

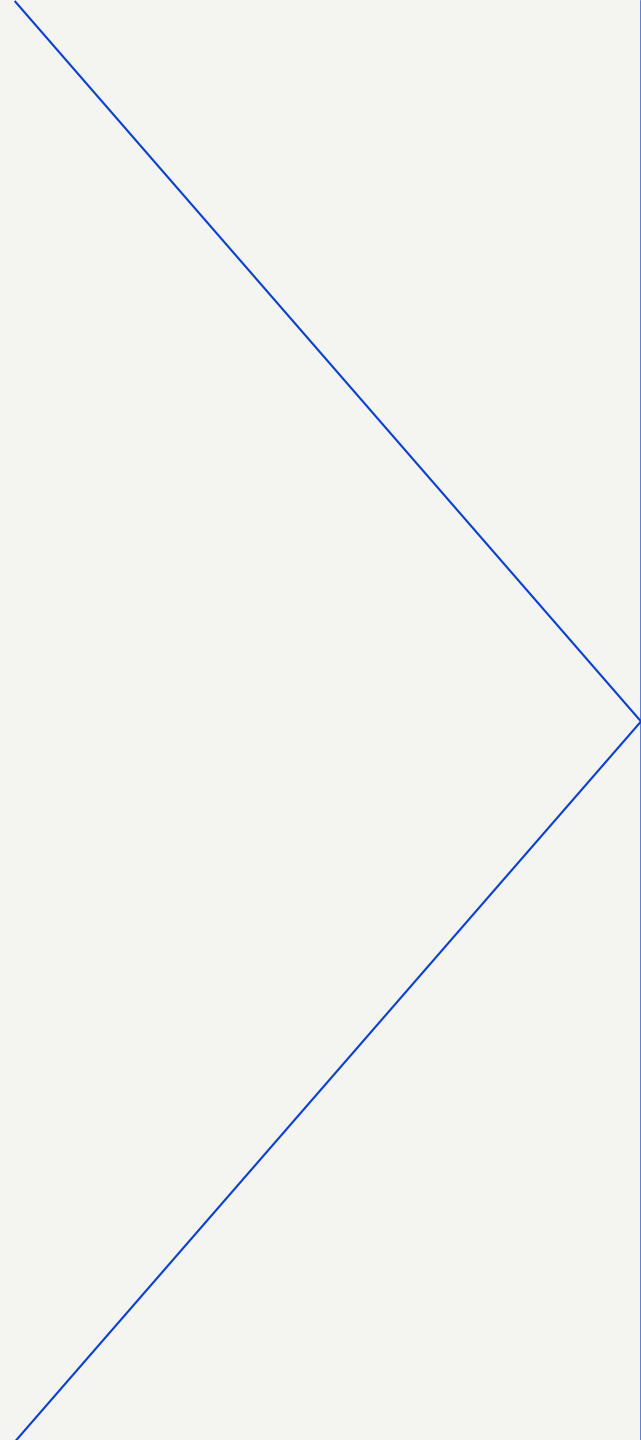
38. MEZIKRAJSKÉ DNY KLINICKÉ BIOCHEMIE JIHOČESKÉHO, KRÁLOVÉHRADECKÉHO A
PARDUBICKÉHO REGIONU, 16.6.2022

Osteoporóza a markery kostního obratu

Ludmila Bernotová,

Roche Diagnostics

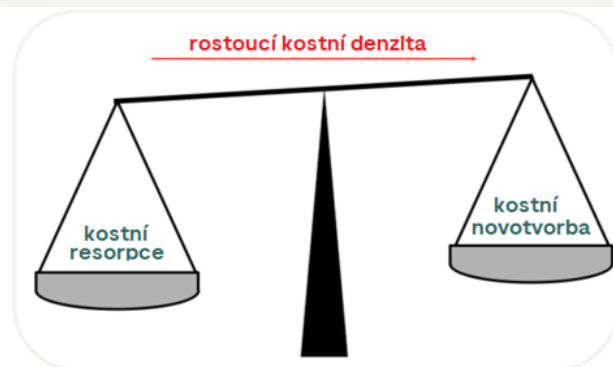
Osnova

- 
- A decorative graphic consisting of a vertical blue line and two diagonal blue lines that meet at a point on the vertical line, forming a large right-pointing arrow shape.
1. Úvod – co to je osteoporóza
 2. Statistiky – projekt SCOPE
 3. Kostní denzita vs. kostní markery
 4. Terapie osteoporózy
 5. Aktuální doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP

