

FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE

PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Marjetka Korpar, mag. farm., spec.

JZ Lekarne Ptuj, Trstenjakova ulica 9, 2250 Ptuj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetka.korpar@lekarnе-ptuj.si

ALI STE VEDELI?

- Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlomi vretenc, kolka, zapestja in nadlahtnice.
- Trajanje zdravljenja osteoporoze je odvisno zlasti od bolnikovega tveganja za zlom in vrste zdravila.
- Po ukinitvi denosumaba pride do hitre izgube mineralno kostne gostote in povečanega tveganja za zlome vretenc, kar lahko preprečimo z uvedbo bisfosfonata za leto do dve po ukinitvi denosumaba.
- Pri starejših ženskah (nad 60 let) in ženskah, ki so že več kot 10 let po menopavzi, se hormonsko zdravljenje praviloma ne uporablja.

1 UVOD

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kostnine, za katero je značilna povečana lomljivost kosti. Glede na vzrok ločimo primarno in sekundarno obliko osteoporoze. Primarna se pojavlja pri obeh spolih, ne glede na starost, najpogosteje pa pri ženskah po menopavzi. Sekundarna je posledica drugih obolenj ali uporabe določenih zdravil. Za bolnike z osteoporozo je značilno, da nimajo kliničnih znakov, prvi znak bolezni je bolečina ob zlomu kosti. Zlomi kosti nastanejo že pri majhni po-

POVZETEK

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kostnine. Za preprečevanje in tudi med zdravljenjem so nujni nefarmakološki ukrepi. Zdravila za zdravljenje osteoporoze delimo na zaviralce kostne razgradnje (se večinoma uporabljajo) in osteoanabolna zdravila. V Sloveniji se trenutno predpisujejo predvsem denosumab in bisfosfonati. Cilj zdravljenja je preprečevanje zlomov. Pri izbiri zdravila upoštevamo dokazano učinkovitost zdravil, ocenjeno tveganje za zlome in druge značilnosti bolnika. Celokupna varnostna profila bisfosfonatov in denosumaba sta dobra. Priporočeno trajanje zdravljenja s peroralnimi bisfosfonati je 5 - 10 let in z denosumabom do 10 let. Po ukinitvi denosumaba pride do hitre izgube mineralno kostne gostote in povečanega tveganja za zlome vretenc, kar lahko preprečimo z uvedbo bisfosfonata za leto do dve po ukinitvi denosumaba. Glukokortikoidi, zaviralci aromataze in antiandrogeno zdravljenje pogosto povzročajo sekundarno osteoporozo.

KLJUČNE BESEDE:

osteoporoza, farmakoterapija, zdravljenje, zdravila

ABSTRACT

Osteoporosis is the most prevalent metabolic bone disease. Non-pharmacological interventions are important not only for its prevention, but also during treatment. Pharmacologic agents for treatment of osteoporosis are classified as either antiresorptive (most commonly used) or osteoanabolic. Denosumab and bisphosphonates are currently the most commonly prescribed osteoporosis drugs in Slovenia. The goal of the treatment for osteoporosis is to reduce the risk of fracture. Drug efficacy, estimated fracture risk and other clinical characteristics are taken into account when choosing the drug. Bisphosphonates and denosumab overall drug safety profiles are good. Recommended treatment duration is 5-10 years for peroral bisphosphonates and 10 years for denosumab, respectively. Denosumab discontinuation is associated with a rapid loss of bone mineral density and increased risk of vertebral fractures. A bisphosphonate prescribed after denosumab discontinuation could reduce this risk. Glucocorticoids, aromatase inhibitors and the antiandrogen treatment may lead to secondary osteoporosis.

KEY WORDS:

osteoporosis, pharmacotherapy, treatment, drugs



škodbi, ob padcu s sedne ali stojne višine, pa tudi ob odsotni poškodbi. Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlomi vretenc, kolka, zapestja in nadlahtnice. Za ženske po 50. letu starosti so značilni predvsem zlomi vretenc in zapestja, zlomi kolka pa za starejše ženske po 70. letu. Podobno velja za moške, le da je pri njih incidenca zlomov zapestja vseskozi majhna. Glavni cilj preventive in zdravljenja osteoporoze je **preprečevanje zlomov** (1-3). Na kosti ugodno vplivajo telesna vadba, zadosten vnos kalcija, vitamina D in beljakovin, neugodno pa kajenje in pretirano pitje alkohola (1-3).

