušťky jednotlivých bodů měření proximálního femuru mezi skupinami. Procentuální rozdíly tloušťky kortikální kosti proximálního femuru u pacientek se zlomeninou a u kontrol byly zobrazeny na modelu proximálního femuru za využití barevné škály. Zároveň byla na modelu proximálního femuru barevně zaznamenána mapa statistické významnosti rozdílů měření. Několik jasně odlišných ložisek ztenčení kortikální kosti až o 30 % bylo identifikováno u případů se zlomeninou. Tato ložiska se shodují s typickou lokalizací zlomenin. Průměrná tloušťka kortikální kosti proximálního femuru u pacientek se zlomeninou krčku femuru byla $1,20 \text{ mm} \pm 0,17 \text{ mm}$, u pacientek s trochanterickou zlomeninou $1,25 \text{ mm} \pm 0,20 \text{ mm}$ a u kontrolní skupiny $1,30 \text{ mm} \pm 0,21 \text{ mm}$. U pacientek se zlomeninou krčku femuru bylo prokázáno okrskovité největší ztenčení (až 30 %) na přechodu krčku v hlavici femuru kraniálně a ventrálně v plošce $2,5 \text{ cm}^2$ (obr. 2.3). Toto ložisko ztenčení může hrát důležitou roli u zlomenin krčku femuru vyvolaných pádem. Rovněž v případě skupiny pacientek s trochanterickou zlomeninou byla prokázána ložiska ztenčení v místech, která odpovídají lokalizaci zlomeniny. Z hlediska prevence vzniku zlomenin a vyhodnocování rizikových faktorů je zřejmé, že při běžných dvourozměrných denzitometrických vyšetřeních kyčelního kloubu bývají přehlédnuta případná ložiska ztenčení, která byla v této studii identifikována. V další studii využívající CT vyšetření byla k ložiskům ztenčení kortikální kosti doplněna ložiska defektní trabekulární kosti. Fokální osteoporóza trabekulární kosti byla pro zlomeniny krčku femuru potvrzena vyšetřením kostních bioptických vzorků vyšetřených následně technikou mikroCT se stanovením sníženého množství kosti v měřeném objemu. Vzorky byly odebírány z junkce mezi krčkem a hlavicí na přechodu kraniální a ventrální oblasti. Trochanterické zlomeniny byly charakterizovány difuzní ztrátou trabekulární kosti v proximálním femuru a zároveň ložiskem ztenčení kortikální kosti laterální části velkého trochanteru a ložiskem ztenčení horní části krčku femuru. Nové poznatky uvedených studií, stanovení ložisek zvýrazněné osteoporózy, mohou vedle upřesnění rizik zlomeniny v budoucnu ovlivnit indikace léčby [122].

Obrázek 2.3. Výsledky pro zlomeninu krčku femuru (vlevo) a trochanterickou zlomeninu (vpravo), Poole KES, Treece GM, Mayhew PM, Vaculík J, Dungal P, et al. (2012) Cortical Thickness Mapping to Identify Focal Osteoporosis in Patients with Hip Fracture. PLOS ONE 7(6): e38466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038466>



Tabulka 2.5. Podrobnosti k ložiskovitým ztenčením kortikální kosti u pacientů se zlomeninou proximálního femuru (viz obr. 2.3)

| Typ zlomeniny | Lokalizace ztenčení u případů se zlomeninou | Průměrná tloušťka kortikální kosti v ložisku (se zlomeninou) | | Průměrná tloušťka kortikální kosti v ložisku (bez zlomeniny) | | p hodnota rozdílu |
|--------------------------|---|--|------|--|------|-------------------|
| | | mm | s | mm | s | |
| Zlomeniny krčku femuru | | | | | | |
| Ložisko a | velký trochanter | 1,14 | 0,15 | 1,34 | 0,26 | 0,00407 |
| Ložisko b | malý trochanter | 0,85 | 0,16 | 0,98 | 0,19 | 0,0319 |
| Ložisko c | junkce krček, hlavice | 0,62 | 0,10 | 0,77 | 0,14 | 0,00000350 |
| Trochanterické zlomeniny | | | | | | |
| Ložisko d | velký trochanter | 1,05 | 0,25 | 1,21 | 0,27 | 0,0237 |
| Ložisko e | malý trochanter | 0,78 | 0,15 | 0,88 | 0,17 | 0,0108 |

2.5.2 Kvalita organické kostní matrix (pentosidin)

Vedle strukturální kvality skeletu je též sledována jako potenciální rizikový faktor vzniku zlomeniny kvalita organické kostní matrix. Pevnost kosti je ovlivněna kostní mikroarchitekturou a materiálními vlastnostmi tkáně. Na materiálové úrovni je kostní pevnost určena mineralizací strukturálních jednotek, akumulací mikropoškození a vlastnostmi organické kostní matrix ovlivněnými zejména tvorbou příčněvazebných elementů kolagenu odbourávaných z kostní tkáně při degradaci kosti [92, 54]. Tyto vlastnosti jsou regulovány buněčnými aktivitami a tkáňovou výměnou [139]. Narušená enzymatická tvorba příčněvazebných elementů a nárůst vzniku neenzymatických příčněvazebných elementů kostního kolagenu jsou považovány za určující činitele zhoršených mechanických vlastností při stárnutí, involuční osteoporóze a diabetes mellitus [68, 134]. Snížený obrát kostní tkáně umožňuje tvorbu dalších příčných vazeb kolagenu neenzymatickou cestou, což vede k akumulaci konečných produktů pokročilé glykace kolagenu v kostní tkáni (AGEs non-

enzymatic advanced glycation end-products) [3, 10]. Glykace kostního kolagenu umožňuje snadnější šíření mikropoškození kosti, čímž činí kostní tkáň křehčí a více náchylnou ke zlomenině [162, 163]. Z několika příčněvazebných konečných produktů pokročilé glykace kolagenu byl v kosti kvantifikován pentosidin [112] a jeho akumulace je rovněž dávana do souvislosti se zhoršením mechanických vlastností kostní tkáně s narůstajícím věkem [66, 168]. Pentosidin je neenzymatický příčněvazebný element vznikající spontánní interakcí mezi argininem, lysinem a volnými cukry [135, 140]. Bylo prokázáno, že s věkem dochází k akumulaci pentosidinu v kortikální kosti femuru [136]. Akumulace konečných produktů pokročilé glykace kolagenu v kostní kolagenní matrix je spojována s křehkostí kolagenních vláken a zhoršením mechanických vlastností kortikální a trabekulární kosti [66, 55, 164, 168]. Zvýšený obsah pentosidinu v kortikální a trabekulární kosti souvisel se zhoršením kvality kosti u osteoporotických pacientů se zlomeninou proximálního femuru [133].

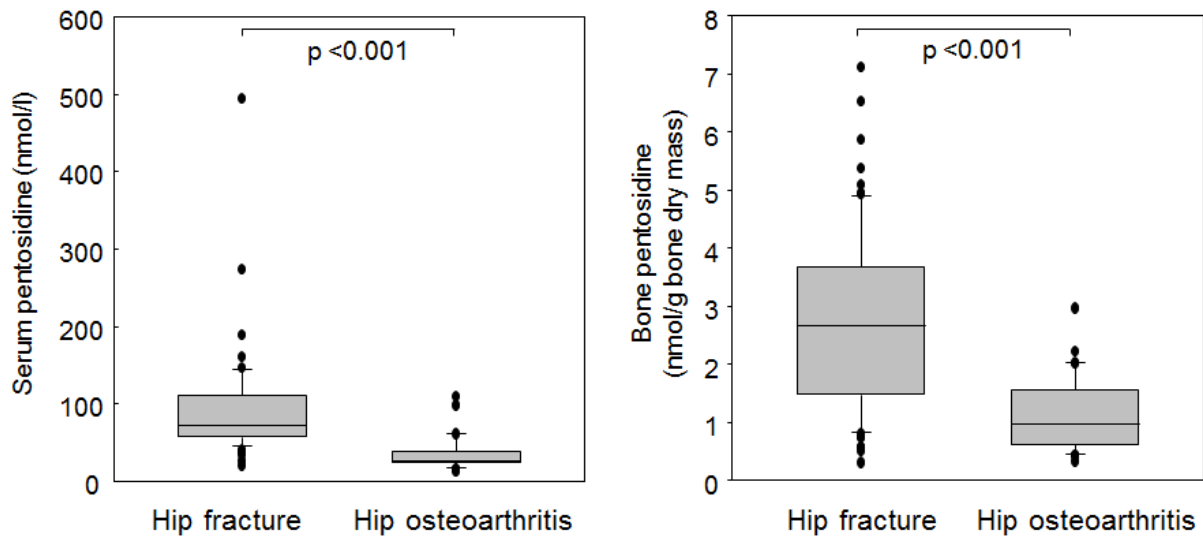
Ve snaze stanovit chování pentosidinu jako biomarkeru zhoršené kvality organické kostní matrix potenciálně ovlivňující riziko zlomeniny byly ve studii Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu porovnány hladiny pentosidinu v séru a v kostních vzorcích proximálního femuru za pomoci kapalinové chromatografie u pacientů, kteří prodělali implantaci cervikokapitální endoprotézy pro zlomeninu krčku femuru a u pacientů bez anamnézy zlomeniny, u kterých byla implantována totální endoprotéza kyčelního kloubu pro artrózu. Do studie bylo zařazeno 70 pacientů se zlomeninou krčku femuru a 41 pacientů s pokročilou artrózou kyčelního kloubu. Popis obou porovnávaných skupin ve studii je uveden v tabulce 2.6. Sérové a kostní koncentrace pentosidinu byly významně vyšší u jedinců se zlomeninami krčku femuru ve srovnání s pacienty s artrózou kyčle (obr. 2.4). U pacientů se zlomeninou krčku femuru byla prokázána významná pozitivní korelace mezi hladinami pentosidinu v séru a obsahem pentosidinu ve skeletu proximálního femuru (obr. 2.5). Nové poznatky výše uvedené studie podporují roli pentosidinu jako potenciálního markeru kvality organické kostní matrix s možností predikce zvýšeného rizika nízkozátěžových zlomenin. Je však třeba dalších studií k definici prediktivní hodnoty sérového pentosidinu [159].

Tabulka 2.6. Charakteristiky porovnávaných skupin

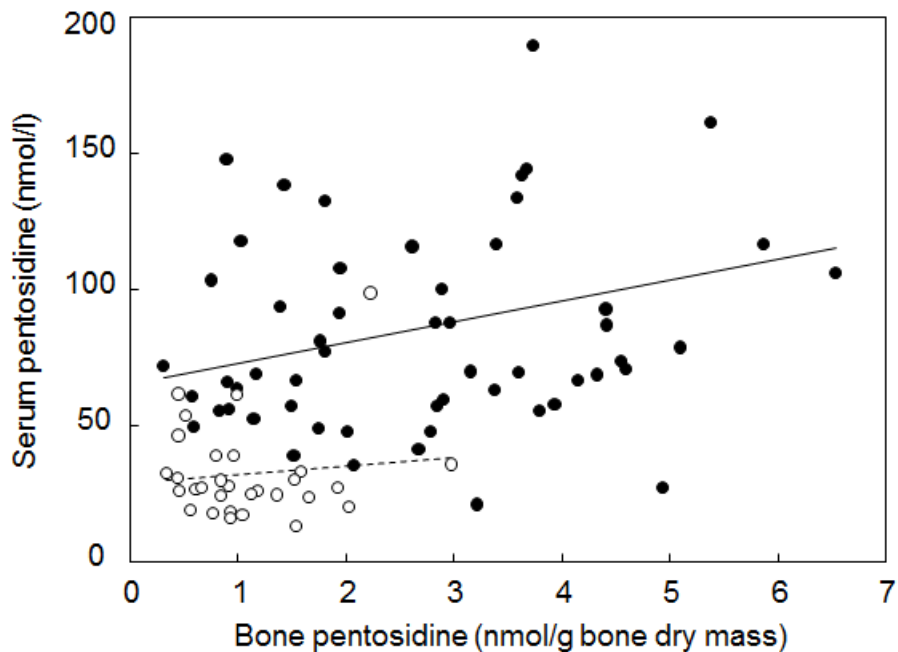
| | Muži | | Ženy | |
|---|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Zlomenina prox. femuru | Osteoartróza kyčle | Zlomenina prox. femuru | Osteoartróza prox. femuru |
| Pohlaví | 21 | 25 | 49 | 15 |
| Věk (roky) | 77.3 ± 9,1 ^a | 64.3 ± 10.9 | 77.3 ± 11.0 | 68.0 ± 7.9 |
| Výška (cm) | 174.0 ± 7.0 | 176.0 ± 5.1 | 161.9 ± 6.9 | 162.9 ± 7.5 |
| Hmotnost (kg) | 75.9 ± 15.0 ^b | 89.7 ± 11.5 | 68.7 ± 15.9 | 79.0 ± 18.0 |
| Zlomenina v anam. (No.) | 2 | 0 | 21 ^a | 0 |
| Glukokortikoidy (No.) | 1 | 0 | 6 | 1 |
| Kouření (No.) | 2 | 2 | 5 | 1 |
| Diabetes (No.) | 3 | 6 | 11 | 3 |
| Kreatinin (μmol/l) | 107 ± 33.9 | 97.6 ± 21.7 | 90.9 ± 29.1 | 79.6 ± 9.1 |
| Pentosidin v kosti (nmol/g kostní sušiny) ^c | 2.96 ^a 0.55;6.80 | 1.10 0.41;2.41 | 2.57 ^a 0.75;5.11 | 0.93 0.45;1.98 |
| Pentosidin v séru (nmol/l) ^c | 73.6 ^a 48.4; 417.4 | 27.1 15.46;80.3 | 71.5 ^a 31.4;154.6 | 30.3 16.2;108.0 |

^a:p<0.001; ^b:p<0.001; ^c:Median a 95% CI

Obrázek 2.4. Obsah pentosidinu v séru a v kostní tkáni u pacientů se zlomeninou krčku femuru a u pacientů s artrózou kyčelního kloubu (Vaculík J, Braun M, Dungal P, Pavelka K, Štěpán J. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced hip osteoarthritis. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016, 17: 308, DOI: 10.1186/s12891-016-1168-7, ISSN 1471-2474)



Obrázek 2.5. Korelace mezi obsahem pentosidinu v kostní tkáni a v séru pacientů s artrózou kyčelního (prázdné kruhy, přerušovaná linie) kloubu a pacientů se zlomeninou krčku femuru (plné kruhy, plná linie, $p < 0,05$)



3. Sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru

3.1 Dosavadní stav prevence zlomenin

Jak již bylo uvedeno výše, po zlomenině proximálního femuru narůstá riziko další osteoporotické zlomeniny včetně rizika vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. Riziko vzniku kontralaterální zlomeniny proximálního femuru je prakticky nejvyšší časně po vzniku zlomeniny prvního proximálního femuru. S postupem času toto riziko klesá. Bylo prokázáno, že farmakologická léčba u pacientů, kteří zlomeninu prodělali, může snížit nejen riziko vzniku další zlomeniny, ale dokonce snížit mortalitu těchto pacientů [24, 89, 98, 101, 108, 115]. Přes tyto skutečnosti nebývá sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru včas zahájena. Přestože u pacientů s prodělanou zlomeninou proximálního femuru je dostatek informací o rizikových faktorech a důsledcích další zlomeniny proximálního femuru, systematická péče o tyto nemocné je nedostatečná [9, 37, 118, 125, 131]. Ve Spojených státech, v Kanadě nebo v Australii jsou během prvního roku po nízkotraumatické zlomenině potřebná opatření zajištěna jen u nejvýše pětiny pacientů [14, 20, 118, 155]. Mezi faktory vedoucí k neuspokojivé sekundární prevenci zlomenin se řadí vysoký věk a kratší očekávaná doba života, nedostatek informací založených na důkazech a komorbiditě. Je přitom známo, že lze léčbou riziko další zlomeniny v oblasti kyčle lze snížit [98, 108, 115]. Významnou bariérou pro účinná opatření v prevenci nízkotraumatických zlomenin je pacientovo nedostatečné vnímání nutnosti osteoporózu léčit a zjistit její příčiny [46, 137]. Je málo pravděpodobné, že by pacient započal s léčbou a dodržoval ji dlouhodobě, pokud není přesvědčen, že trpí závažným onemocněním a že je nutné užívat léky podle doporučení lékaře. V prospektivní randomizované studii zahrnující osmdesát pacientů hospitalizovaných pro zlomeninu proximálního femuru byla polovině pacientů v patnáctiminutovém rozhovoru vysvětlena souvislost mezi osteoporózou a zlomeninou kyčle, vysvětlen význam vyšetření DXA pro diagnózu osteoporózy a léčbu bisfosfonáty a byla vysvětlena důležitost lékařského sledování v léčbě osteoporózy. Tito pacienti byli též vybaveni pěti otázkami k léčbě osteoporózy pro praktického lékaře a tyto otázky jim byly připomenuty po 6 týdnech telefonicky. Polovina pacientů v kontrolní skupině obdržela brožury popisující postupy k prevenci pádů. Pacienti obou skupin byli kontaktováni telefonicky šest měsíců po propuštění s cílem zjistit, zda začala být osteoporóza léčena. Výsledek byl hodnocen jako pozitivní, pokud u pacienta bylo provedeno denzitometrické vyšetření a byla mu poskytována antiresorpční léčba. Po šesti měsících v obou skupinách

zemřeli 4 pacienti. U patnácti pacientů ze 36 (42 %) z první skupiny byla osteoporóza léčena praktickým lékařem ve srovnání se 7 pacienty z 36 (19 %), u kterých osteoporóza léčena nebyla. Důkladné poučení pacienta mělo významný efekt v jeho nasměrování k léčbě osteoporózy ($p = 0,0036$) [53].

Pro včasné zajištění sekundární prevence zlomenin je nejúčinnějším opatřením koordinovaná systematická spolupráce specializovaných pracovišť. Koordinátor zajišťuje spolupráci ošetřujícího ortopeda, praktického lékaře a osteologického pracoviště. Úlohou koordinátora je komunikace s lékaři, kteří péči o nemocné zajišťují, identifikace pacientů, kteří jsou indikováni k vyšetření příčin a dlouhodobé sekundární prevenci zlomenin, ověření prodělané zlomeniny, zhodnocení osobní a rodinné anamnézy, zajištění laboratorních testů a osteodenzitometrického vyšetření a vysvětlení výpovědi těchto vyšetření pacientovi, a hodnocení pravděpodobnosti vzniku dalších zlomenin. Významným úkolem koordinátora je také poučení pacientů (výživa, fyzická aktivita, prevence pádů, medikace), zajištění rehabilitace, úpravy výživy a bezpečné dlouhodobé farmakoterapie, jakož i kontrola adherence pro doporučená opatření [11, 60, 95]. Společnost International Osteoporosis Foundation (IOF) doporučuje využití a naplňování role koordinátora za pomoci Fracture Liaison Services (FLS) v programu Capture the Fracture® ve snaze vyplnit mezeru v péči o pacienty po nízkozátěžové zlomenině [2]. V procesu sekundární prevence zlomenin je důležité verbální nebo písemné informování pacienta o osteoporóze, riziku zlomenin, a o možných opatřeních, tak jak je to uvedeno v českých doporučených postupech sekundární prevence zlomenin proximálního femuru [153, 160]. Doporučení byla přijata Českou společností pro metabolická onemocnění skeletu, Českou revmatologickou společností i ministerstvem zdravotnictví.

3.2 I. Ortopedická péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu

Postupy vznikly na základě spolupráce Ortopedické kliniky IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu v Praze v rámci výzkumných záměrů MZd ČR 0002384101 a MZd ČR 000237280. Postupy obsahují doporučení v předoperační péči, v prevenci trombózy v peroperačním období a po operaci a v prevenci infekce po operaci zlomeniny. Poukazují na vliv typu anestezie na pooperační vývoj stavu pacienta, na vliv odkladu operace zlomeniny na výsledek léčby. Obsahují doporučení operačních výkonů u

zlomenin krčku femuru podle dislokace zlomeniny, věku a stavu pacienta, kdy jsou zlomeniny řešeny osteosyntézou dynamickým skluzným šroubem, implantací cervikokapitální endoprotézy nebo implantací totální endoprotézy. Zlomeniny pertrochanterické, intertrochanterické a subtrochanterické jsou řešeny osteosyntézou nitrodřeňovým implantátem nebo dynamickým skluzným šroubem. Vedle otázek chirurgického ošetření postupy obsahují doporučení k rehabilitační léčbě po operaci a řešení sociální otázky. Novým článkem k běžné ortopedické péči u pacientů po zlomenině horního konce stehenní kosti bylo doporučení sekundární prevence zlomenin se zhodnocením rizika vzniku další zlomeniny. Algoritmus ortopedické péče u pacientů se zlomeninou horního konce stehenní kosti byl shrnut do následujícího závěru, uvádím jej v plném znění:

Pacienti se zlomeninou proximálního femuru mají být hospitalizováni, peroperačně zajištěni (interní vyšetření, fixace zlomeniny extenzí, prevence infekce a tromboembolické nemoci),

a) chirurgické řešení by mělo být zajištěno do 24 hodin osteosyntézou DHS nebo nitrodřeňovým implantátem, případně implantací cervikokapitální endoprotézy nebo totální endoprotézy kyčelního kloubu (osteosyntéza zlomeniny krčku femuru by měla být provedena do 6 hodin),

b) v pooperačním období má být zajištěno monitorování EKG, TK, bolesti, má být zajištěna saturace kyslíkem, úprava nerovnováhy minerálů, dieta s vysokým obsahem bílkovin a má být jednorázově podáno 60 000 IU vitamínu D₃,

c) pacient má být mobilizován do 24 hodin, pokud to umožňuje jeho celkový stav a stav operované končetiny – mobilita, funkce a duševní schopnosti před úrazem určují po chirurgickém ošetření úspěch rehabilitace, délku hospitalizace a stupeň závislosti na dopomoci,

d) propuštění do domácího ošetření, zařízení následné péče nebo zpět do institucí má být provázeno zhodnocením rizika vzniku další zlomeniny a doporučením léčby osteoporózy nebo dalších vhodných vyšetření – pacienti mají být po propuštění z ortopedického oddělení předáni do dlouhodobé odborné péče spádového osteologického pracoviště (jeho úkolem je zajistit vyšetření nutná pro diferenciální diagnostiku a vhodný způsob léčby pacienta) a do péče rehabilitačního pracoviště (kde po zhodnocení stavu jsou zajištěna indikovaná cvičení a prevence pádů).

3.3 II. Následná osteologická péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii

Podrobná diagnostika a diferenciální diagnostika kostního onemocnění u pacientů s prodělanou zlomeninou proximálního femuru a možnosti léčby antiosteoporotické i osteoanabolické u těchto pacientů byly později shrnuty ve druhém publikovaném dílu doporučených postupů následné osteologické péče. Na doporučené postupy ortopedické péče tak navazuje doporučený postup osteologické péče publikovaný v časopisu Česká revmatologie v roce 2015 [153]. V postupech jsou na základě rešerše databáze Medline uvedeny výsledky klinických studií zabývajících se účinností léčby osteoanabolické a léčby antiosteoporotické ke snížení relativního rizika zlomenin. Vyhledávání bylo zaměřeno na účinnost a bezpečnost léčby u pacientů se zlomeninou proximálního femuru ve věku 75 a více let, protože v České republice právě v této věkové kategorii dochází k výskytu 80 % všech zlomenin proximálního femuru u žen a 57 % všech zlomenin proximálního femuru u mužů.

3.3.1 Účinky suplementace vápníkem a vitamínem D

V metaanalýze 116 studií porovnávající efekt antiosteoporotických léků včetně vitamínu D a vápníku suplementace samotným vápníkem nevedla prokazatelně ke snížení rizika neobratlových zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Suplementace samotným vitamínem D rovněž nevedla ke snížení tohoto rizika. Protektivní efekt vedoucí ke snížení rizika neobratlových zlomenin a zlomenin proximálního femuru mělo ve srovnání s placebem pouze současné podávání vápníku a vitamínu D, kdy efekt byl výraznější u zlomenin proximálního femuru (OR,0,81; 95% CI, 0,68-0,96) [110]. V observační retrospektivní studii byl sledován vliv deficiencie vitamínu D na antiresorpční terapii čtyřmi bisfosfonáty a raloxifenem u 1515 žen s postmenopauzální osteoporózou léčených těmito preparáty průměrně po dobu 13,1 měsíce. Za hraniční hodnotu byla považována sérová koncentrace vitamínu D 50 nmol/l. Mezi pacientkami s deficiencí vitamínu D a pacientkami bez deficiencie vitamínu D byl zaznamenán významný rozdíl v měřených hodnotách BMD v oblasti kyčle a páteře. Ve sledovaném souboru se vyskytlo 151 klinických zlomenin. Zlomeninou bylo postiženo 12,3% pacientek s deficiencí vitamínu D a 8,8% bez deficiencie vitamínu D. Při

nedostatečné suplementaci vápníkem a při nízkých hladinách vitamínu D není antiresorpční terapie dostatečně účinná. [1]. Těžká deficeience vitamínu D, koncentrace 25hydroxyvitamínu D pod 30 nmol/l, po zlomenině v oblasti kyčle při akutním přijetí je prokazována u 60 % pacientů. U 80 % pacientů bývají hladiny pod 50 nmol/l. Pouze u 4 % pacientů bývají hladiny vyšší než žádoucích 75 nmol/l. Pouze 10 % pacientů při akutním přijetí pro zlomeninu proximálního femuru užívá vitamin D. Pacienti se suplementací 800 – 880 IU vitamínu D za den mají při akutním přijetí signifikantně vyšší hladinu vitamínu D oproti průměrným hladinám u těchto pacientů (63,5 nmol/l oproti 34,6 nmol/l) [15]. Ve studii rok po zlomenině proximálního femuru pacientky s extrémně nízkou hladinou vitamínu D (menší než 22,5 nmol/l zjištěnou při přijetí pro zlomeninu) měly prokazatelně nižší výkonnost dolních končetin hodnocenou funkčními testy ve srovnání s pacientkami s hladinou vyšší než 22,5 nmol/l. Pacientky s extrémně nízkou hladinou vitamínu D měly rovněž do roka po zlomenině vyšší výskyt pádů. Zajištění dostatečného příjmu vitamínu D, tak aby sérové koncentrace 25hydroxyvitamínu D dosáhly alespoň 60 nmol/l, snižovalo ve studii u pacientek po zlomenině riziko pádů a upravovalo sekundární hyperparatyreózu [94]. Výsledkem metaanalýzy pěti randomizovaných studií u pacientů se zlomeninami kyčle a sedmi randomizovaných studií nevertebrálních zlomenin hodnotících riziko zlomeniny bylo zjištěno, že suplementace 800 IU vitamínu D denně v prevenci zlomenin je účinná ve smyslu snížení relativního rizika zlomeniny. U suplementace 400 IU vitamínu D vliv na snížení relativního rizika zlomeniny prokázán nebyl [17]. V metaanalýze u osob v domovech dlouhodobé péče snižovala suplementace vápníkem a vitamínem D v dávce 800 IU a vyšší mezi jinými sledovanými faktory statisticky významně riziko zlomenin v oblasti kyčle (0,86; 0,74-0,98) [138]. Jedním z vysvětlení lepší účinnosti této suplementace u osob v domovech dlouhodobé péče než v běžné populaci, je lepší compliance a původně nízký příjem vápníku ve srovnání s běžnou populací. Podle systematického přehledu suplementace vitamínem D a vápníkem v běžné populaci s výskytem přibližně 8 zlomenin proximálního femuru na 1000 jedinců za 1 rok může snížit počet těchto zlomenin o 1 zlomeninu. Ve vysoce rizikové populaci pacientů v institucích s odhadovaným rizikem 54 zlomenin na 1000 jedinců za 1 rok může být tento počet snížen o 9 zlomenin. [8]. Podle metaanalýzy randomizovaných studií suplementace vitamínu D a vápníku může suplementace snížit riziko vzniku zlomenin o 12 %. Při prokazatelně vysoké compliance může riziko snížit až o 24 %. Jako optimální byla potvrzena účinnost dávky vápníku 1200 mg denně s aplikací 800 IU vitamínu D [154]. Naopak v kontrolovaných studiích v běžné populaci pacientů, kteří byli před zlomeninou mobilní, kde byla compliance nízká (40%, resp. 60%), nebyla účinnost suplementace vápníkem a

vitaminem D prokázána [59]. V metaanalýze osmi randomizovaných kontrolovaných studií suplementace vitaminem D a vápníkem nebylo snížení rizika zlomenin proximálního femuru průkazné (0,91; 95% CI, 0,78–1,05) [16]. Pokud však byly uvažovány jen studie, kde se podával vitamin D v denní dávce vyšší než 400 IU, bylo snížení rizika zlomenin proximálního femuru průkazné (0,82; 95% CI, 0,69–0,97). Snížení rizika vzniku všech nevertebrálních zlomenin bylo rovněž průkazné (0,80; 95% CI, 0,72–0,89). Důležitá je tedy dobrá dlouhodobá compliance a optimální denní dávka vitaminu D 800 IU. Již za 6 týdnů po vysazení suplementace vápníkem a vitaminem D u pacientek s průměrným věkem 75 let byla prokázána zvýšená sérová koncentrace PTH a zvýšená hladina markerů osteoresorpce. Lze se tak domnívat že suplementace vitaminem D a vápníkem snižuje u starších žen kostní resorpci možná supresí hladiny PTH [124]. Podle metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií bylo u starších osob průkazné snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle při suplementaci vitaminem D a vápníkem (0,82; CI 0,71–0,94), ale nebylo průkazné při suplementaci samotným vitaminem D (1,10; CI 0,89–1,36). Bylo stanoveno relativní riziko pro vznik zlomeniny kyčle při souběžné suplementaci vitaminem D a vápníkem ve srovnání se suplementací samotným vitaminem D (0,75; CI 0,58 – 0,96) [25]. U pacientů, kteří již prodělali zlomeninu proximálního femuru, byla účinnost suplementace vápníkem (1 000 mg) a vitaminem D₃ (800 IU) hodnocena v jedné kontrolované studii [64]. Riziko neobratlových zlomenin u těchto pacientů bylo v ročním sledování sníženo v průměru na polovinu. Rovněž bylo v této studii pozorováno snížení počtu pádů u pacientů se suplementací oproti pacientům bez suplementace o více než polovinu (0,48; CI 0,26–0,90). Protože bylo sledováno jen 150 pacientů, výsledek nedosáhl statistické významnosti. Přesto lze suplementaci vápníkem a vitaminem D v doporučených denních dávkách považovat za nezbytnou také u pacientů po zlomenině v oblasti kyčle. U pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle má být zajištěna aplikace vitaminu D v dostatečné dávce. Pacient má dostat jednorázově 3 ml Vigantolu (60 000 IU vitaminu D₃) hned při hospitalizaci pro zlomeninu. Následně má být podáváno buď 6000 IU vitaminu D jednou týdně, nebo 800 IU vitaminu D denně [17]. Vyšetřením koncentrace 25hydroxyvitaminu D₃ v séru je možné potvrdit účinnost suplementace. V případě, že je v séru koncentrace 25hydroxyvitaminu D nižší než 60 nmol/l, je vhodné jednou za měsíc opakovat podání 40 000 IU (2 ml Vigantolu, resp. 1 mg, vitaminu D₃) a efekt léčby monitorovat. Suplementaci kalcia je vhodné zajistit podáváním 500 mg elementárního kalcia večer.