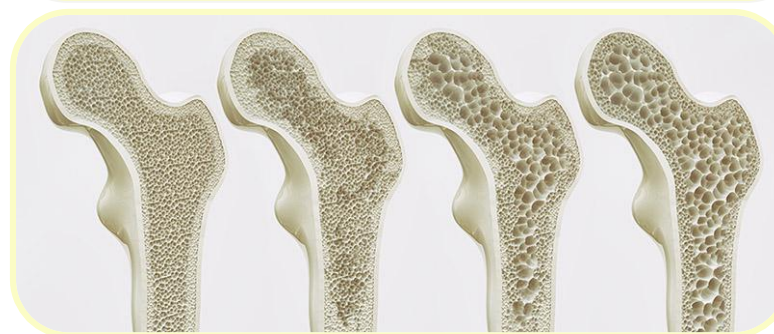
Osteoporóza

Neustálá remodelace kosti:

- tvorba nové kostní tkáně (= kostní novotvorba)
- odbourávání kostní tkáně (= kostní resorpce)



Postupný **úbytek kostní hmoty, narušení kostní mikroarchitektury a zhoršení kvality** kosti → riziko zlomenin



572 000 obyvatel v ČR mělo v roce 2019 osteoporózu¹ – 5% populace

79 % rizikové populace **není** diagnostikováno a léčeno¹

+50 let


každá 3. žena


každý 5. muž²

¹ "Osteoporosis in Europe: A Compendium of country-specific reports" SCOPE 2021. <https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021>

² Pikner, Palička et al. Klin. Biochem. Metab., 28 (49), 2020, No. 2, p. 48–63.

Statistiky



Projected increase in the number of fragility fractures

123,000



2034

91,000



2019

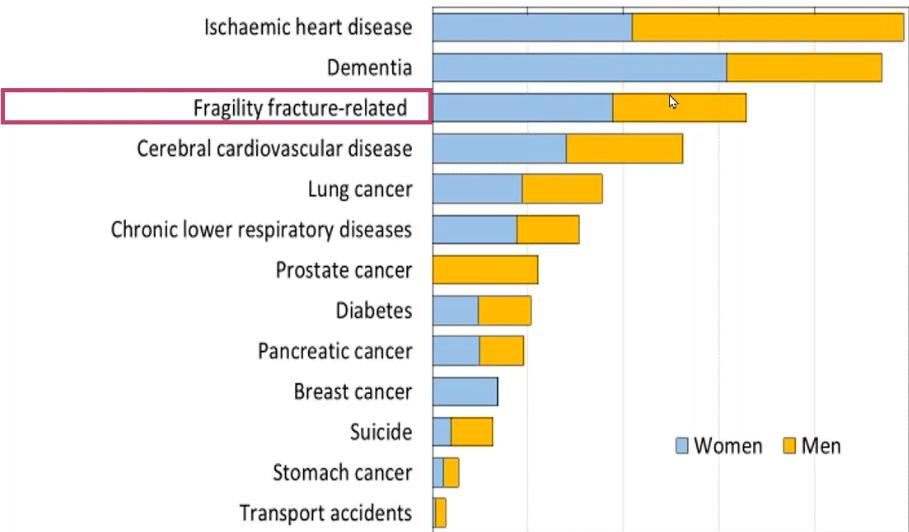
+34.8%

SCORECARD FOR OSTEOPOROSIS IN EUROPE (SCOPE)

**Epidemiology, Burden, and Treatment of Osteoporosis
in the Czech Republic**

**Křehká zlomenina je
3. nejčastější
příčinou smrti¹**

Švédsko, 2019



**Zlomenina krčku představuje 24%
nárůst mortality ve 12 měsících²**

**25 % pacientů po zlomenině vyžaduje
ošetřovatelskou péči³**

1. "Osteoporosis in Europe: A Compendium of country-specific reports" SCOPE 2021. <https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021>. 2. Consensus Develop. Conf., Am. J. Med. 1993;94:646-650 3. Riggs, B.J. and Melton, L.J. Bone 1995;17:505S-511S