2 KLJUČNA ZDRAVILA

Ključna zdravila za zdravljenje osteoporoze so: (i) **zaviralci kostne razgradnje** oz. antiresorptivi (bisfosfonati, denosumab, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev in hormonsko zdravljenje) ter (ii) **osteoanabolna** zdravila (teriparatid). Bisfosfonati (alendronat, risedronat, zoledronska kislina), denosumab in teriparatid zmanjšajo relativno tveganje za zlome vretenc za 40-70 % in 20-40 % za nevretenčne zlome. Za antiresorptive to pomeni, da moramo zdraviti 15-25 ljudi, da preprečimo en zlom vretenca v treh letih zdravljenja (število oseb, ki jih moramo zdraviti, da dosežemo en odziv na zdravljenje v primerjavi s placebom, angl. *number needed to treat*, NNT) (4). Upoštevati pa moramo, da se z naraščanjem incidence/tveganja (npr. s starostjo), NNT zmanjšuje (5). Največ kliničnih raziskav je za zdravljenje **pomenopavzne osteoporoze**, priporočila za druge skupine bolnikov so pogosto izpeljana iz teh. Pri izbiri zdravila upoštevamo dokazano učinkovitost zdravila (preglednica 1). Med zdravljenjem je treba **zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D**.

2.1. BISFOSFONATI

Bisfosfonati so močni zaviralci kostne razgradnje, ki se zaradi velike afinitete do hidroksiapatita kopičijo v kosteh. So najpogosteje predpisovana zdravila za zdravljenje osteoporoze. Z endocitozo vstopijo v osteoklaste, kjer zavrejo ključni encim mevalonatne poti, čemur sledi zavrtje delovanje osteoklastov in njihova apoptoza (3). Alendronat, risedronat in zoledronska kislina dokazano zmanjšujejo tveganje za zlome vretenc, kolka in nevretenčne zlome, ibandronat pa le za zlome vretenc (preglednica 1) (6).

Preglednica 1: Protizlomna učinkovitost zdravil za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze ob hkratni uporabi kalcija in vitamina D po podatkih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (2, 6). **Table 1:** Anti-fracture efficacy of drugs for postmenopausal osteoporosis when given with calcium and vitamin D, as derived from randomised placebo controlled trials (2, 6).

	Zlomi vretenc	Nevretenčni zlomi	Zlomi kolka
alendronat	+	+	+
risedronat	+	+	+
ibandronat	+	+*	-
zoledronska kislina	+	+	+
HZ	+	+	+
raloksifen	+	-	-
denosumab	+	+	+
teriparatid	+	+	-

Legenda: + dokazana učinkovitost; - ni podatkov; HZ-hormonsko zdravljenje; *-v podskupini bolnikov (naknadna analiza).

Bisfosfonati se dajejo peroralno ali intravensko. Peroralni imajo zelo majhno biološko uporabnost (< 1 %), zato je pomembno, da jih bolniki uporabljajo pravilno. Svetuje se jemanje na tešče z večjim kozarcem vode. Vsaj pol ure (za ibandronat eno uro) po tem naj bo bolnik v pokončnem položaju in naj ne uživa hrane in drugih zdravil, priporoča se pitje le navadne vode (7). Tako se izognemo neželenim učinkom v zgornjih prebavilih in izboljšamo absorpcijo. Ob neprenašanju, slabi učinkovitosti ali nerednem jemanju peroralnih oblik se lahko odločimo za parenteralno aplikacijo (ibandronat in zoledronska kislina). Aplikacija zoledronske kisline poteka v kratki intravenski infuziji enkrat letno, pogoste so infuzijske reakcije podobne gripi, ki jih lahko zdravimo s paracetamolom (8).

Celokupni varnostni profil bisfosfonatov je dober, neželeni učinki so zbrani v preglednici 2. Trdnih dokazov o povezavi bisfosfonatov z večjo pojavnostjo raka požiralnika ni. Huda, vendar zelo redka zapleta zdravljenja z bisfosfonati, sta osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. **Osteonekroza čeljusti** je razgaljenje kostnine na čeljustnici, ki se ne zaceli v osmih tednih po odkritju. Pojavnost pri bolnikov, ki se zdravijo z bisfosfonati zaradi osteoporoze, je le malo večja kot v splošni populaciji (< 0,001 %). To je pogostejši zaplet pri bolnikih z rakavimi obolenji, ki več let prejemajo parenteralne bisfosfonate v odmerkih, ki so vsaj 10-krat večji kot pri zdravljenju osteoporoze (8, 9). Invazivni zobozdravstveni posegi in slaba ustna higiena lahko k temu