3.3.2 Účinky farmakologické léčby

Ovlivnění kvality kostní hmoty lze dosáhnout dvěma farmakologickými přístupy, stimulací novotvorby kostní hmoty nebo zpomalením remodelace kosti antiresorpčními léky. Pro volbu vhodného antiosteoporotického léku u pacientů se zlomeninou proximálního femuru je třeba zvažovat vedle účinnosti dlouhodobé léčby též její účinky na hojení zlomeniny a její bezpečnost pro kost i další tkáň [107, 126]. Je jasně prokázáno, že dlouhodobá léčba antiresorpčními preparáty je účinná při snižování rizika zlomenin. Antiresorpční (antiosteokatabolické) léky zpomalují úbytek kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti. Při léčbě pokračuje sekundární mineralizace kosti. V posledních letech se objevily obavy, že dlouhodobé snížení kostního obratu může vést ke vzniku únavových zlomenin. Bylo zaznamenáno, že účinky snížení kostního obratu na kostní tkáň jsou závislé na délce antiresorpční léčby. Předpokládá se, že vznik stresových zlomenin, jako jsou atypické zlomeniny femuru, může být podmíněn sníženou schopností kostní tkáň reparovat mikropoškození při antiresorpční léčbě [107, 126]. Pouze některé studie poskytly údaje o účinnosti léků u pacientů starších 70–75 let, ve věku kdy se zlomeniny proximálního femuru nejvíce vyskytují. Léčba alendronátem 5 mg denně a po roce 10 mg denně při osteoporóze u žen ve věku nad 75 při průměrném sledování 2,9 roku snížila riziko zlomeniny proximálního femuru, nikoli však neobratlových zlomenin [47]. Léčba risedronátem po 3 letech ve srovnání s placebem průkazně snížila riziko zlomenin proximálního femuru i neobratlových zlomenin u žen ve věkovém rozmezí 70–79 let, pokud měly prokázanou prevalentní zlomeninu. Riziko zlomenin proximálního femuru léčba snižovala i u žen zařazených do studie protože měly osteoporózu, ale snížení rizika neobratlových zlomenin bylo hraniční ($p = 0,03$). Snížení rizika zlomenin nebylo prokázáno u žen ve věku ≥ 80 let (v průměru 83 let), zařazených do studie jen s přihlédnutím k přítomnosti jednoho z klinických rizikových faktorů zlomeniny [102]. Risedronát průkazně (o 69 %) snížil incidenci rekurentní zlomeniny v oblasti druhostranné kyčle u pacientek, které již zlomeninu kyčle prodělaly [115]. Kyselina zoledronová v tříletém sledování u žen ve věku ≥ 75 let (průměrný věk 79 let) průkazně snižovala riziko neobratlových zlomenin a klinických zlomenin obratlů [24]. Snížení rizika neobratlových zlomenin po roce od podání kyseliny zoledronové bylo prokázáno u pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle (průměrný věk 75 let). Kyselina zoledronová v dávce 50 mg byla podána 90 dnů po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního femuru i.v. aplikací v průběhu 15 minut a byla opakována po 12 měsících po dobu trvání studie. Pokud byla u pacientů zjištěna nízká hladina vitamínu D nebo nebyla známá, byl aplikován bolus vitamínu

D3 nebo D2 (v dávce 50 000–125 000 IU perorálně nebo intramuskulárně) 14 dnů před první infuzí kyseliny zoledronové. Následně všichni pacienti dostávali denní suplementaci kalcia (1000–1500 mg) a vitamínu D (800–1200 IU). Střední doba sledování pacientů byla 1,9 roku. Pacienti byli sledováni po dobu až 5 let. Ve skupině léčené kyselinou zoledronovou bylo riziko neobratlové zlomeniny 7,6% a ve skupině s aplikací placeba 10,7%. Riziko nové klinické zlomeniny ve skupině léčené kyselinou zoledronovou bylo 8,6% a ve skupině s aplikací placeba bylo 13,9%, což znamenalo snížení absolutního rizika o 5,3 % a relativního rizika o 35 %. Výskyt nových zlomenin proximálního femuru byl 2% ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 3,5% ve skupině pacientů s aplikací placeba. Snížení relativního rizika o 30 % bylo hodnoceno jako nevýznamné. U pacientů léčených kyselinou zoledronovou byla o 28% nižší mortalita než u pacientů v kontrolní skupině ($p < 0,01$) [98]. Při nedostatečné suplementaci vápníkem a nízké hladině vitamínu D není dostatečně účinná ani antiresorpční terapie [1]. Před zahájením léčby aminobisfosfonáty je třeba zkontrolovat a případně upravit saturaci vitamínem D a kalcémií. Při léčbě musí být zajištěn doporučený denní příjem vitamínu D (800 IU) a vápníku (1200 mg). Kontraindikací léčby aminobisfosfonáty je alergie na tyto léky a nedoporučují se při kontraindikaci užívání vitamínu D nebo vápníku, při deficienci vitamínu D (S-25(OH)D pod 25 nmol/l), při koncentraci vápníku v séru pod 2,1 mmol/l a nad 2,65 mmol/l, při zvýšení ALT nad dvojnásobek normy, při leukopenii (pod 2500 / μ l), při snížení clearance kreatininu $< 0,5$ ml/sec, S-albuminu pod 30 g/l. U pacientů s clearance kreatininu $\geq 0,67$ ml/sec nebo u pacientů se zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávkování. První podání aminobisfosfonátů může navodit reakci akutní fáze. Reakce zahrnuje muskuloskeletální bolest, horečku, malátnost. Bývá proto připodobňována příznaky chřípce. Avšak příznaky reakce akutní fáze jsou ještě variabilnější, protože zánětlivá odpověď může postihnout kteroukoli tkáň včetně gastrointestinálního systému, horních cest dýchacích či oka. Příznaky byly například pozorovány do 15 dnů po podání kyseliny zoledronové u 42 % pacientů ve srovnání s 12 % jedinců, kteří dostávali placebo. Příznaky vymizely během několika dnů a byly hodnoceny jako těžké pouze u 10% symptomatických pacientů (tj. u 2-3% léčené populace) [127]. Frekvence příznaků byla podstatně menší při aplikaci následných dávek. Příznaky lze snížit podáváním paracetamolu nebo nesteroidních antirevmatik [157]. Pokračování léčby aminobisfosfonáty je vhodné zvážit po 4-5 letech jejich aplikace. Incidence atypických zlomenin lokalizovaných v subtrochanterické oblasti a v oblasti diafýzy femuru je uváděna v rozmezí 3–50 na 100 000 pacient-roků a zvyšuje se s trváním léčby aminobisfosfonáty [141]. Incidence osteonekrózy čelisti u pacientů léčených

aminobisfosfonáty pro osteoporózu se uvádí mezi 1 až 90 na 100 000 pacient-roků. Její výskyt je mírně vyšší než v populaci. Osteonekróza čelisti je závažnou komplikací stomatochirurgických výkonů zejména u pacientů se špatnou ústní hygienou. Riziko jejího výskytu je vyšší při souběžné léčbě kortikoidy, pokud jsou bisfosfonáty podávány intravenózně a zejména pokud jsou u onkologických pacientů používány ve vyšších dávkách [86]. Informace o předchozí antiosteoporotické léčbě u pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle při zvažování léčby je tedy velmi důležitá. U pacientů neschopných zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 minut užívání perorálních bisfosfonátů není vhodné. Dále není vhodné u pacientů s gastroesofageálním refluxem, u pacientů s aktivní nebo rekurentní gastroduodenální vředovou chorobou a u pacientů s anamnézou krvácení do GIT v posledním roce a u pacientů se zvýšeným rizikem tohoto krvácení. Aplikace perorálních bisfosfonátů není dále vhodná u pacientů s achalasií, strikturou jícnu nebo poruchou jeho motility.

Denosumab tlumí remodelaci kosti potlačením osteoklastické osteoresorpce, je také účinnou léčbou osteoporózy u žen ve věku 75 let nebo starších. Do klinické randomizované studie denosumabu z celkového počtu 7 808 postmenopauzálních žen bylo zařazeno 31,7 % žen této věkové skupiny a studie proto měla statistickou sílu hodnotit vliv léčby na riziko nových zlomenin kyčle a obratlů. Denosumab byl ve studii aplikován oproti placebo v dávce 60 mg v šestiměsíčních intervalech při denní suplementaci kalcie (≥ 1000 mg) a vitamínem D (≥ 400 IU). Po 3 letech aplikace denosumabu u žen ve věku ≥ 75 let se průkazně snížila incidence zlomeniny proximálního femuru se snížením absolutního rizika o 1,4 % v porovnání se ženami, které dostávaly placebo (2,3 % u pacientek s aplikací placebo a 0,9 % u pacientek s aplikací denosumabu, snížení relativního rizika o 62 %, $p = 0,007$). Pokud byly brány v úvahu pacientky s BMD T-skóre v oblasti krčku femuru na počátku studie $-2,5$ a méně došlo rovněž k redukci absolutního rizika o 1,4 % (2,8 % ve skupině s placebem oproti 1,4 % ve skupině s aplikací denosumabu, $p = 0,02$). Pokud byly brány v úvahu oba rizikové faktory, věk ≥ 75 let a BMD T-skóre $\leq -2,5$ došlo k redukci absolutního rizika o 2,4 % (4,1 % ve skupině s placebem oproti 1,7 % ve skupině s denosumabem, $p = 0,02$). Snížení rizika zlomenin obratlů a zvýšení BMD nebylo významně ovlivněno funkcí ledvin (2 817 žen mělo GFR mezi 0,5-1 ml /sec). BMD se průběžně zvyšuje při pokračující léčbě denosumabem. Po podání 60 mg denosumabu pacientům s osteoporózou přetrvává antiresorpční účinek léku nejméně 6 měsíců. Markery osteoresorpce v séru se v průměru upravují do dolního pásma referenčních mezí ke konci každého dávkovacího intervalu. Denosumab se nehromadí ve skeletu a jeho účinky na osteoklastickou osteoresorpci jsou rychle reverzibilní po vysazení léku. Útlum kostní remodelace v období mezi injekcemi léku a s dobou léčení odeznívá.

Léčba nemá závažné nežádoucí účinky, ale kožní vyrážky a ekzémy byly častější u žen léčených denosumabem (3 %) než v placebové skupině (1 %, $p < 0,001$). U starších pacientů je výhodou léčby denosumabem možnost léčit osoby se sníženou renální funkcí. Další výhodou je způsob podání a nepřítomnost reakce akutní fáze. Při aplikaci denosumabu se není třeba obávat nefrotoxicity. Clearance denosumabu není ovlivněna věkem ani renálními funkcemi. U pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle není nutné zahájení léčby denosumabem odkládat na dobu po ukončení hospitalizace pokud je zajištěna saturace vitamínem D [22].

Osteoanabolický teriparatid (PTH 1-34) je v České republice hrazen po dobu 24 měsíců pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a glukokortikoidy indukované osteoporózy. Je aplikován pomocí injekčního péra s.c. jednou denně. Aby léčba teriparatidem byla plně účinná je nutná dostatečná denní suplementace vitamínem D (800 IU) vápníkem (1-1,5 g denně). Podávání teriparatidu je omezeno na dobu dva roky a proto je třeba dlouhodobě udržovat dosažený účinek anti-resorpční léčbou. V registrační klinické studii teriparatidu byla účinnost teriparatidu na snížení rizika zlomenin ověřena také u osob ve věku 75 let nebo starších. Po 19 měsících léčby bylo riziko zlomeniny obratlů sníženo o 65 % ($p < 0,05$). Vzhledem k nízkému počtu osob ve studii starších než 75 let však nebylo možné hodnotit účinnost léčby na snížení rizika neobratlových zlomenin [26]. Teriparatid v dávce 20 mikrogramů denně po dobu 8 týdnů aplikovaný do 10 dnů po zlomenině byl účinný při zrychlení hojení konzervativně léčených zlomenin distálního radia oproti placebo. Zlomeniny byly léčeny zavřenou repozicí. V skupině 34 pacientů léčených teriparatidem došlo k úplnému zhojení zlomeniny (úplnému přemostění tří kortikálních stran ze čtyř) distálního radia průměrně za 7,4 týdne. Ve skupině 34 pacientů s aplikací placebo za 9,1 týdne. Léčba teriparatidem byla i u těchto pacientů starších 75 let bezpečná a incidence hyperkalcémie je u nich nižší než u mladších osob [5]. Bezpečnost léčby byla potvrzena i údaji u 589 žen ve věku ≥ 75 let, které byly pro těžkou osteoporózu léčeny teriparatidem v běžné klinické praxi. Riziko klinických zlomenin v porovnání s incidencí v prvních 6 měsících se po 30 měsících sledování snížilo o 80 % [169]. Účinnost teriparatidu na snížení rizika obratlových a neobratlových zlomenin byla ověřena údaji z klinické praxe, kde rozsáhlá studie prokázala po 24 měsících také snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle [48]. Účinek teriparatidu byl hodnocen v randomizované dvojité zaslepené studii u pacientů po osteosyntéze pertrochanterické zlomeniny femuru ve srovnání s aplikací risedronátu po dobu 26 týdnů. Průměrný věk pacientů byl 77 ± 8 let. Do skupiny léčené teriparatidem bylo zařazeno 86 pacientů a do skupiny léčené risedronátem bylo zařazeno 85 pacientů. U pacientů byl vyplňován dotazník SF-36, prováděn Timed Up-and-Go (TUG) test, hodnocena byla bolest

podle VAS, vyplňováno bylo modifikované Charnley pain skóre a hodnocena byla schopnost chůze. Hodnocení bylo prováděno 6, 12, 18 a 26 týdnů po randomizaci. Pacienti léčení teriparatidem byli schopni provést TUG test rychleji ve všech týdnech hodnocení. Zároveň byla u pacientů léčených teriparatidem zaznamenána menší bolest podle VAS ve 12. a 18. týdnu hodnocení (o 10,6 a 11,9 mm). Nebyly zaznamenány významné rozdíly v hodnocení skóre SF-36, v hodnocení Charnley hip pain skóre, v hodnocení schopnosti chůze či v používání pomůcek při chůzi. Znamky radiologického hojení v 6., 12. a 26. týdnu, mechanické selhání implantátu (teriparatid 7, risedronát 8), ztráta repozice (teriparatid 2, risedronát 4) či nezhojení (0) se významně nelišily mezi skupinami [6].