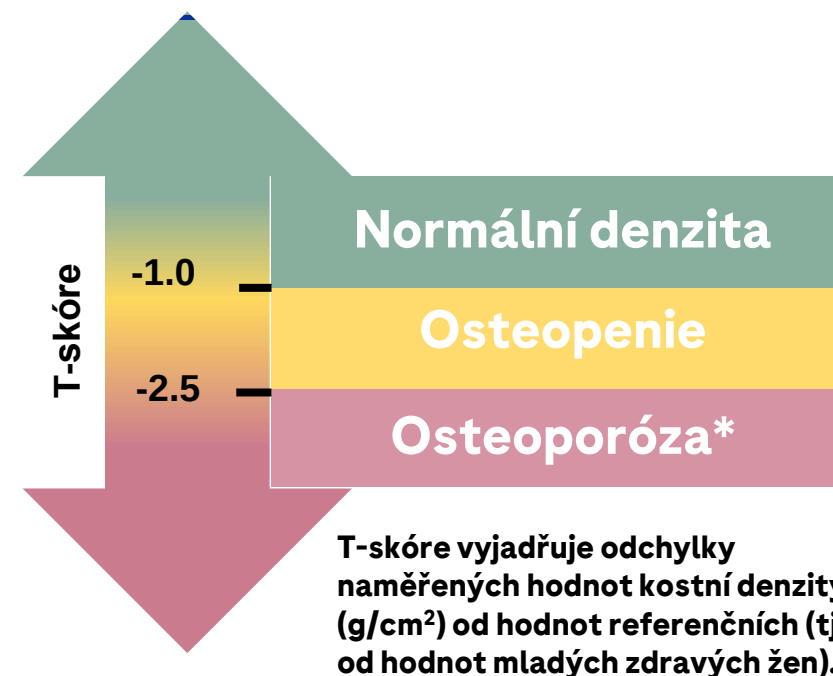
Osteoporóza dle WHO a kostní denzita

Definice

Kostní denzita

BMD – Bone Mineral **D**ensity

- Význam pro **diagnostiku osteoporózy** (T-skóre -2,5)*
- Hustota kostního minerálu (**kvantita** vápníku a hydroxyapatitu)
- Metoda dvouenergiové RTG absorbční fotometrie (DXA n. DEXA, **D**ual-energy **X**-ray **A**bsorptiometry)
- Standardně se nevyšetřuje celý skelet (jen vybrané části skeletu)



* Podle WHO definice osteoporózy. WHO Technical Report Series, (1994) No. 843; 1–129;
Zdroj obrázku: B.M.Tech. Worldwide Co., Ltd. (<http://faparts.net/p/bone-densitometer-13123.html>).

Kostní denzita vs. kostní markery

Klinický význam

Kostní denzita

*BMD – Bone Mineral **D**ensity*

- Hustota kostního minerálu (**kvantita** vápníku a hydroxyapatitu)
- **Nevyjadřuje souhrnnou aktivitu** všech kostních remodelačních jednotek v těle
- Ovlivnění typem přístroje a schopnostmi klinika
- Statická hodnota – signifikantní změny při terapii až po 2 letech
- **Diagnostika osteoporózy** (T-skóre -2,5)