prispevajo (10). Lahko se priporoča začasna opustitev zdravljenja z bisfosfonati pri vstavljanju zobnih vsadkov ali ekstrakciji zob in uporabo topikalnih protimikrobnih pripravkov po posegih (8-10). Največje tveganje za osteonekrozo čeljusti ima zoledronska kislina (11). **Atipični zlomi stegenice** so domnevno povezani s pretirano zavoro kostne preнове pri dolgotrajnem zdravljenju z bisfosfonati, vendar je absolutno tveganje pri zdravljenju do 5 let izjemno majhno 3,2-50 primerov na 100.000 oseb-let. S trajanjem zdravljenja pojavnost narašča in je po 8-10 letih 1/1000 (4, 8, 10). Podatki o potencialnem vplivu bisfosfonatov na pojavnost **atrijske fibrilacije** so nasprotujoči. Tveganje je pri peroralnih oblikah majhno, če sploh. Je pa morebiti pomembno, kot so pokazale raziskave, pri parenteralni aplikaciji, zlasti zoledronske kisline. Zato se svetuje previdnost pri uporabi parenteralnih oblik bisfosfonatov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali s hudo boleznijo srca (6, 9).

2.2. DENOSUMAB

Denosumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu RANK (RANKL). Preprečuje vezavo RANKL na receptorje na površini osteoklastov in tako zavira njihovo dozorevanje, delovanje in preživetje. Je močan zaviralec kostne resorpcije, ki zmanjša tveganje za vse vrste zlomov (11). Pri osteoporozni se aplicira kot subkutana injekcija vsakih 6 mesecev, ob tem je treba spremljati serumsko koncentracijo kalcija. Prilagajanje odmerjanja pri zmanjšanem delovanju ledvic načeloma ni potrebno (za razliko od bisfosfonatov), vendar je potrebna večja previdnost glede **hipokalcemije**. Po ameriških smernicah se uporaba denosumaba pri dializnih bolnikih ali pri kronični ledvični boleznini stopnje 5 ne priporoča (12). Neposrednih primerjalnih študij učinkovitosti z drugimi zdravili za zdravljenje osteoporozne še ni. Resni neželeni učinki denosumaba so: hipokalcemija, atipični zlom stegenice in osteonekroza čeljusti (preglednica 2) (8, 13). Glede na omejitve zavarovalnice se ga lahko predpiše: ob neprenašanju oz. neučinkovitosti bisfosfonatov ali bolnicam po 70. letu starosti.

2.3. SELEKTIVNI MODULATORJI ESTROGENSKIH RECEPTORJEV

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev so šibkejši antiresorptivi, agonisti in antagonisti estrogenskih receptorjev, odvisno od tarčnega tkiva; na kosti imajo agonistično delovanje. Najbolj široko uporabljen iz te skupine je **raloksifen**. Raloksifen dokazano zmanjšuje le tveganje za zlome

vretenc, zato ni primerno zdravilo za starejše bolnice, ki so ogrožene tudi za zlom kolka. Zmanjša tudi tveganje za raka dojke in je tako možna izbira pri mlajših ženskah po menopavzi z večjim tveganjem za ta rak. Neželeni učinki raloksifena so zlasti srčno-žilni (preglednica 2). Raloksifen se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje osteoporozne pri ženskah pred menopavzo (pri teh celo zniža mineralno kostno gostoto (MKG) (6).

2.4. HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje je bilo prvo antiresorptivno zdravljenje. Estrogeni namreč zmanjšajo tveganje za zlome. Raziskava *Women's Health Initiative* iz leta 2002 na več kot 16000 pomenopavznih ženskah pa je pokazala, da dolgoročno tveganja pri tem zdravljenju odtehtajo koristi, povečano je tveganje za koronarno bolezen srca, možgansko kap in raka dojke ter v manjši meri za demenco. Za mlajše ženske takoj po menopavzi se lahko predpiše za lajšanje vazomotornih simptomov, hkrati pa koristi kostem. Za starejše ženske (> 60 let) in ženske, ki so že več kot 10 let v menopavzi, pa se praviloma ne uporablja (6, 8).