U starších pacientů s osteoporózou je hojení zlomenin proximálního femuru zpomaleno [111]. Podle některých studií se hojení zlomenin při insuficienci vitamínu D výrazněji nezhoršuje, v jiných studiích je u pacientů se zlomeninou uváděna suplementace vitamínem D jako vhodná [58]. Denosumab a bisfosfonáty hojení zlomenin nezhoršují [1,57]. Bisfosfonáty a denosumab v experimentálních modelech zpomalují remodelaci svalku, ale mechanická pevnost svalku je proti kontrolám větší [56, 90]. Hojení zlomenin se podle preklinických studií, jedné klinické studie a řady kasuistik při osteoanabolické terapii zrychluje [5, 7, 45, 119, 173]. Osteoanabolická léčba je uváděna jako možné řešení u pacientů s atypickými zlomeninami proximálního femuru při léčbě bisfosfonáty v důsledku dlouhodobě utlumené kostní remodelace [141]. Základní podmínkou, aby při chronickém onemocnění osteoporózou zůstávalo riziko zlomenin nižší, než by tomu bylo bez léčby je compliance a dlouhodobé setrvání pacientů na léčbě [44, 52, 146]. Riziko zlomenin však zůstává zvýšené i při plné compliance [93]. Adherence (compliance a persistence) $\geq 80\%$ po dobu dvou let znamená nejméně o 16 % nižší incidenci zlomenin. Téměř polovina žen však ukončuje léčbu perorálními aminobisfosfonáty do 6 měsíců. Platí to i u pacientů s vysokou motivací k další léčbě, jakou je zlomenina v oblasti kyčle. Mezi příčiny nedostatečné adherence k léčbě patří mimo jiné neinformovanost pacienta o onemocnění a o výsledcích a přínosech léčby, ale také nežádoucí účinky léčby a složitý režim užívání léků. Perzistence (doba od zahájení léčby do jejího ukončení) závisí na zkušenostech pacienta s předchozím podáním a je ovlivněna trváním a intenzitou nežádoucích reakcí. Nejčastější příčinou odmítnutí další aplikace antiosteoporotické léčby ze strany pacienta je reakce akutní fáze, která může nastat po parenterálním a perorálním podání aminobisfosfonátů. Perzistence je závislá také na zlepšení kvality života pacienta při léčbě. U pacientů, kteří po několika měsících nepociťují účinky užívání léku, bývá nízká. Významné zlepšení kvality života se uvádí jako jeden z důvodů dobré perzistence k osteoanabolické terapii. Parenterální podání léku zajišťuje aplikaci celé

doporučené dávky a 100% compliance (dodržení režimu léčby, užívání léku doporučeným způsobem) až do podání další dávky léku. V případě parenterálně podaného ibandronátu trvá účinek podaného léku 3 měsíce, v případě denosumabu 6 měsíců a v případě kyseliny zoledronové jeden rok. Součástí opatření zajišťujících compliance při parenterálním podání aminobisfosfonátu mají být kroky, které zmírňují příznaky reakce akutní fáze a zlepšují tak persistenci k léčbě. Dodržováním režimu podání léku (nalačno, zapít, 30-60 minut nesnídat) při léčbě perorálními aminobisfosfonáty je zajišťována nejenom účinnost léku, ale také se dodržováním režimu předejde nežádoucím gastrointestinálním komplikacím. Pokud není lék pacientem užíván pravidelně každý týden nebo každý měsíc, neklesá dostatečně riziko zlomenin a po nové zlomenině pak může pacient léčbu odmítat jako neúčinnou.

3.3.3 Aspekty výživy

Zajištění dostatečného přísunu bílkovin zlepšuje rehabilitaci a klinický průběh po operaci [143, 156]. Úbytek kostní a svalové hmoty zapříčiněný nedostatkem bílkovin ve stravě zvyšuje riziko pádů a zlomenin [129].

3.3.4 Prevence a snížení rizika a následků pádů

Protektory kyčlí. Staršími studiemi je prokazováno statisticky významné snížení rizika zlomeniny kyčle u osob, které pravidelně užívaly protektory kyčlí. [85]. Podle pozdějších studií jsou účinnost i ekonomický přínos tohoto opatření pochybné [87]. Efekt protektorů kyčlí může záviset na adhezenci k tomuto opatření [29, 35, 113].

Úprava modifikovatelných rizikových faktorů v domácím prostředí (úprava nerovných povrchů, obuvi, úprava osvětlení, korekce poruch vidění) snižuje riziko pádů [30]. V kontrolované studii byl prokázán efekt úpravy domácího prostředí po návratu z nemocnice podle odborného doporučení, kdy utrpělo během roku pád jen 36 % pacientů v prostředí s provedenými úpravami ve srovnání se 45% pacientů v prostředí bez úprav [36].

Cvičení ke zlepšení rovnováhy, svalové síly, nácvik chůze, pádů a zdvíhání těžších břemen musejí být přiměřené zdravotnímu stavu pacienta a jeho věku. Při jejich indikaci je nutné zvažovat a eliminovat rizika přetížení kostní hmoty, traumatických zlomenin a kloubních komplikací. Místa pohybového aparátu, kde jsou tato rizika zvýšená, má způsob cvičení zohledňovat. Riziko pádů prokazatelně snižují cvičení zlepšující rovnováhu pacientů [99]. K zajištění účinnosti má být domácí cvičební program dlouhodobý [130]. V případě zajištění

multidisciplinární péče s intenzivním tréninkem bylo v randomizované studii prokázáno významné snížení rizika pádů se zlepšením adherence k rehabilitačnímu programu [145].

Úprava medikace a léčby jiných onemocnění ve vztahu k následujícím lékům může ovlivnit riziko pádů a zlomenin: glukokortikoidy, antihypertenziva, diuretika, léky s proarytmogenním účinkem (např. betablokátory, digitalis), blokátory protonové pumpy, anemizující léky (nesteroidní antirevmatika, dikumariny), hypnotika, neuroleptika, antidepressiva, některá antiepileptika, analgetika (opioidy včetně tramadolu a opiáty) [38].

Úprava výživy a zásobení vitamínem D. Nedostatek vitamínu D je významným modifikovatelným faktorem rizika pádů. Uplatňovat se může nedostatečné zásobení organismu vitamínem D a následně nízká koncentrace kalcitriolu v krvi nebo nedostatečná schopnost ledvin kalcitriol vytvářet. Může se též uplatňovat afinita nebo počet receptorů vitamínu D ve svalové tkáni [128].

3.3.5 Algoritmus osteologické péče

Druhý díl postupů obsahuje doporučená diagnostická a diferenciatně diagnostická vyšetření, doporučení medikamentózní sekundární prevence zlomenin, opatření ke snížení rizika a následků pádů a souhrn organizačního zajištění sekundární prevence nízkotraumatických zlomenin. První bod souhrnu organizačního zajištění přebírá poslední součást doporučení ortopedické péče. Jednotlivé body uvádím v plném znění.

1. Propuštění pacienta po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního femuru má být provázeno zhodnocením rizika další zlomeniny a doporučením léčby osteoporózy nebo dalších vhodných vyšetření. To má být uvedeno v propouštěcí zprávě při předání pacientů do domácího ošetření, zařízení následné péče nebo zpět do institucí (I. Ortopedická péče).
2. Praktický lékař zná podrobně pacientovy anamnestické údaje, jeho funkční stav, komorbidity a medikace, které mohou ovlivnit riziko pádů a zlomenin. Může proto na základě propouštěcí zprávy zajistit pro pacienty nejenom doporučený příjem vápníku a vitamínu D, ale také opatření k prevenci pádů, rehabilitaci a vyžádat doporučení nebo zajištění antiosteoporotické léčby specialistou. Domácí i zahraniční zkušenosti však zatím ukazují nízkou účinnost delegování opatření potřebných pro sekundární prevenci zlomenin na praktického lékaře [149].
3. Před zahájením léčby je vždy nezbytné diferenciatně diagnosticky vyloučit jako příčinu zlomeniny jiné metabolické nebo nádorové osteopatie než osteoporózu. Diferenciatně diagnostická vyšetření a indikaci léčby pacientů po zlomenině proximálního femuru má

zajistit příslušné odborné pracoviště (klinický osteolog, ortoped, revmatolog, endokrinolog nebo internista). Léčbu osteoporózy po zlomenině proximálního femuru je třeba zahájit co nejdříve a nelze ji u pacientů s recentní zlomeninou proximálního femuru podmiňovat osteodenzitometrickým vyšetřením. Je však třeba zajistit vyšetření DXA, co nejdříve to umožní zdravotní stav pacienta, nejpozději však do 6 měsíců a opakovat ho za 2 roky po zlomenině. Individuální pravděpodobnost dalších zlomenin u neléčeného pacienta lze posoudit pomocí nástroje FRAX i bez měření BMD.

4. Pacienti mají být předáni do dlouhodobé odborné péče osteologického pracoviště nebo osteocentra, zvláště pak všichni pacienti s komplikovaným průběhem choroby, diferenciálně diagnostickými problémy, sekundární osteoporózou, s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $\leq 0,6$ ml/s) a s podezřením na hyperfunkci štítné žlázy, hyperkortizolismus, Pagetovu kostní nemoc, osteomalacii, primární hyperparatyreózu nebo malignitu.

5. Pro indikaci osteoanabolické léčby mají být do dlouhodobé odborné péče osteocentra předáni:

a) pacienti, kteří již před zlomeninou prodělali více než jednu zlomeninu obratle, dostávali nejméně dva roky antiresorpční lék a mají při denzitometrii hodnotu BMD ≤ -3 T-skóre,

b) všichni pacienti léčení glukokortikoidy s BMD $\leq -2,5$ T-skóre.

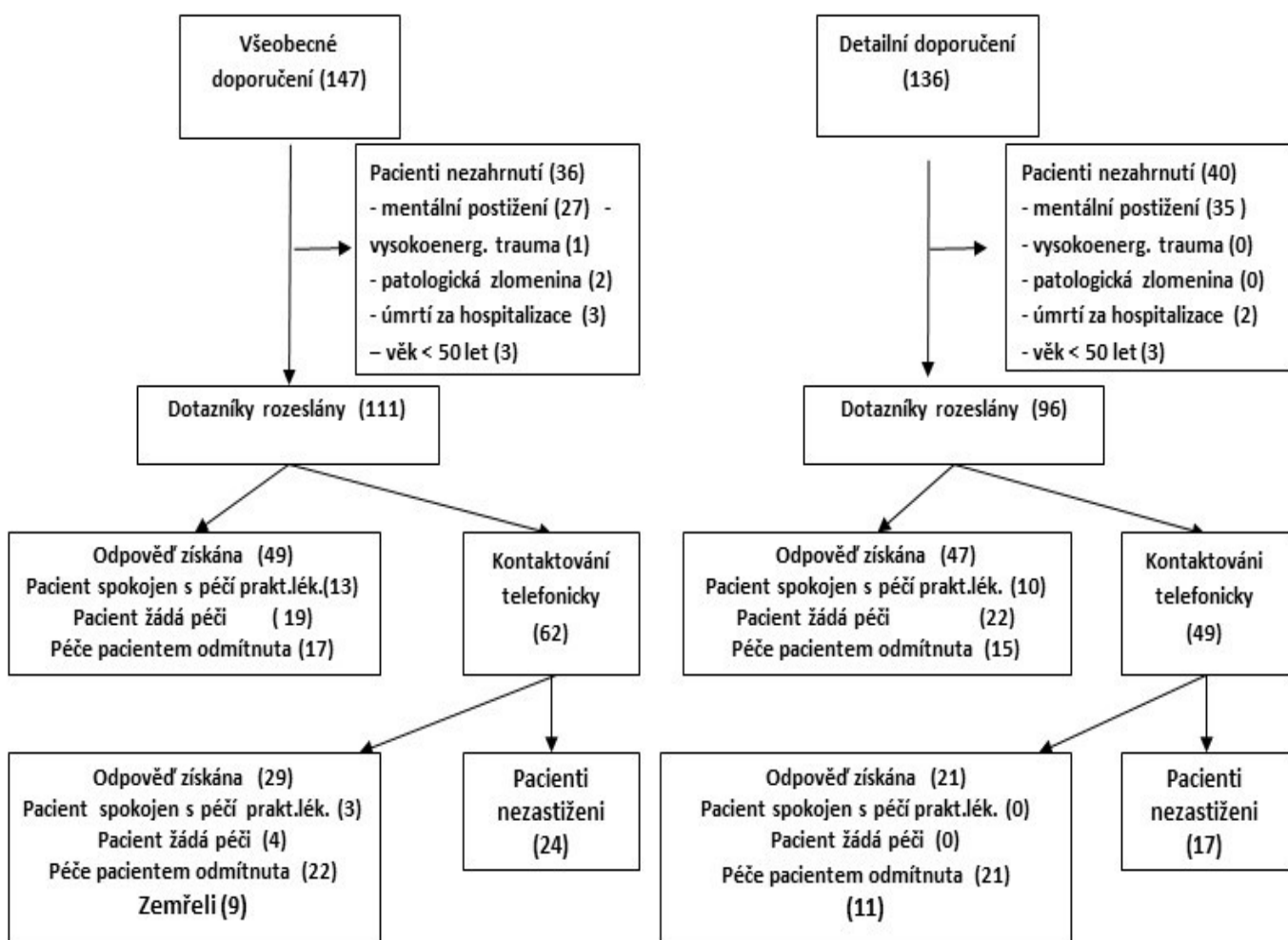
6. V zahraničí některé z výše uvedených problémů řeší systém označovaný jako Fracture Liaison Service [104]. Tento systém integruje standardy péče ortopedických chirurgů, praktických lékařů a specialistů (osteologů, endokrinologů, internistů) tak, aby se potřebné péče dostalo všem pacientům s nízkotraumatickou zlomeninou. V systému je klíčovou osobou specializovaná sestra, která v daném zdravotnickém zařízení zajišťuje, aby u všech pacientů, kteří jsou pro zlomeninu ošetřeni na oddělení ortopedické chirurgie, bylo provedeno osteodenzitometrické a laboratorní vyšetření a posouzení rizika pádů a stanovení pravděpodobnosti prodělat v dalších 10 letech zlomeninu (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), zajišťuje rehabilitace a edukační programy a preskripci léků, které zlepšují kvalitu kostní hmoty a sníží riziko zlomenin. V Evropě je tento systém manažersky zajišťován projektem SCOPE (www.iofbonehealth.org/scope-scorecard-osteoporosis-europe), který monitoruje, jak je v zemích Evropské unie zajišťována péče o pacienty se zlomeninami a může proto být cenným vodítkem pro zdravotnické authority.

4. Materiál a metody

4.1 Soubor pacientů

Protože v propouštěcí zprávě z ortopedického pracoviště se zpravidla uvádí jen osteoporóza jako příčina prodělané nízkotraumatické zlomeniny proximálního femuru, cílem práce bylo posoudit, zda podrobné hodnocení rizikových faktorů a doporučení dalšího postupu může v klinické praxi zlepšit zajišťování sekundární prevence zlomenin u pacientů po ošetření zlomeniny proximálního femuru. Hodnoceny byly dvě skupiny pacientů, kteří utrpěli zlomeninu proximálního femuru a byli ošetřeni na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce. Z 283 sledovaných pacientů se zlomeninou proximálního femuru, 76 nemohlo být zařazeno do studie (obr. 4.1). Celkem bylo ve studii vyhodnoceno 207 pacientů. Kontrolní skupinu tvořilo 111 pacientů, poučených během hospitalizace o zvýšeném riziku vzniku další zlomeniny na podkladě osteoporózy a o možnostech léčby osteoporózy a prevence dalších zlomenin. V propouštěcí zprávě byla osteoporóza obecně uvedena jako základní příčina prodělané zlomeniny proximálního femuru. Ve druhé skupině bylo 96 pacientů po ošetření zlomeniny proximálního femuru rovněž poučených o zvýšeném riziku vzniku dalších zlomenin a o vhodnosti jejich prevence, ale propouštěcí zpráva obsahovala ještě písemné individuální doporučení sekundární prevence zlomenin pro praktického lékaře. Individuální doporučení vhodných opatření [160] bylo vypracováno na osteologickém pracovišti Revmatologického ústavu na základě osteologického dotazníku, který byl vyplněn lékařem u lůžka pacienta během hospitalizace na ortopedické klinice krátce po ošetření zlomeniny.