Markery kostního obratu

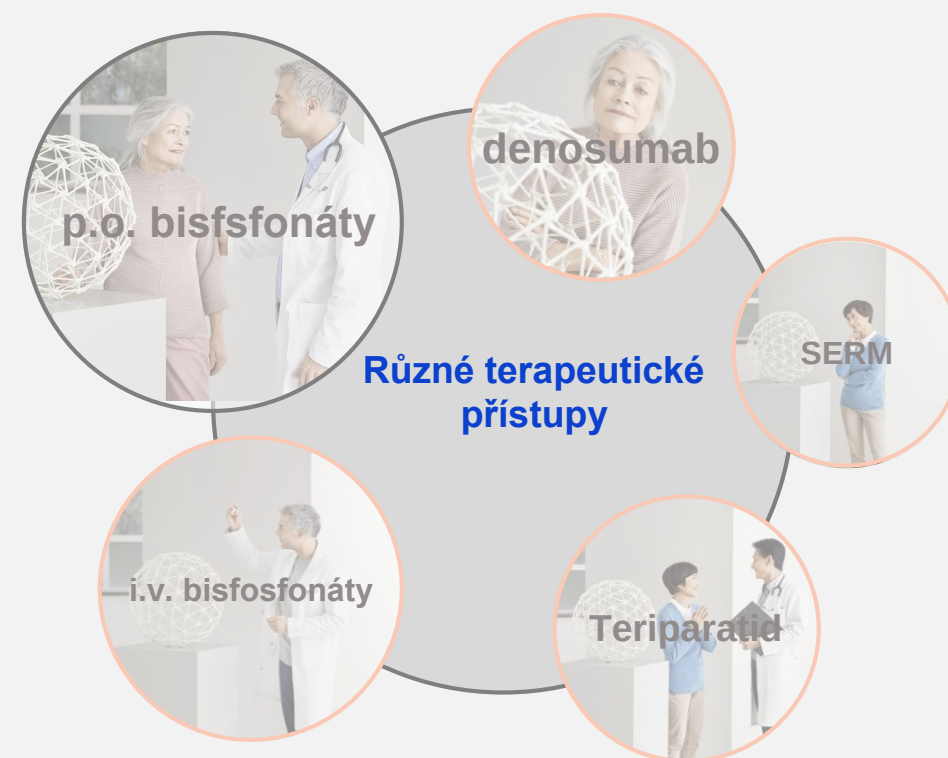
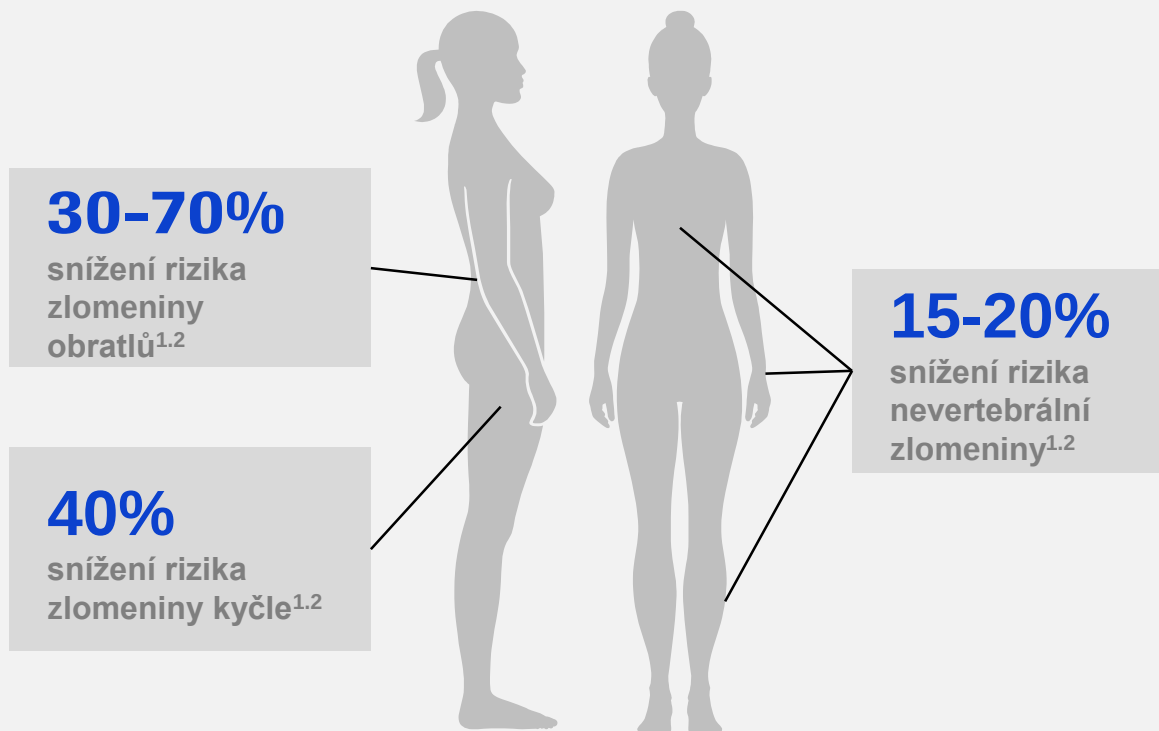
***BTM** – **B**one **T**urnover **M**arkers*