2.5. TERIPARATID

Teriparatid je osteoanabolno zdravilo, aktivni del molekule humanega rekombinantnega **parathormona** (PTH). Predpisuje se po individualni obravnavi na strokovnih konzilijih v Univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in Mariboru. Preprečuje vretenčne in nevretenčne zlome. Predpišejo ga bolnikom z zelo visokim tveganjem za zlome, ki npr. utrpijo osteoporozni zlom po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja osteoporozne. Uporablja se ga v obliki vsakodnevnih podkožnih injekcij za obdobje do dveh let. Trajanje zdravljenja s teriparatidom je časovno omejeno, ker ni na voljo dlje trajajočih raziskav, zaradi teoretičnega tveganja za osteosarkom (sicer dokazano samo na živalskih modelih pri precej večjih odmerkih teriparatida) (8, 14).

3 PORABA ZDRAVIL V SLOVENIJI

V zadnjem desetletju je v Sloveniji prišlo do velikih sprememb pri zdravljenju osteoporozne. Trenutno se predpisujejo predvsem denosumab in bisfosfonati. Denosumab je prišel na slovenski trg leta 2011, od takrat poraba ves čas močno

Preglednica 2: Neželjeni učinki zdravil za zdravljenje osteoporoze (10).
Table 2: Adverse effects of osteoporosis medications (10).

	Neželjeni učinki
bisfosfonati	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: simptomi v zgornjih prebavilih (peroralna aplikacija), reakcije akutne faze (i.v. aplikacija) • občasni: mišično-skeletne bolečine • redki: vnetje oči, atipični zlom stegenice, osteonekroza čeljusti
denosumab	<ul style="list-style-type: none"> • občasni: kožni izpuščaj • redki: celulitis, atipični zlom stegenice, osteonekroza čeljusti
hormonsko zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> • bolečina v dojkah, glavobol, edemi
raloksifen	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: vazomotorni simptomi, mišični krči • občasni: venski trombembolizmi
teriparatid	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: mišični krči, hiperkalcemija, hiperkalciurija, hiperurikemija • občasni: ortostatska hipotenzija

narašča. Poraba bisfosfonatov je bila največja v letu 2009 in je v letu 2016 znašala le še 42 % porabe iz tega leta. Tudi poraba raloksifena, ki je dosegla vrh leta 2005, se je močno zmanjšala; v letu 2016 je namreč dosegla manj kot desetino takratne. Poraba teriparatida se povečuje, v letu 2016 je rast glede na predhodno leto znašala 14 %.

V starostni skupini 75-79 let je bila v letu 2016 največja poraba bisfosfonatov, v starostni skupini nad 80 let pa denosumaba. Med bisfosfonati je najpogosteje predpisana kombinacija alendronata in holkalciferola, sledita ibandronat in risedronat. Izdatki za zdravila za osteoporozo so bili največji v letu 2008, 12,9 milijona evrov, v letu 2016 so bili 6 milijonov evrov (od tega je bilo 65 % vseh izdatkov za denosumab). Do zmanjšanja stroškov je prišlo zaradi upadanja porabe bisfosfonatov in uvedbe generičnih zdravil (15). Nasploh je pri predpisovanju zdravil za zdravljenje osteoporoze treba upoštevati tudi stroškovno učinkovitost.

4 STAROSTNIKI

Pri mladih je absolutno število zlomov tako nizko, da je absolutno zmanjšanje števila zlomov majhno, zato je NNT visok, s starostjo se NNT zmanjšuje. Raziskav, ki bi proučevale zdravljenje osteoporoze pri (zelo) starih, je malo. Pri

starejših je treba upoštevati več dejavnikov za odločitev o zdravljenju ali nadaljevanju zdravljenja osteoporoze: (i) ocena tveganje za zlome (predhodni zlomi, nemobilnost, uporaba glukokortikoidov...), (ii) pripravljenost in sposobnost bolnika za jemanje zdravil, (iii) pričakovana življenjska doba in (iv) čas, ki je potreben za učinek zdravila. Zdravila za zdravljenje osteoporoze vplivajo na kostno maso, ne pa na druge dejavnike zlomov (padce, mišično maso). Upoštevati je treba, da učinek zdravil ni takojšen in se pokaže okvirno šele po 6 mesecih za zlome vretenc in po 18-24 mesecih za zlom kolka (16). Umirajočim bolnikom in bolnikom, pri katerih pričakujemo smrt prej kot v pol do enem letu, običajno ne predpisujemo preventivne terapije (16). Nepokretnih bolnikov praviloma aktivno ne zdravimo, vendar je treba poskrbeti za varnost pred zlomi, do katerih lahko pride tudi ob premikanju bolnika ali padcu s postelje (17).