Obrázek 4.1. Výsledky odpovědí ve studii



4.2 Vyšetření a doporučení

Do první kontrolní skupiny bylo zařazeno 111 všech spolupracujících pacientů ve věku 50 a více let, kteří byli přijati k hospitalizaci pro nízkozátěžovou zlomeninu proximálního femuru v období od 22. 9. 2010 do 29. 1. 2011. S pacienty byl vyplněn osteologický dotazník, byli

poučení o riziku vzniku další zlomeniny, možnostech a vhodnosti prevence zlomenin. Vypracované individuální doporučení však pacientům nebylo při propuštění předáno. Osteoporóza byla v propouštěcí zprávě uvedena jako jedna z hlavních příčin zlomeniny proximálního femuru. V propouštěcí zprávě po ošetření zlomeniny proximálního femuru pro praktického lékaře bylo pouze všeobecně doporučeno vyšetření osteoporózy a zajištění léčby osteoporózy ve spolupráci s odbornými lékaři (osteology). Při pozdějším kontaktování byla také těmto pacientům nabídnuta osteologická péče.

Do druhé skupiny pacientů bylo zařazeno 96 pacientů ve věku 50 a více let, kteří utrpěli nízkozátěžovou zlomeninu proximálního femuru a byli přijímáni k hospitalizaci od 14. 2. do 11. 7. 2011. Podrobná písemná informace o individuální pravděpodobnosti další zlomeniny podle systému FRAX a o vhodnosti dalšího vyšetření osteoporózy a zajištění její léčby byla těmto pacientům poskytnuta ještě za hospitalizace před propuštěním z ortopedického pracoviště (tab. 4.1). Propouštěcí zpráva obsahovala individuální doporučení pro praktického lékaře, které se týkalo vyšetření osteoporózy a její léčby při zohlednění pravděpodobnosti vzniku zlomeniny, vhodnosti dostupné antiosteoporotické léčby pro jednotlivé pacienty a vhodnosti spolupráce s osteology. Systém FRAX byl zpracován na základě dat z české populace [35]. Pacienti s metastatickým postižením skeletu, s metabolickým onemocněním skeletu a nespolupracující pacienti nebyli do studie zařazováni. Individuální doporučení byla vypracována v Osteocentru Revmatologického ústavu v Praze na základě osteologických dotazníků vyplněných v průběhu hospitalizace krátce po operaci ortopedem na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce.

Tabulka 4.1. Charakteristiky populace pacientů

| | Všeobecné doporučení n = 111 | | Detailní doporučení n=96 | |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Muži | Ženy | Muži | Ženy |
| Muži/ženy (n) | 33 | 78 | 24 | 72 |
| Věk (medián, 95% CI) | 76.0 51.8, 89.0 | 82.5 62.0, 91.6 | 77.5 56.8, 87.3 | 81.5 62.3, 89.0 |
| BMI (kg/m ²) | 25.3 ± 2.5 | 25.4 ± 4.4 | 26.4 ± 3.1 | 25.6 ± 6.1 |
| FRAX všechny zlomeniny | 12.3 ± 5.5 | 29.1 ± 10.2 | 15.1 ± 6.7 | 32.7 ± 11.0 |
| FRAX zlomeniny kyčle | 6.6 ± 5.0 | 15.5 ± 9.1 | 8.4 ± 5.9 | 19.4 ± 10.8 |
| Prevalentní zlomeniny * | 11 (33) | 49 (63) | 13 (54) | 47 (65) |
| Anamnéza zlomeniny v rodině * | 1 (3) | 5 (6) | 1 (4) | 7 (10) |
| Kouření * | 10 (30) | 7 (9) | 3 (13) | 9 (13) |
| Glukokortikoidy * | 1 (3) | 3 (4) | 3 (13) | 7 (10) |
| Alkohol * | 6 (18) | 2 (3) | 5 (21) | 4 (6) |
| Sekundární příčiny* | 1 (3) | 21 (27) | 5 (21) | 21 (29) |
| Opakované pády * | 14 (42) | 35 (45) | 10 (42) | 39 (54) |
| Suplementace kalcium * | 2 (7) | 10 (13) | 2 (4) | 16 (22) |
| Antiresorpční léčba* | 1 (3) | 4 (5) | 1 (4) | 5 (7) |
| Vertebrální zlomeniny* | 4 (12) | 21 (27) | 4 (17) | 13 (18) |
| Zlomeniny kyčle* | 1 (3) | 9 (12) | 3 (13) | 11 (15) |
| Nevertebrální zlomeniny mimo kyčle * | 6 (18) | 27 (35) | 6 (25) | 29 (40) |

* údaje: n (%)

4.3 Sledování

Dotazník týkající se zajištění dalších opatření pro sekundární prevenci zlomenin praktickým lékařem byl $5,3 \pm 1,2$ měsíce po propuštění zaslán pacientům. Pacienti byli tázáni, (1) zda užívají po ošetření zlomeniny na základě doporučení vitamin D a kalcium, (2) zda u nich proběhlo denzitometrické vyšetření, (3) zda u nich bylo zajištěno jejich praktickým lékařem osteologické vyšetření na osteologické ambulanci, (4) či zda jsou léčeni aminobisfosfonátem nebo jiným antiosteoporotickým přípravkem. Pacienti, kteří neprodělali osteologické vyšetření, a nebyla jim poskytnuta osteologická léčba, byli tázáni, zda žádají zajištění specializovaného vyšetření a péče v osteologickém pracovišti. Pacienti, kteří neodeslali zpět vyplněný dotazník po dobu 1 měsíce, byli kontaktováni telefonicky (obr. 4.1). Sledován byl počet kontaktovaných pacientů v jednotlivých skupinách, reakce pacientů na nabídnuté další vyšetření a nabídnutou péči. Ze získaných údajů jsme hodnotili zajištění individuálních doporučení předaných pacientům ve druhé skupině za hospitalizace oproti kontrolní první skupině. Cílem bylo ověřit pracovní hypotézu, že přímé doporučení za hospitalizace ve druhé skupině pacientů povede k lepšímu zajištění sekundární prevence zlomenin.

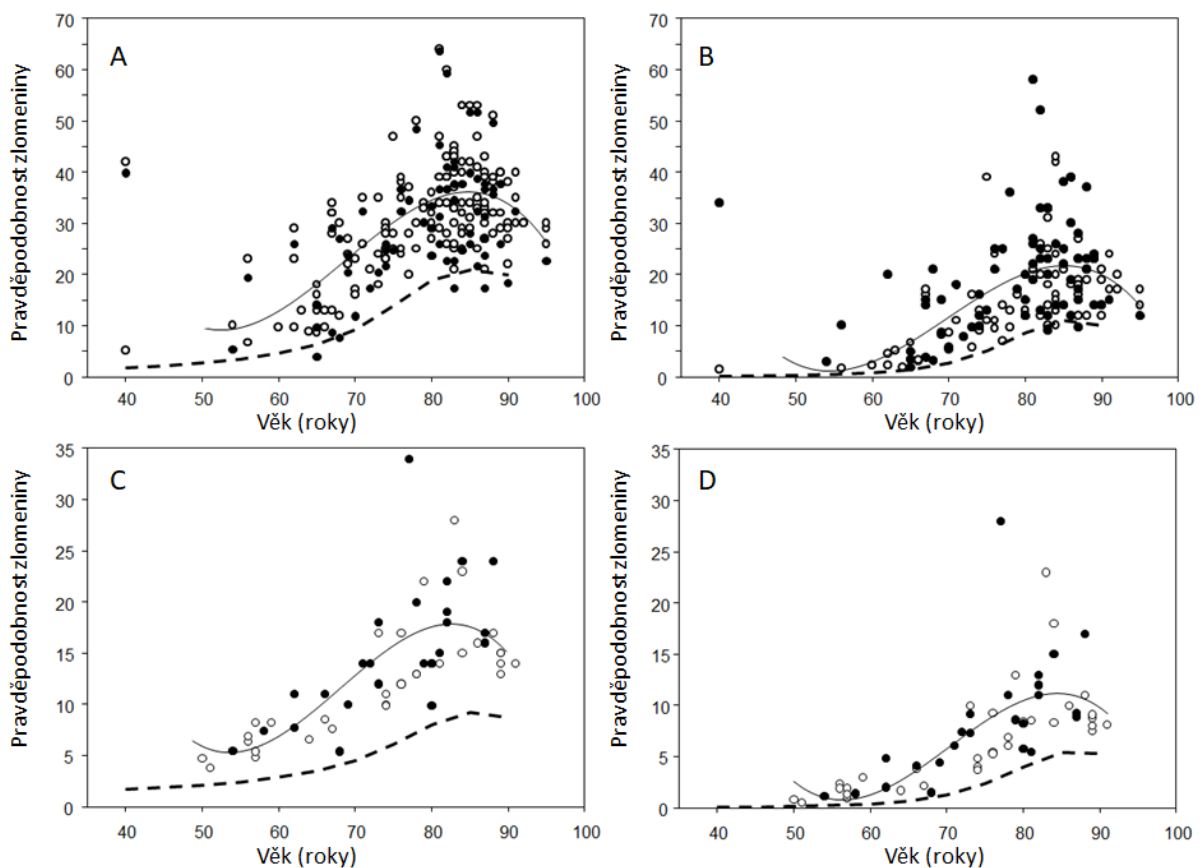
4.4 Statistická analýza

Ke statistickému hodnocení dat byl užit program Statistika StatSoft, Inc. (2010), STATISTICA (Data Analysis Software System), verze 9.1 www.statsoft.com. Pro zjištění rozdílu mezi skupinami pacientů byl použit M-L chí-square test na hladině významnosti 0,05.

5. Výsledky

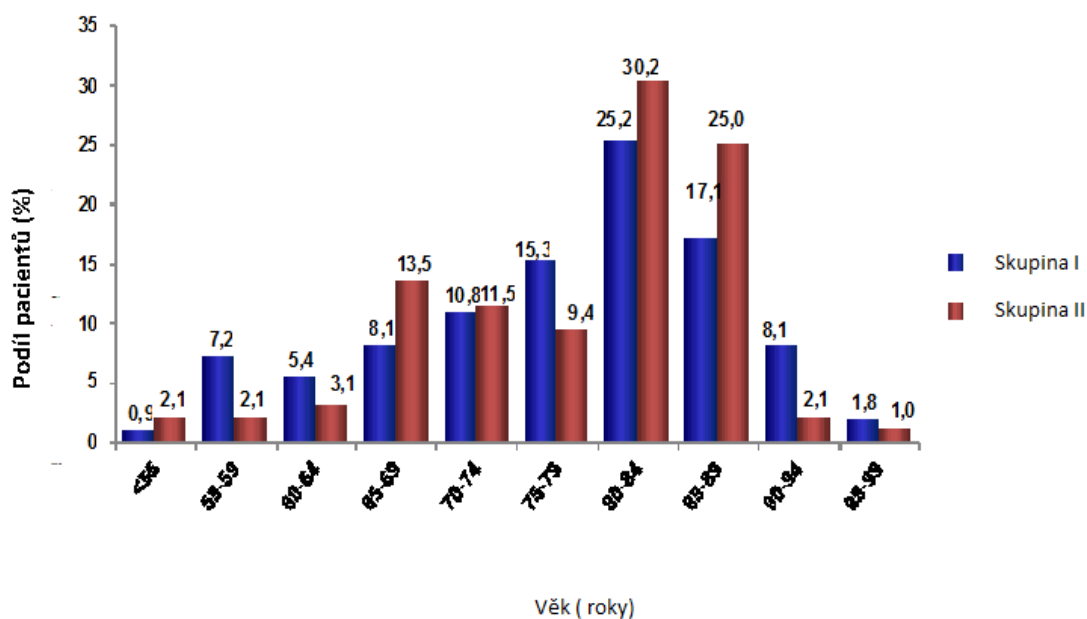
Do studie bylo zahrnuto 207 pacientů, 111 pacientů bylo ve skupině bez individuálního doporučení a 96 pacientů bylo ve skupině pacientů s individuálním doporučením. Charakteristiky populace pacientů použité pro stanovení rizika zlomeniny uváděných též v propouštěcích zprávách jsou uvedeny v tabulce 4.1. Nebyly shledány významné rozdíly z hlediska faktorů rizika zlomeniny mezi oběma skupinami. Pacienti v obou skupinách uváděli opakované pády v průběhu posledního roku před zlomeninou proximálního femuru. Nebyly shledány významné rozdíly z hlediska pravděpodobnosti vzniku osteoporotických zlomenin a zlomenin proximálního femuru mezi pacienty, kterým bylo poskytnuto obecné doporučení a pacienty, kterým bylo poskytnuto detailní doporučení (obr. 5.1).

Obrázek 5.1. Znázornění věku a pravděpodobnosti vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny (A, C) a zlomeniny proximálního femuru (B, D) u žen (A, B) a u mužů (C, D). Prázdné kruhy: skupina s všeobecným doporučením, plné kruhy: skupina s detailním doporučením. Přerušovaná linie: pravděpodobnost zlomeniny v české populaci

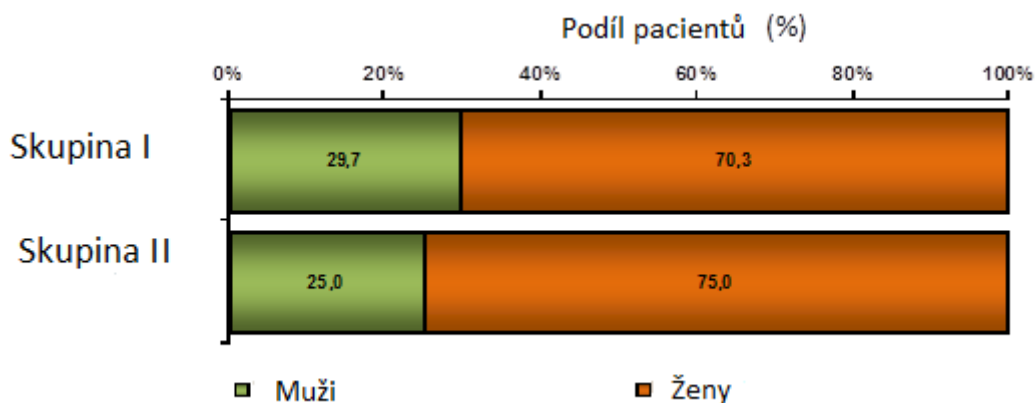


Obě skupiny měly podobnou věkovou distribuci ($p = 0,905$) (obr. 5.2). Průměrný věk pacientů ve skupině bez individuálního doporučení byl $77,8 \pm 10,4$ roku (rozmezí 50–95 let) a ve skupině s individuálním doporučením $78,2 \pm 9,0$ let (rozmezí 54–95 let); 72,5 % všech zařazených pacientů byly ženy (obr. 5.3); 120 z našich 207 pacientů již dříve po čtyřicátém roku věku prodělalo zlomeninu. Z toho 24 pacientů (11,6 %) utrpělo dříve zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru.