- Odráží metabolickou aktivitu kostní hmoty a buněk (**kvalita** kostní hmoty)
- **Souhrnná aktivita** všech kostních remodelačních jednotek v těle
- Význam:
 - Prediktivní ukazatel **rizika zlomenin** a **změny BMD**
 - Pomůcka v **diferenciální diagnostice**
 - Predikce a kontrola **efektu terapie**



Terapie osteoporózy

Léčba pacientů s osteoporózou nebo patologickou zlomeninou



Terapie osteoporózy

Léčba pacientů s osteoporózou nebo zlomeninou

Antiresorpční terapie^{1,2,3}

- Léky snižující kostní resorpci (bisfosfonáty, denosumab >70 let)
- → Zástava/zpomalení úbytku kostní hmoty
- → Vzestup mineralizace kosti
- → Nižší riziko klinických projevů

Anabolická terapie³

- Léky stimulující kostní novotvorbu (teriparatid)
 - Selhání antiresorpční léčby
 - Léčba glukokortikoidy
- → Nárůst kostní hmoty
- → Nižší riziko klinických projevů

Doplňková léčba a prevence^{4,5}

- Vitamin D

Doporučený konsensus expertů:
25(OH) D3 = **75 nmol/l**

- Kalcium
- Léky na bolest
- Rehabilitace, fyzikální léčba

Markery kostního obratu u osteoporózy¹

■ NOVÁ Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP 2020:

1. Užívat P1NP a CTX-I jako základní markery kostní novotvorby a resorpce.
2. Doporučené jednotky CTX-I v ng/l a P1NP v µg/l.
3. Opatření pro odběr vzorků a preanalytiku k minimalizaci variability stanovení P1NP a CTX-I.
4. Referenčních meze pro CTX-I a P1NP.
5. Definice hodnoty LSC (min. klinicky významná změna hodnoty markeru).
6. Algoritmy využití.

- Doporučení využívají tyto obory: klinická osteologie, revmatologie, ortopedie, traumatologie, vnitřní lékařství, gynekologie a endokrinologie.