5 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Zdravljenje osteoporoze je dolgotrajno in ne vedno uspešno, velik problem je **neadherenca** pri jemanju zdravil. Zlasti pri spodbujanju le-te moramo imeti pomembno vlogo tudi farmacevti! Spremljanje zdravljenja ni tako preprosto kot pri sladkorni bolezni ali arterijski hipertenziji. Uporablja se merjenje MKG in biokemijski kazalci kostne preнове;

za gradnjo kosti N-terminalni propeptid prokolagena tipa I (PINP) in za kostno razgradnjo C-terminalni telo-peptid kolagena tipa I (CTX). Slednji se pri uspešni terapiji spremenijo že v treh do šestih mesecih zdravljenja, vendar se v klinični praksi redkeje uporabljajo. MKG se pri uspešnem antiresorptivnem zdravljenju počasi povečuje, spremembe je težko zaznati (približno 2% letno, napaka meritve MKG pa je 1-2%). Ocena uspešnosti zdravljenja s spremembo MKG z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA) pogosto ni zanesljiva, pri bisfosfonatih je MKG smiselno določati šele po več letih, npr. 5 letih zdravljenja (6, 8, 18).

6 TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Trajanje zdravljenja, razen za teriparatid, ni jasno opredeljeno in je odvisno predvsem od bolnikovega tveganja za zlom in od vrste zdravila. V splošnem je opisano v preglednici 3, je pa pogosto individualizirano. Bisfosfonati se zadržijo v kosti in imajo zato še nekaj časa po ukinitvi ugodne učinke na kosti (zoledronska kislina > alendronat > risedronat). Bolnike z majhnim tveganjem za zlome običajno zdravimo s peroralnimi bisfosfonati pet let, z zoledronsko kislino tri leta, nato lahko zdravljenje prekinemo za dve do tri leti (t.i. *drug holiday*) in ga glede na oceno tveganja za zlom ponovno uvedemo. Pri bolnikih z večjim tveganjem za zlome po začetnem zdravljenju (npr. zlomi ali T-vrednost še vedno pod < -2,5 SD) se lahko zdravljenje podaljša ali se uvede drugo zdravilo brez vmesne prekinitev (10).

Pri drugih antiresorptivih in teriparatidu pa podaljšane zaščitnega učinka na kosti po ukinitvi ni, zato se, vsaj začasno, priporoča preklon na bisfosfonate (4). Pri **denosumabu** pride po ukinitvi najhitreje do povratne pospešitve kostne preнове in povečanega tveganje za zlome vretenc (že po drugem odmerku denosumaba) (19). Čeprav to še ni potrjeno v večjih kliničnih študijah, se naj šest mesecev po zadnji aplikaciji denosumaba uvede za eno do dve leti drugo antiresorpcijsko zdravilo, običajno bisfosfonat (6, 8). Pri denosumabu zato velik poudarek na adherenci in redni aplikaciji zdravila!

Kombinirana oz. sočasna terapija z različnimi zdravili se v splošnem trenutno ne priporoča (10). Če zdravljenje ni uspešno, izključimo sekundarne vzroke osteoporoze, preverimo adherenco, vnos kalcija in vitamina D (20). Priporoča pa se **sekvenčno oz. zaporedno** zdravljenje. Zdravila lahko menjujemo po načelu, da šibki antiresorptiv

zamenjamo z močnejšim, peroralnega s parenteralnim, močan antiresorptiv pa z zdravilom, ki ima drugačen način delovanja (8). Pri bolnikih z velikim tveganjem za zlome začnemo zdravljenje z anabolnim zdravilom. V splošnem se zaradi večje učinkovitosti osteoanabolna zdravila uporabljajo pred antiresorptivi in ne obratno.