Obrázek 5.2. Věková distribuce



Obrázek 5.3. Poměr mužů a žen



Z rozeslaných dotazníků jsme získali zpět 49 (44,1 %) vyplněných dotazníků ve skupině pacientů bez individuálního doporučení a 47 (49,0%) vyplněných dotazníků ve skupině pacientů s individuálním doporučením. Pacienty, kteří neodeslali zpět vyplněný dotazník, jsme kontaktovali telefonicky. V těchto případech se nám pouze podařilo při stručném rozhovoru zjistit, zda pacienti mají zajištěnou péči na osteologickém pracovišti, případně zda pacienti mají či nemají zájem o zajištění osteologické péče. Celkem jsme pomocí dotazníků a telefonických kontaktů získali informace od 78 (70,3 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením, a od 68 (70,8 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení (tab. 5.1).

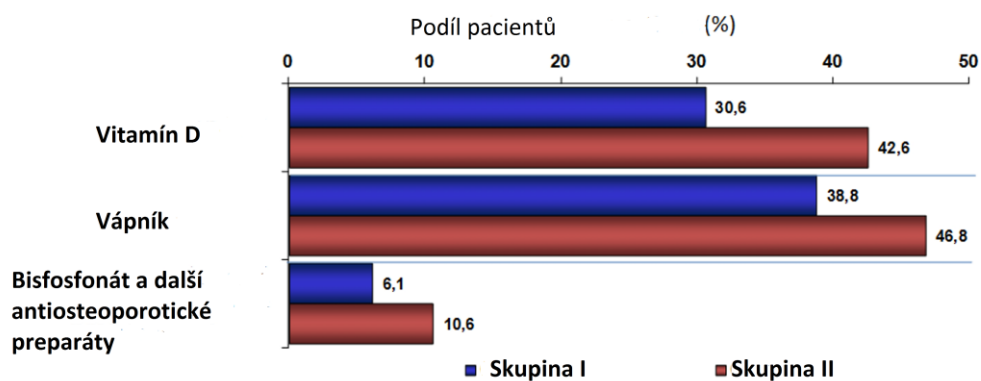
Tabulka 5.1.

| Skupina (počet pacientů) | I. (111) | II. (96) |
|--|--|----------------------------|
| Doporučení | Obecné (kontrolní skupina) | Detailní |
| Věk, průměr, δ | 77,8 (10,4) let | 78,2 (9,0) let |
| Přijetí pacientů | 22. 9. 2010 – 29. 1. 2011 | 14. 2. 2011 – 11. 7. 2011 |
| Dotazníky rozeslány | 31. 3. 2011 8. 4. 2011 19. 4. 2011 4. 5. 2011 | 29. 9. 2011 6. 10. 2011 |
| Vyplněné dotazníky | 49 (44,1 %) | 47 (49,0 %) |
| Kontaktovaní pacienti (vyplněný dotazník nebo telefonický kontakt) | 78 (70,3 %) | 68 (70,8 %) |

Průměrný věk takto kontaktovaných pacientů v obou skupinách byl 76,6 roku. Průměrný věk pacientů v obou skupinách, které se nepodařilo kontaktovat za pomoci dotazníku, ani telefonicky, byl 79,7 roku. Ve skupině pacientů bez individuálního doporučení do získání sledovaných údajů dotazníkem nebo telefonicky zemřelo 9 pacientů. Ve skupině pacientů s individuálním doporučením do získání údajů zemřelo 11 pacientů. Průměrný věk pacientů, kteří zemřeli, byl 83 ± 6 let. Vyšetření v osteocentru bylo u kontaktovaných pacientů zajištěno u 9 (11,7 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení a u tří (4,4 %) pacientů ve

skupině s individuálním doporučením ($p = 0,139$). Zájem o dodatečné zajištění péče v osteocentru mezi kontaktovanými pacienty projevilo 23 (29,5 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení a 22 (32,4 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením ($p = 0,711$); 39 (50 %) pacientů ze skupiny bez individuálního doporučení a 36 (53 %) pacientů ze skupiny s individuálním doporučením odmítlo další péči ($p=0,725$). Celkem byla péče v osteocentru, nebo osteodenzitometrie poskytnuta 7 (14,3 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 7 (14,9 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením ($p = 1,000$) (tab. 5.2). Praktičtí lékaři zajistili RTG vyšetření páteře u 5 (10,2 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení a u 6 (12,8 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením. Suplementace vitamínem D byla po propuštění z ortopedického pracoviště nově poskytnuta 15 (30,6 %) pacientům z první skupiny a 20 (42,6 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením ($p = 0,102$) (tab. 5.2). Kalcium bylo nově poskytnuto 19 (38,8 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 22 (46,8 %) pacientům z druhé skupiny ($p = 0,273$). Léčba aminobisfosfonátem nebo jiným antiosteoporotickým preparátem byla nově poskytnuta 3 (6,1 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 5 (10,6 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením ($p=0,178$) (obr. 5.3, tab. 5.2). Rozdíl v aplikaci nové léčby mezi skupinami není statisticky významný.

Obrázek 5.3. Nově aplikovaná léčba ve skupině s obecným doporučením (skupina I) a ve skupině s detailním doporučením (skupina II).



Tabulka 5.2. Vyšetření a léčba poskytnutá pacientům ve skupině I a ve skupině II podle výsledků dotazníků. Kategorie „Ne – ne“ představuje pacienty, kterým nebyla poskytnuta suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba nebyla zahájena po zlomenině kyčle. Kategorie „Ne – ano“ představuje pacienty, kterým nebyla poskytnuta suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle ale u kterých suplementace nebo léčba byla zahájena po zlomenině kyčle. Kategorie „Ano – ano“ reprezentuje pacienty, kterým byla poskytována suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba pokračovala po zlomenině. Kategorie „Ano – ne“ reprezentuje pacienty, kterým byla poskytována suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba nepokračovala po zlomenině.

| RTG páteře | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | p (skup. I vs II) |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Ano | 5 (10,2%) | 6 (12,8%) | 0,757 |
| Ne | 44 (89,8%) | 41 (87,2%) | |
| Vyšetření krve | II. skupina (N=49) | III. skupina (N=47) | |
| Ano | 22 (44,9%) | 22 (46,8%) | 1,000 |
| Ne | 27 (55,1%) | 25 (53,2%) | |
| Denzitometrie DEXA | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ano | 3 (6,1%) | 6 (12,8%) | 0,312 |
| Ne | 46 (93,9%) | 41 (87,2%) | |
| Osteocentrum | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ano | 7 (14,3%) | 3 (6,4%) | 0,318 |
| Ne | 42 (85,7%) | 44 (93,6%) | |
| Osteocentrum nebo denzitometrie | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ano | 7 (14,3%) | 7 (14,9%) | 1,000 |
| Ne | 42 (85,7%) | 40 (85,1%) | |
| Užívání vitamínu D | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ne – ne | 33 (67,4%) | 22 (46,8%) | 0,102 |
| Ano – ano | 1 (2,0%) | 4 (8,5%) | |

| | | | |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Ano – nově | 15 (30,6%) | 20 (42,6%) | |
| Ano – ne | 0 (0,0%) | 1 (2,1%) | |
| Užívání vápníku | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ne – ne | 29 (59,2%) | 21 (44,7%) | |
| Ano – nově | 19 (38,8%) | 22 (46,8%) | 0,273 |
| Ano – ano | 1 (2,0%) | 3 (6,4%) | |
| Ano – ne | 0 (0,0%) | 1 (2,1%) | |
| Užívání bisfosfonátů | I. skupina (N=49) | II. skupina (N=47) | |
| Ne – ne | 45 (91,9%) | 40 (85,1%) | |
| Ano – nově | 3 (6,1%) | 5 (10,6%) | 0,178 |
| Ano – ano | 0 (0,0%) | 2 (4,3%) | |
| Ano – ne | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | |

Mezi skupinami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v počtu pacientů s určitým vyšetřením a bez tohoto vyšetření.

6. Diskuse

Výsledky práce nepotvrdily pracovní hypotézu, že sekundární prevenci zlomenin příznivě ovlivní podrobné doporučení pacientům a poučení pacientů za hospitalizace o příčině prodělané fraktury, poučení o individuální pravděpodobnosti prodělat další zlomeninu spolu s doporučením praktickým lékařům v propouštěcí zprávě o vhodných opatřeních. Procento pacientů, kterým praktičtí lékaři zajistili další potřebná vyšetření na osteologických pracovištích, nebylo v obou sledovaných skupinách statisticky rozdílné (tab. 5.2). O zajištění osteologického vyšetření a léčby osteoporózy žádalo dotazníkem nebo telefonicky 29,5 % pacientů v první skupině a 32,4 % kontaktovaných pacientů ve druhé skupině. Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné. Ani počty pacientů, kterým byla zajištěna RTG vyšetření páteře a laboratorní vyšetření, se mezi skupinami statisticky významně nelišily. Vliv doporučení nebyl prokázán (tab. 5.2).

Výskyt zlomenin před přijetím pro sledovanou zlomeninu v oblasti kyčle v naší studii, jak bylo uvedeno výše, odpovídá výsledkům australské studie, v níž byla u 348 pacientů přijatých pro zlomeninu kyčle registrována zlomenina před sledovanou zlomeninou kyčle ve 40,8 % případů a zlomenina kontralaterální kyčle byla registrována v 15,9 % případů. Specifická léčba osteoporózy v uvedeném souboru pacientů však byla zaznamenána v 9,5 % případů [123]. Před vznikem námi léčené fraktury proximálního femuru byla pouze 11 pacientům (5,3 %) z 207 poskytována kromě vápníku a vitamínu D léčba účinným antiosteoporotickým přípravkem, což poukazuje na mezeru v sekundární prevenci osteoporózy v České Republice a jinde [84]. Společnost International Osteoporosis Foundation vyvíjí snahy o ucelení péče v prevenci zlomenin v programu Capture the Fracture® na mezinárodní úrovni [2].

Nepotvrdilo se ani naše očekávání, že alespoň suplementace vápníkem a vitamínem D bude lepší u pacientů, kteří obdrželi podrobnou informaci a podrobné doporučení pro praktického lékaře. Zajištění suplementace vápníkem a vitamínem D praktickými lékaři nebylo u sledovaných dvou skupin pacientů statisticky významně rozdílné. V kontrolní skupině bez individuálního doporučení bylo nově léčeno vitamínem D 30,6 % pacientů a ve druhé skupině pacientů, kteří obdrželi individuální doporučení v průběhu hospitalizace, bylo nově léčeno vitamínem D 42,6 % pacientů.

Studie zaznamenává léčbu podle informací pacientů. Nerozlišuje, kolika pacientům mohla být praktickým lékařem léčba předepsána a kolik pacientů nakonec předpis na léčbu osteoporózy využilo. V dánské studii byla v roce 2004 před zlomeninou proximálního femuru

antiosteoporotická léčba již aplikována u 1,6 % žen a 0,6 % mužů, po zlomenině proximálního femuru byla léčba zahájena u 9,2 % žen a 4,1 % mužů [131]. Ve Spojených státech vzrostl od roku 1995 do roku 2002 podíl zahájení antiosteoporotické léčby u pacientů po zlomenině proximálního femuru ze 7 % na 31 [28].

Dalším podstatným faktorem v prevenci zlomenin, o kterém naše studie nevyovídá, je adherence k léčbě (compliance a perzistence). Adherence je základní podmínkou, aby při chronickém onemocnění osteoporózou zůstávalo riziko zlomenin nižší, než by tomu bylo bez léčby. Adherence $\geq 80\%$ po dobu dvou let znamená nejméně o 16 % nižší incidenci zlomenin [146]. Téměř polovina žen však ukončuje léčbu perorálními aminobisfosfonáty do 6 měsíců. Platí to i u pacientů s vysokou motivací k další léčbě, jakou je zlomenina v oblasti kyčle. V uvedené dánské studii střední trvání antiosteoporotické léčby 70 mg alendronátu jednou týdně bylo dodržováno 3,8 roku [131]. Skutečnost, že odpovědnost za léčbu osteoporózy je sdílena několika klinickými odbornostmi znesnadňuje dosažení vyšší úspěšnosti léčby. Vytváření společných doporučených postupů vytváří předpoklady pro překonání tohoto nedostatku. Rozšíření možností léčby osteoporózy vytváří předpoklady pro lepší dodržování této léčby ze strany pacientů. Podávání 70 mg alendronátu jednou týdně prokazatelně vedlo k lepšímu dodržování léčby ve srovnání s aplikací 10 mg alendronátu jednou denně [131]. Nejvyšší míra relativního rizika vzniku další zlomeniny bezprostředně po prodělané zlomenině, a následný pokles tohoto rizika v průběhu dalších let, byla prokázána v řadě studií. Z tohoto pohledu je důležité zdůraznit nutnost zahájení sekundární prevence zlomenin co nejdříve. V dánské studii bylo riziko prodělat po zlomenině kyčle zlomeninu kyčle kontralaterální v prvním měsíci přibližně dvanáctinásobné oproti populaci bez zlomeniny, po roce bylo riziko prodělat zlomeninu kyčle vyšší 2,2násobně. Vyšší riziko prodělat zlomeninu druhé kyčle přetrvávalo 15 let [132]. V další studii, porovnávající riziko vzniku nové zlomeniny po zlomenině kyčle, proximálního humeru nebo páteře, bylo potvrzeno nejvyšší relativní riziko prodělat některou z těchto fraktur bezprostředně po první zlomenině [49]. Rovněž v této studii však bylo potvrzeno protražované riziko vzniku další zlomeniny po 5 letech sledování. Z tohoto pohledu má vždy smysl zahájení sekundární prevence zlomenin i delší dobu po vzniku zlomeniny. V kanadské studii, v níž bylo sledováno, zda praktičtí lékaři léčí diagnózu osteoporózy, při sledování 2 187 mužů na počátku studie byla osteoporóza jako diagnóza vnímána u 2,3 % pacientů s nízkozátěžovou zlomeninou, v závěru sledování po 5 letech však už u 10,3 % pacientů. Po 5 letech sledování ve studii však bylo pouze 10 % pacientů s nízkozátěžovou zlomeninou léčeno pro osteoporózu. I když praktičtí lékaři mají dostatek informací o nutnosti osteoporózu po osteoporotické zlomenině léčit, je jen malé procento pacientů s

nízko-traumatickou zlomeninou praktickými lékaři pro osteoporózu léčeno [118]. Ani v naší studii se nepodařilo toto povědomí předáním doporučení zvýšit. Domácí i zahraniční zkušenosti ukazují nízkou účinnost delegování opatření, potřebných pro sekundární prevenci zlomenin, na praktické lékaře [4, 63, 149]. Doporučováno je zahájení léčby již na ortopedickém pracovišti a delegování pokračování péče na praktické lékaře. V kohortové prospektivní studii u intervenční skupiny proběhlo za hospitalizace vyšetření osteoporózy osteologem a byla zahájena léčba vitamínem D, vápníkem a antiresorpčním preparátem. Pacienti při propuštění z nemocnice obdrželi předpis na léky a žádanku k vyšetření denzitometrií. Byla jim doporučena další léčba osteoporózy u praktického lékaře nebo v osteologickém centru. U kontrolní skupiny bylo doporučeno vyšetření osteoporózy včetně denzitometrie a byla doporučena léčba osteoporózy u praktického lékaře. Šest měsíců po operaci bylo léčeno v intervenční skupině 67 % pacientů a ve druhé skupině pouze 30 % pacientů [43]. V prospektivní randomizované studii byl sledován rozdíl v léčbě osteoporózy kontrolní a intervenční skupiny 6 měsíců po operaci. U intervenční skupiny vyšetření osteoporózy proběhlo spolu se zahájením aplikace vitamínu D a vápníku na ortopedickém pracovišti, kdy léčba osteoporózy antiresorpčním preparátem byla zahájena dva týdny až jeden měsíc po operaci na specializovaném osteologickém pracovišti. Kontrolní skupině byla pro srovnání poskytnuta běžná péče, kdy byli pacienti odesláni k léčbě osteoporózy po zlomenině k praktickému lékaři. V první skupině bylo pro osteoporózu léčeno po 6 měsících 58 % pacientů, ve druhé skupině v péči praktického lékaře bylo po 6 měsících po zlomenině léčeno 29 % pacientů. I když v důsledku intervence byl rozdíl v léčbě mezi skupinami významný, byl původně očekáván ještě větší efekt v počtu léčených pacientů v intervenční skupině [106]. Také výsledky této studie upozorňují, že v České republice chybí doporučený postup u sekundární prevence zlomenin pro praktické lékaře, opírající se o kvalitní metodologii [67], a potvrzují, že dostupnost potřebných vyšetření a léčby je limitována motivací praktických lékařů a omezením preskripce antiosteoporotických léků na specialisty [18, 19]. V japonské studii bylo sledováno 2 328 pacientek ve věku 65 a více let, které utrpěly první zlomeninu proximálního femuru v letech 2006 a 2007 a byly sledovány jeden rok po této zlomenině. Pacientkám a jejich příbuzným byly rozeslány dotazníky s dotazem na výskyt dalších zlomenin a na poskytovanou antiosteoporotickou léčbu. Zpět bylo získáno 46,2 % dotazníků. V 38,1 % případů byly sledované údaje získány z dokumentace nemocnic, kde byly pacientky po ošetření zlomeniny proximálního femuru dále sledovány. U 13,1 % pacientek nebyly získány žádné další údaje, známo bylo úmrtí u 2,6 % pacientek, což bylo vnímáno jako údaj podhodnocený. U 21 % pacientek byla diagnostikována demence.

Antiosteoporotická medikace byla před zlomeninou prvního proximálního femuru podávána u 185 pacientek (7,9 %); 19,6 % pacientek dostávalo antiosteoporotickou léčbu za hospitalizace po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního femuru. U 18,7 % pacientek byla antiosteoporotická léčba předepsána po propuštění z nemocnice, ale pouze třetina z těchto pacientek užívala antiosteoporotickou léčbu po dobu jednoho roku. Do jednoho roku se ve skupině sledovaných pacientek vyskytlo 160 zlomenin, z tohoto počtu 58 (2,5 %) zlomenin kontralaterálního proximálního femuru. K polovině zlomenin kontralaterálního proximálního femuru došlo do 6 měsíců po zlomenině prvního proximálního femuru. Jako rizikový faktor vzniku následné jakékoli zlomeniny, včetně kontralaterální zlomeniny proximálního femuru byla prokázána nižší tělesná hmotnost. Neschopnost chůze bez opory ještě před vznikem sledované první zlomeniny proximálního femuru, znamenala rizikový faktor pro vznik následné zlomeniny ne však zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. Interní komorbidity nebyly ve studii shledány jako rizikový faktor pro vznik další zlomeniny [62]. Podobně jako v jiných studiích a ve výše popsané studii jedna pětina pacientů v naší studii se zlomeninou kyčle trpěla mentálním postižením. Nebyli zahrnuti do naší studie a nedostávali žádné detailní doporučení týkající se léčby osteoporózy. Použití bisfosfonátů by však mělo být zváženo u pacientů s osteoporotickou zlomeninou i s mentálním postižením při prognóze přežití více než 6 měsíců [109]. Podobně jako ve výše uvedené studii [62] pouze 46 % pacientů v naší studii poskytlo vyplněný dotazník. U 29,5 % pacientů ve studii nebylo možno získat žádnou informaci. Výsledky u našich pacientů, kdy též odmítají vyšetření a léčbu osteoporózy, musí být interpretovány v kontextu s komorbiditami, pokročilým věkem, nízkou expektací života a dalšími faktory [69].

7. Závěr

V této studii bylo poskytnuto obecné nebo individuální doporučení sekundární prevence zlomenin 207 pacientům ve dvou skupinách. Po více než dvou měsících od přijetí posledního pacienta v každé skupině byla pomocí dotazníku a případného telefonického rozhovoru získána informace, jak byla doporučení praktickými lékaři zajištěna. Podle těchto informací byla po zlomenině proximálního femuru doporučena suplementace vápníkem nově zajištěna u 42,7 % pacientů a suplementace vitamínem D u 36,5 % pacientů. Antiresorpční preparáty a další antiosteoporotické léky byly nově poskytovány u 8,3 % pacientů. Vyšetření osteoporózy osteologem bylo poskytnuto 10,4 % pacientů. Jen 21,7 % pacientů ze 207 pacientů zařazených do studie, buď formou dotazníku, nebo při telefonickém rozhovoru vyjádřilo zájem o zajištění vyšetření a léčby osteoporózy, 36,2 % pacientů z 207 pacientů zařazených do studie vyšetření a léčbu osteoporózy odmítlo. Dalšími překážkami v realizaci sekundární prevence zlomenin je nedostatek informací o osteoporóze mezi traumatology a praktickými lékaři, nedostatečná koncentrace péče, obava z vedlejších účinků léčby osteoporózy, obava z narušeného hojení kosti v důsledku aplikace antiosteoporotické léčby, obava z ceny léčby a obava lékařů, že léčba nebude hrazena bez osteodenzitometrie. V České republice zůstává prioritou vypracování farmakoekonomicky zdůvodněného doporučeného postupu zajištění léčby osteoporózy u pacientů se zlomeninou proximálního femuru a paže, s klinickou zlomenou obratle a s již prodělanými dvěma nebo více nízkotraumatickými zlomeninami a jeho konsensuální přijetí jak odbornými společnostmi, tak plátcí zdravotní péče.

8. Zhodnocení

Dlouhodobá společná péče zúčastněných pracovišť o pacienty se zlomeninami proximálního femuru vedla k zaměření z hlediska prevence nízkozátěžových zlomenin v několika okruzích či směrech. V několika směrech přinesla nové poznatky. Byla upřesněna incidence nejzávažnějších nízkozátěžových zlomenin, zlomenin proximálního femuru, na podkladě dat z jednotlivých nemocnic na úrovni spádové oblasti Ortopedické kliniky nemocnice Na Bulovce. Incidence zlomenin proximálního femuru byla rovněž zpracována pro Českou republiku. Epidemiologická data vytvořila předpoklad pro stanovení rizika nízkozátěžových zlomenin jednotlivých pacientů a tím bylo umožněno stanovit léčebný práh a sjednocení doporučené péče o pacienty s prodělanou zlomeninou proximálního femuru se zaměřením na

prevenci dalších nízkozátěžových zlomenin. Sjednocené postupy ortopedické a osteologické péče o pacienty se zlomeninou proximálního femuru byly přijaty odbornými společnostmi a byly publikovány. Postupy s praktickými doporučeními péče přinášejí nové prvky v péči o pacienty se zlomeninou proximálního femuru. Společná péče, odborné a technické zázemí zúčastněných pracovišť umožnily specializovanější pohled na problematiku prevence zlomenin s možností ověřovat další možné rizikové faktory a markery rizika zlomenin. Toto specializovanější zaměření přineslo nové poznatky s hlediska rizik vztažených ke struktuře skeletu proximálního femuru a dále nové poznatky z hlediska rizik vztažených k neenzymatické glykaci kolagenu kostní matrix. Definice doporučených postupů péče o pacienty se zlomeninou proximálního femuru umožnila ověření účinnosti doporučení preventivních opatření pacientům a praktickým lékařům. Studie přináší nové poznatky o možnostech sekundární prevence zlomenin u pacientů po zlomenině proximálního femuru, pokud jsou doporučení prevence delegována na praktické lékaře. Nové poznatky v tomto směru umožní další postup k zefektivnění prevence nízkozátěžových zlomenin nejen po zlomenině proximálního femuru.

9. Publikace

Původní práce

Vaculík J, Čelko A, Dungl P, Majerníček M, Stepan J, Džupa V: Secondary fracture prevention in hip fracture patients requires cooperation from general practitioners, Archives of Osteoporosis 2017; **IF 1,96**, přijato k publikaci

Vaculík J, Braun M, Dungl P, Pavelka K, Stepan JJ. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis, BMC Musculoskelet Disord 2016; 17:308. doi: 10.1186/s12891-016-1168-7 **IF 1,684**

Stepan JJ, **Vaculík J**, Pavelka K, Zofka J, Johansson H, Kanis JA. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. Calcif Tissue Int 2012; 90(5): 365–72 **IF 2,376**

Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, **Vaculík J**, Dungl P, Horák M, Štěpán JJ, Gee AH. Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture, PloS One 2012; 7(6): e38466. Epub 2012 Jun 11 **IF 4,092**

Poole K, Skingle L, Gee A, Turmezei T, Johannesdottir F, Blesic K, Rose C, Vindlacheruvu M, Donell S, **Vaculík J**, Dungl P, Horák M, Štěpán J, Reeve J, Treece G. Focal osteoporosis defects play a key role in hip fracture. Bone 2016; 94:124-134 **IF 3,736**

Vaculík J, Dungl P, Malkus T, Majerníček M, Podškubka T, Pavelka K, Štěpán J: Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Čes Revmatologie 2009; 17(3):134–144

Štěpán J, **Vaculík J**, Palička V, Dungl P, Vyskočil V, Pavelka K. Péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. II. Následná osteologická péče. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická

onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii. Čes. Revmatologie 2015; 23(2): 43–56

Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Dungl P. Incidence zlomenin proximálního femuru. Ortopedie 2007; 1(2): 62–68.

Publikace nesouvisející s dizertací

Povýšil C, Kaňa R, Dundr P, Tvrdlík D, Horák M, **Vaculík J**, Podškubka A, Kubeš R. Distribution of chondrocytes containing alpha-smooth muscle actin in human normal, osteoarthrotic, and transplanted articular cartilage. Pathology research and practice 2008;204(12): 883-890 **IF 0,72**

Podškubka A, Staša M, Dvořák V, **Vaculík J**: Artroskopická subakromiální dekomprese. Acta Chir. Orthop. Traum. čechoslov. 2000, 67(3): 175-180

Podškubka A, Kasal T, **Vaculík J**, Krystlík Z: Artroskopická rekonstrukce předního zkříženého vazů transtibiální technikou štěpem z lig. patellae – výsledky po 5 až 6 letech. Acta Chir. Orthop. Traum. čechoslov. 2002, 69, (3): 169-174

Vaculík J, Tóth L, Trnovský M: Výsledky bederních diskektomií. Acta Chir. Orthop. Traum. Čechoslov. 2003, 70(2): 89-9

Majerníček M, Dungl P, Kolman J, Malkus T, **Vaculík J**: Osteosyntéza intrakapsulárních zlomenin krčku stehenní kosti metodou DHS. Acta Chir. Orthop. Traum. Čechoslov. 2009, 76(4): 319-325

Vaculík J, Horák M, Malkus T, Majerníček M., Dungl P, Podškubka A: Stabilita osteosyntézy nestabilních pertrochanterických zlomenin DHS a PFN v randomizované studii. Ortopedie 2008; 2(3): 108-113

Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Dungl P, Podškubka A. Závislost typu následné péče a mortality u pacientů po ošetření zlomeniny proximálního femuru na úrovni soběstačnosti a mobility před úrazem. Ortopedie 2009; 3(6): 284-290

Majerníček M, Dungl P, **Vaculík J**, Malkus T. Léčba zlomenin krčku stehenní kosti. *Ortopedie* 2009; 3(6): 292-298

Horák M, Krystlík Z, **Vaculík J**, Mašek M, Kašpar M, Koutníková H, Dungl P. Účinnost podané chemoterapie u pacientů s osteosarkomem lze posoudit použitím CT perfuze. *Ortopedie* 2010; 4(4): 189-194

Malkus T, **Vaculík J**, Dungl P, Majerníček M. Problematika pertrochanterických zlomenin. *Ortopedie* 2009; 3(6): 274-282

Povýšil C, Dungl P, Skálová H, **Vaculík J**, Horák M, Povýšilová V. Histopatologické změny skeletu u pacientů se zlomeninou krčku kosti stehenní. *Ortopedie* 2009; 3(6): 270-273

Skácelová S, **Vaculík J**, Šimková G, Marešová K, Dungl P, Pavelka K, Štěpán J. Absolutní riziko osteoporotické zlomeniny kyčle u nemocných s frakturou kyčle. *Ortopedie* 2008; 2(3): 115-119

Štěpán J, **Vaculík J**, Dungl P. Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy. *Osteologický Bulletin* 2011; 16(2): 38-42

Ošťádal M, Chomiak J, Frydrychová M, Dungl P, **Vaculík J**. Ponsetiho metoda při léčbě pes equinovarus congenitus (PEC). *Neonatologické listy* 2011; 17(2): 3-6

10. Literatura

1. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 239–44.
2. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C, Group IOFFW. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013; 24(8):2135-2152.
3. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int* 2008, 19(3): 329-337.
4. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DS, Go AS, Goodman M, Smith DH, Platt R, Gurwitz JH. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Arch Intern Med* 2003; 163(17): 2052-2057.
5. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 404-14.
6. Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on recovery after pertrochanteric hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98(22):1868-78.
7. Aspenberg P, Johansson T. Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop* 2010; 81(2): 234-6.

8. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD000227.
9. Bahl S, Coates PS, Greenspan SL. The management of osteoporosis following hip fracture: have we improved our care? *Osteoporos Int* 2003; 14(11): 884-888.
10. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. *Mech Ageing Dev* 1998; 106(1-2): 1-56.
11. Beaton DE, Dyer S, Jiang D, Sujic R, Slater M, Sale JE, Bogoch ER, Osteoporosis Fracture Clinic Screening Program Evaluation T. Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 289-296.
12. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Lu M, Cupples LA, Shaffer ML, Beiser AL, Kelly-Hayes M, Kiel DP. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Arch Intern med* 2007; 167(18):1971-1976.
13. Berry SD, Samelson EJ, Ngo L, Bordes M, Broe KE, Kiel DP. Subsequent fracture in nursing home residents with a hip fracture: a competing risks approach. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10): 1887-1892.
14. Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. *Osteoporos Int* 2009; 20(11):1911-1919.
15. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008;42(3):597-602.

16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551-61.
17. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257-64.
18. Blazkova S, Vytrisalova M, Palicka V, Stepan J, Byma S, Kubena AA, Hala T, Vlcek J: Osteoporosis risk assessment and management in primary care: focus on quantity and quality. *J Eval Clin Pract* 2010, 16(6): 1176-1182.
19. Blazkova S, Vytrisalova M, Stepan J, Palicka V, Býma S, Hála T, Vlček J: Secondary prevention of osteoporosis among general practitioners. *Osteologicky Bull* 2012, 17(1):32-35.
20. Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2005; 16(8): 977-982.
21. Bolet JA, Engh G, Pardon W. Epidemiology of Osteoporosis. Sex and Race Incidence of Hip Fractures. *Arch Intern Med*.1965;116.191-194.
22. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1727-1736.
23. Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 87–94.

24. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2): 292-9.
25. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1415-23.
26. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(5): 782-9.
27. Brennan nee Saunders J, Johansen A, Butler J, Stone M, Richmond P, Jones S, Lyons RA. Place of residence and risk of fracture in older people: a population-based study of over 65-year-olds in Cardiff. *Osteoporos Int* 2003; 14(6): 515-519.
28. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Levin R, Stedman MR, Choudhry NK, Solomon DH. Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995-2004. *J Rheumatol* 2008; 35(2): 319-326.
29. Cameron ID, Kurrle S, Quine S, et al. Increasing adherence with the use of hip protectors for older people living in the community. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 617-26.
30. Close JC. How can you prevent falls and subsequent fractures? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(6): 821-34.
31. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103(2a): 12s-7s.
32. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA. (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22(5): 1277- 1288.

33. Cordey J, Schneider M, Bühler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. *Injury* 2000; 31(Suppl 3): C56-61.
34. Cristofolini L, Juszczak M, Martelli S, Taddei F, Viceconti M. In vitro replication of spontaneous fractures of the proximal human femur. *J Biomech* 2007; 40(13): 2837–2845.
35. Cryer C, Knox A, Stevenson E. Factors associated with hip protector adherence among older people in residential care. *Inj Prev* 2008; 14(1):24-9.
36. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(12): 1397-402.
37. Dreinhofer KE, Anderson M, Feron JM, Herrera A, Hube R, Johnell O, Lidgren L, Miles K, Tarantino U, Simpson H et al. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S44-53.
38. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 935–41.
39. Džupa V, Bartoníček J, Skála-Rosenbaum J. Rozbor souboru pacientů léčených v roce 1997 pro zlomeninu proximálního femuru - základní analýza souboru. *Acta Chir. Orthop. Traum. Čech.* 1999; 66: 236-239.
40. Džupa V, Bartoníček J, Skála-Rosenbaum J, et al. Úmrtí pacientů se zlomeninou proximálního femuru v průběhu prvního roku po úrazu. *Acta Chir. Orthop. Traum. Čech.* 2002; 69: 39-44.
41. Džupa V, Příkazský V, Pazdírek P, et al. Funkční výsledky rok po léčbě pacientů se zlomeninou proximálního femuru. *Osteologický Bulletin* 2002, p. 61-67.

42. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop* 2007; 461: 226–230.
43. Edwards BJ, Koval K, Bunta AD, Genuario K, Hahr A, Andruszyn L, Williams M: Addressing secondary prevention of osteoporosis in fracture care: follow-up to "own the bone". *J Bone Joint Surg Am* 2011, 93(15):e87.
44. Eisenberg DF, Placzek H, Gu T, Krishna A, Tulsi BB. Cost and consequences of noncompliance to oral bisphosphonate treatment. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2015; 21(1): 56-65.
45. Ellegaard M, Kringelbach T, Syberg S, et al. The effect of PTH(1-34) on fracture healing during different loading conditions. *J Bone Miner Res* 2013; 28(10): 2145-55.
46. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004, 15(10): 767-778.
47. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617-24.
48. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Krege JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014; 67: 246–56.
49. Ettinger B, Ray GT, Pressman AR, Gluck O: Limb fractures in elderly men as indicators of subsequent fracture risk. *Arch Intern Med* 2003, 163(22): 2741-2747.
50. von Friesendorff M, Besjakov J, Åkesson K Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(11): 1832–1841.
51. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 1980; 150: 163–171.

52. Ganda K, Schaffer A, Seibel MJ. Predictors of re-fracture amongst patients managed within a secondary fracture prevention program: a 7-year prospective study. *Osteoporos Int* 2015;26(2):543-51.
53. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture: A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87 (1):3-7.
54. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength. *BoneKey Rep* 2012; 1:182.
55. Garnero P, Borel O, Gineyts E, Duboeuf F, Solberg H, Bouxsein ML, et al. Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. *Bone* 2006; 38(3): 300-309.
56. Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24(2): 196-208.
57. Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(19): 1729-36.
58. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone* 2014; 64: 288-97.
59. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9471): 1621-8.

60. Greene D, Dell RM. Outcomes of an osteoporosis disease-management program managed by nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22(6): 326-329.
61. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152(6): 380-90.
62. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(1): 14-21.
63. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA: Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. *Arthritis Rheum* 2002; 47(6): 651-654.
64. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33(1): 45-51.
65. van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int*. 2006; 17(3): 348-54.
66. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, van der Ham F, et al.. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 2005, 37(6):825-832.
67. Hoang-Kim A, Schemitsch E, Sale JE, Beaton D, Warmington K, Kulkarni AV, Reeves S: Understanding osteoporosis and fractures: an introduction to the use of qualitative research. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134(2): 207-217.
68. Ikegami S, Uchiyama S, Nakamura Y, Mukaiyama K, Hirabayashi H, Kamimura M, et al. Factors that characterize bone health with aging in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2014; 33(4): 440-447.

69. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1):269-28.
70. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1675-82.
71. Johnell O, Gullberg B, Allander E, et al, and the MEDOS Study Group. The Apparent Incidence of Hip Fracture in Europe: A Study of National Register Sources. *Osteoporosis Int* 1992; 2(6): 298-302.
72. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12): 1726–1733.
73. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1506-13.
74. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002; 359: 1929-36.
75. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre; 2008.
76. Kanis JA. The Incidence of Hip Fractures in Europe, *Osteoporosis Int* 1993; 3(Suppl 1): 10-15.
77. Kanis JA, Johnell O; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16(3): 229–238.
78. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J,

- Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2): 375-82.
79. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(7): 1237-44.
80. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 385-97.
81. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(1): 1-13.
82. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(8): 1033-46.
83. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(8): 1137-41.
84. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res* 2014; 29(9): 1926-1928.
85. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, et al. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *The Lancet* 1999; 353: 802-805.

86. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3-23.
87. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(4): 413-22.
88. Kim SC, Kim MS, Sanfelix-Gimeno G, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am J Med* 2015; 128(5): 519-526.1e.
89. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic populationbased 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):370–378.
90. Larsson S, Fazzalari NL. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134(2): 291-7.
91. Lawrence TM, Wenn R, Boulton CT, Moran CG. Age-specific incidence of first and second fractures of the hip. *J Bone Joint Surg* 2010; 92-B: 258–261.
92. Leali PT, Muresu F, Melis A, Ruggiu A, Zachos A, Doria C. Skeletal fragility definition. *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2011; 8(2):11-13.
93. LeBlanc ES, Rosales AG, Balasubramanian A, et al. Risk factors for fracture among current, persistent users of bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2015;26(2):713-25.
94. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19(9): 1283-90.

95. Leigheb F, Vanhaecht K, Sermeus W, Lodewijckx C, Deneckere S, Boonen S, Boto PA, Mendes RV, Panella M: The effect of care pathways for hip fractures: a systematic review. *Calcif Tissue Int* 2012, 91(1): 1-14.
96. Levine S, Mankin M, Menczel J, et al. Incidence of Fractures of the Proximal End of the Femur in Jerusalem. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1970; 52-A,6:1193-1202.
97. Lochmuller EM, Zeller JB, Kaiser D, Eckstein F, Landgraf J, Putz R, Steldinger R. Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int.* 1998; 8(6): 591-8.
98. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799–1809.
99. Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, Caparbo VF, Costa RA, Pereira RM. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18(4): 419-25.
100. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.
101. Mathoo J, Cranney A, Papaioannou A, Adachi J. Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2004; 2(1):17–23.
102. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333-40.

103. McLellan AR, Reid DM, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A (2004) Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland. NHS Quality Improvement Scotland (project CEPS99/03)http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/99_03FullReportFINAL_040705pdf. Accessed 25 Oct 2010

104. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporos Int* 2011; 22(7): 2083-98.

105. Melton L J 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992; 7(9): 1005-10.

106. Miki RA, Oetgen ME, Kirk J, Insogna KL, Lindsay DM: Orthopaedic management improves the the rate of early osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008, 90(11): 2346-53.

107. Misof BM, Fratzl-Zelman N, Paschalis EP, Roschger P, Klaushofer K. Long-term safety of antiresorptive treatment: bone material, matrix and mineralization aspects. *BoneKEy Rep* 2015;4: 634.

108. Morin S, Rahme E, Behloul H, Tenenhouse A, Goltzman D, Pilote L. Effectiveness of antiresorptive agents in the prevention of recurrent hip fractures. *Osteoporos Int.* 2007; 18(12): 1625-32.

109. Mosk CA, Mus M, Jos PAM Vroemen JPAM, van der Ploeg T, Vos DI, Elmans LHGJ, van der Laan L. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clinical Interventions in Aging* 2017; 12: 421-430.

110. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1871–80.

111. Nikolaou VS, Efstathopoulos N, Kontakis G, Kanakaris NK, Giannoudis PV. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury* 2009; 40(6): 663-8.
112. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:710-717.
113. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007; 334(7584):82.
114. Omsland TK, Emaus N, Tell GS, et al. Ten-year risk of second hip fracture. A NOREPOS study. *Bone* 2013; 52(1): 493-7.
115. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, Furuichi I, Doiguchi Y, Aoyagi K, Shindo H. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. *Osteoporos Int* 2012; 23(2): 695-703.
116. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, et al. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *Can Med Assoc J*, 1997; 157(10): 1357-63.
117. Papaioannou A, Wiktorowicz M, Adachi JD, Goeree R, Papadimitropoulos E: Mortality, independence in living, and re-fracture, one year following hip fracture in Canadians. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000; 22(8): 591–597.
118. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS *et al*: The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2008, 19(4):581-587.

119. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1583-7.
120. Poole KE, Mayhew PM, Rose CM, Brown JK, Bearcroft PJ, et al. Changing structure of the femoral neck across the adult female lifespan. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 482–491.
121. Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, Vaculík J, Dungal P, Horák M, Štěpán JJ, Gee AH. Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture, *PloS One* 2012;7(6):e38466.Epub 2012 Jun 11.
122. Poole K, Skingle L, Gee A, Turmezei T, Johannesdottir F, Blesic K, Rose C, Vindlacheruvu M, Donell S, Vaculík J, Dungal P, Horák M, Štěpán J, Reeve J, Treece G. Focal osteoporosis defects play a key role in hip fracture. *Bone*. 2016; 94: 124-134.
123. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int* 2003 14(9):780–784.
124. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996; 6(4): 314-9.
125. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, Deswaef A, Verpooten GA, Reginster JY. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(10):2142-2148.
126. Reid IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. *J Intern Med* 2015; 277(6): 690-706.
127. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4380–7.

128. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(2): 102-7.
129. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* 2001;68(5):383-92.
130. Robertson MC, Devlin N, Gardner MM, Campbell AJ. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 1: Randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322(7288): 697-701.
131. Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 2009; 20(2):299-307.
132. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res* 2009; 24(7): 1299-1307.
133. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 986-995.
134. Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(2): 181-188.
135. Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010; 21(2): 195-214.

136. Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N. Single-column high-performance liquid chromatographic-fluorescence detection of immature, mature, and senescent cross-links of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253(1): 26-32.
137. Sale JE, Gignac MA, Frankel L, Hawker G, Beaton D, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Patients reject the concept of fragility fracture-a new understanding based on fracture patients' communication. *Osteoporos Int* 2012, 23(12): 2829-2834.
138. Sawka AM, Ismaila N, Cranney A, et al. A scoping review of strategies for the prevention of hip fracture in elderly nursing home residents. *PLoS ONE* 2010;5(3):e9515.
139. Seeman E, Delmas PD. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2250-2261.
140. Sell DR, Monnier VM: Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 1989; 264(36): 21597-21602.
141. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014;29(1):1-23.
142. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, HofmanA, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone*. 2004; 34(1): 195-202. Erratum in: *Bone*. 2006;38:603.
143. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(10): 801-809.

144. Sievanen H, Kannus P, Jarvinen TL. Bone quality: an empty term. *PLoS Med* 2007; 4(3): e27.
145. Singh NA, Quine S, Clemson LM, et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(1):24-30.
146. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8): 1013-22.
147. Skála-Rosenbaum J, Džupa V, Bartoška R et al. Subsequent contralateral hip fractures: can at-risk patients be identified? An observational study of 5,102 patients. *International Orthopaedics (SICOT)* 2015; 39(4): 755-760.
148. Sobolev B, Sheenan KJ, Kuramoto L, Guy P. Risk of second hip fracture persists for years after initial trauma. *Bone*. 2015;75:72-76.
149. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN, Mogun H, Avorn J. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. *Am J Med* 2003; 115(5): 398-400.
150. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, Zofka J, Johansson H, Kanis JA. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(5): 365-72.
151. Stevens JA, Olson S: Reducing falls and resulting hip fractures among older women *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-2):3-12.
152. Ström O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV et al (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF)

and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2011 6(1-2): 59–155.

153. Štěpán J, Vaculík J, Palička V, Dungal P, Vyskočil V, Pavelka K. Péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. II. Následná osteologická péče. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii. Čes. Revmatol. 2015;23(2): 43-56.
154. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-66.
155. Teng GG, Warriner A, Curtis JR, Saag KG. Improving quality of care in osteoporosis. opportunities and challenges. Curr Rheumatol Rep 2008; 10(2):123-130.
156. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, Bonjour JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. J Am Coll Nutr 1992; 11:519-525.
157. Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma,delta-T-cell proliferation and activation in vitro. J Bone Miner Res 2004; 19(2): 278-88.
158. USCensus Bureau: US Interim Projections by Age, Sex, Race and Hispanic Origin. Washington, DC: US Census Bureau, March 18,2004. Available at: <http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/natprojt02a.pdf>. Accessed July 28,2008.
159. Vaculík J, Braun M, Dungal P, Pavelka K, Stepan JJ. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis, BMC Musculoskelet Disord. 2016 Jul 22;17:308. doi: 10.1186/s12891-016-1168-7.

160. Vaculík J, Dungl P, Malkus T, Majerníček M, Podškubka T, Pavelka K, Štěpán J: Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. *Čes Revmatologie* 2009, 17(3):134-144.
161. Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Dungl P. Incidence zlomenin proximálního femuru. *Ortopedie* 2007; 1(2): 62-68.
162. Vashishth D. Advanced glycation end-products and bone fractures. *IBMS BoneKEy* 2009; 6(8): 268-278.
163. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28(2):195-201.
164. Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006; 39(5): 1073-1079.
165. Vochteloo AJ, Borger van der Burg BL, Roling MA, et al. Contralateral hip fractures and other osteoporosis-related fractures in hip fracture patients: incidence and risk factors. An observational cohort study of 1,229 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(8):1191-7.
166. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2787–2793.
167. Wang M, Bolland M, Grey A, Management recommendations for osteoporosis in clinical guidelines. *Clinical Endocrinology* 2016, 84(5): 687-692.
168. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31(1):1-7.

169. Walsh JB, Lems WF, Karras D, et al. Effectiveness of Teriparatide in Women Over 75 Years of Age with Severe Osteoporosis: 36-Month Results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 2012; 90(5): 373-83.
170. Yli-Kyyny T, Tamminen I, Syri J, Venesmaa P, Kröger H. Bilateral hip pain. *The Lancet* 2011; 377: 2248.
171. Zebaze RMD, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporosis Int* 2003; 14(4): 301-305.
172. Zetterberg C, Elmerson S, Andersson GBJ. Epidemiology of Hip Fractures in Göteborg, Sweden, 1940 - 1983. *Clin Orthop* 1984; 191: 43-52.
173. Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. The role of recombinant PTH in human fracture healing: a systematic review. *J Orthop Trauma* 2014; 28(1): 57-62.