7 ZDRAVILA, KI LAHKO POVZROČAJO OSTEOPOROZO

Zdravstveni delavci velikokrat ne pomislimo, da lahko določena zdravila (tudi široko uporabljena) prispevajo k izgubi MKG. Takšna zdravila (z največ dokazi) so **glukokortikoidi, zaviralci aromataze in antiandrogenero zdravljenje**. Za obravnavo bolnikov z glukokortikoidno osteoporozo imamo strokovna stališča Združenja endokrinologov (21), tudi za zdravljenje z zaviralci aromataze (22) in z antiandrogeni (23) obstajajo priporočila. Druga zdravila, ki negativno vplivajo na kosti, so: zaviralci protonske črpalke (ZPČ), določeni antiepileptiki, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina, zaviralci kalcinevrina, heparin, varfarin, supresijsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Za ta zdravila jasnih priporočil/smernic ni; svetuje se spremljanje, ocena tveganja za zlome, ustrezen vnos kalcija in vitamina D in drugi nefarmakološki ukrepi, morebitna menjava zdravila, krajše trajanje uporabe ali nižji odmerki. Za ZPČ so alternativa antagonisti histaminskih receptorjev, za nadomeščanje kalcija ob zdravljenju z ZPČ je bolje izbrati kalcijev citrat namesto kalcijevega karbonata. Antiepileptiki, ki inducirajo jetrni encimski sistem citokrom P450, in tudi valproat, po trenutnih podatkih predstavljajo tveganje za metabolno kostno bolezen. Novejši antiepileptiki (lamotrigin, levetiracetam) tovrstnega negativnega vpliva na kosti nimajo (24).

Preglednica 3: Trajanje zdravljenja osteoporoze (2).

Table 3: Duration of osteoporosis treatment (2).

Zdravilo	Priporočeno trajanje zdravljenja
alendronat, risedronat, ibandronat	5-10 let
zoledronska kislina	3-6 let
raloksifen	do 8 let
denosumab	do 10 let
teriparatid	2 leti (enkrat v življenju)
hormonsko zdravljenje	4-5 let



8 SKLEP

Osteoporozo glede na daljšanje življenjske dobe predstavlja vse večji zdravstveni in socialno-ekonomski problem, zato je nujno pravočasno preventivno svetovanje o nefarmakoloških ukrepih ter presejanje populacije na visoko tveganje za osteoporozni zlom. Ob zdravljenju pa spodbujanje adherence pri jemanju zdravil in zagotoviti zadosten vnos vitamina D in kalcija. Več odprtih vprašanj je še glede spremljanja in trajanja zdravljenja ter optimalnih zaporedij zdravil.

9 LITERATURA

- Kocjan T, Eržen Govc J. *Protokol vodenja bolnikov z osteoporozo: Slovensko osteološko društvo*; 2016.
- Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever Jensterle M, Čokolič M, Zavrtnik A. *Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. Slovenian Medical Journal* 2013; 82: 207-217.
- Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT et al. *Postmenopausal osteoporosis. Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069.
- Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhauser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D et al. *Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVO/ASCO. Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14484.
- the NNT. <http://www.thennt.com/nnt/bisphosphonates-for-fracture-prevention-in-post-menopausal-women-with-prior-fractures-or-very-low-bone-density/>. Dostop: marec 2019.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int* 2019; 30: 3-44.
- Centralna baza zdravil www.cbz.si. Dostop: 19.3.2019.
- Kocjan T. *Sodobno zdravljenje osteoporoze. Izbrana poglavja iz interne medicine* 2017. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana; 2017.
- Podatkovna baza UpToDate. *Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. *Osteoporosis. Lancet* 2019; 393: 364-376.
- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK et al. *Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P T* 2018; 43: 92-104.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. *American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
- Podatkovna baza UpToDate. *Denosumab for osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Podatkovna baza UpToDate. *Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein analogs for osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Furst J, Samaluk V. *Poraba zdravil za osteoporozo. VI. osteološki dnevi. Univerzitetni klinični center Maribor*; 2017.
- Saez-Lopez P, Etxebarria-Foronda I, Mesa Lampre MP, Alonso Garcia N, Sanchez Hernandez N. *Efficacy, cost, and aspects to take into account in the treatment of osteoporosis in the elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.1011.1007>.
- Dugue G, PKiel D. *Osteoporosis in older persons. 2nd ed: Springer*; 2016.
- Mencej Bedrač S, Ostanek B, Mlakar V, Zupan J, Kocjan T, Preželj J et al. *Sodobni pogled na nastanek osteoporoze. Farmaceutski vestnik* 2012; 63: 269-278.
- Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. *Stopping Denosumab. Curr Osteoporos Rep* 2019; 17: 8-15.
- Podatkovna baza UpToDate. *Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women*. Dostop: 19.3.2019.
- Kocjan T, Sever Jensterle M, Preželj J. *Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. Slovenian Medical Journal* 2018; 87: 453-460.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY et al. *Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol* 2017; 7: 1-12.
- Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC et al. *Bone Health and Bone-targeted Therapies for Prostate Cancer: a Programme in Evidence-based Care - Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29: 348-355.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. *Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 185-202.