Referenční markery pro kostní novotvorbu a resorpci

Společné doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP

P1NP

N-terminální propeptid prokolagenu typu 1

Referenční marker kostní novotvorby*

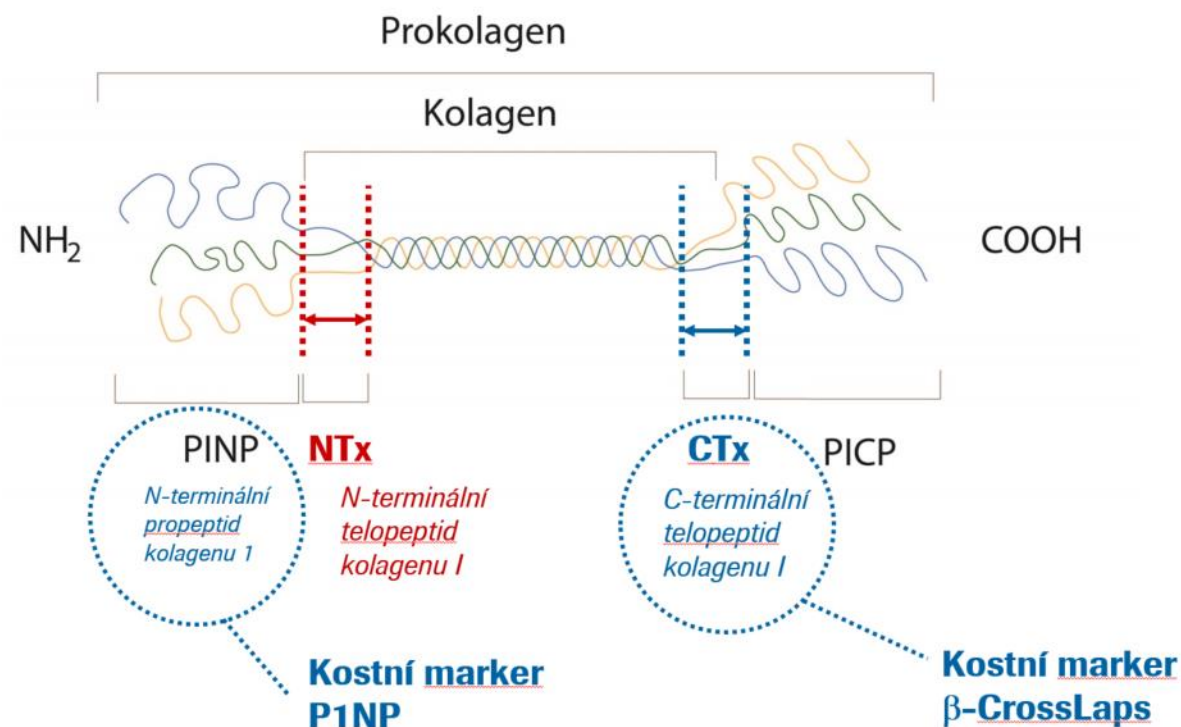
CTX-I

C-terminalní příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I

Referenční marker kostní resorpce*

Kolagen

- 90 % kostního proteinu tvoří vláknitý kolagen typu I, který zajišťuje pevnost v tahu
- Vzniká při kostní novotvorbě a degraduje při kostní resorpci



* Referenční markery dle doporučení:

IFCC - The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IOF - International Osteoporosis Foundation

SMOS a ČSKB ČLS JEP - Společnost pro metabolická onemocnění skeletu a Česká společnost klinické biochemie ČLS

Referenční markery P1NP a CTX-I

Společné doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č.1-3

P1NP

N-terminální propeptid prokolagenu typu 1

- **Referenční marker kostní novotvorby***
- Jednotka **μg/l**
- Omezení preanalytické variability = standardizovaný odběr:
 - Omezit fyzickou zátěž 24 hod před odběrem.
 - Odběr ráno (nalačno) mezi 7:00 – 10:00 hod.
 - **Sérum** n. EDTA plazma. Separace optimálně do 2 hod po odběru.

CTX-I

C-terminalní příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I

- **Referenční marker kostní resorpce***
- Jednotka **ng/l** ~~μg/l~~
- Omezení preanalytické variability = standardizovaný odběr:
 - Omezit fyzickou zátěž 24 hod před odběrem.
 - Odběr ráno **nalačno** mezi 7:00 – 10:00 hod.
 - **Sérum** n. EDTA plazma. EDTA plazma vhodnější, když není možné zpracovat do 8 hod. Separace optimálně do 2 hod po odběru.

* Referenční markery dle doporučení:

IFCC - The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IOF - International Osteoporosis Foundation

SMOS a ČSKB ČLS JEP – Společnost pro metabolická onemocnění skeletu a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP

Referenční rozmezí¹

Společné doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č.4

3 typy referenčních mezí:

▪ Dolní základní

Vyrovnaná resorpce i novotvorba kosti
(premenopauzální ženy, muži 30-50 let)

▪ Horní základní

Oblast “fyziologického zvýšení” kostního
obratu (menopauza, stárnutí)

▪ Horní patologická

Zvýšené riziko sekundární etiologie
(jiné příčiny, než fyziologické)

Tabulka 14. Harmonizované, konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX- I a PINP v CR pro imunoanalytický systém firmy Roche

Navržené referenční meze pro klinické využití	CTX- I (ng/L)		PINP (µg/L)	
	ženy	muži	ženy	muži
Dolní základní referenční mez	100	70	20	20
Horní základní referenční mez	600	700	70	70
Horní patologická mez	1000	850	100	100
Medián	300	270	36	33

Tabulka 15. Harmonizované, konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX- I a PINP v CR pro imunoanalytický systém firmy IDS

Navržené referenční meze pro klinické využití	CTX- I (ng/L)		PINP (µg/L)	
	ženy	muži	ženy	muži
Dolní základní referenční mez	50	90	20	20
Horní základní referenční mez	670	780	75	80
Horní patologická mez	1050	850	100	100
Medián	230	280	36	38

Využití kostních markerů (BTM) při vstupním vyšetření¹

Prediktivní hodnota BTM

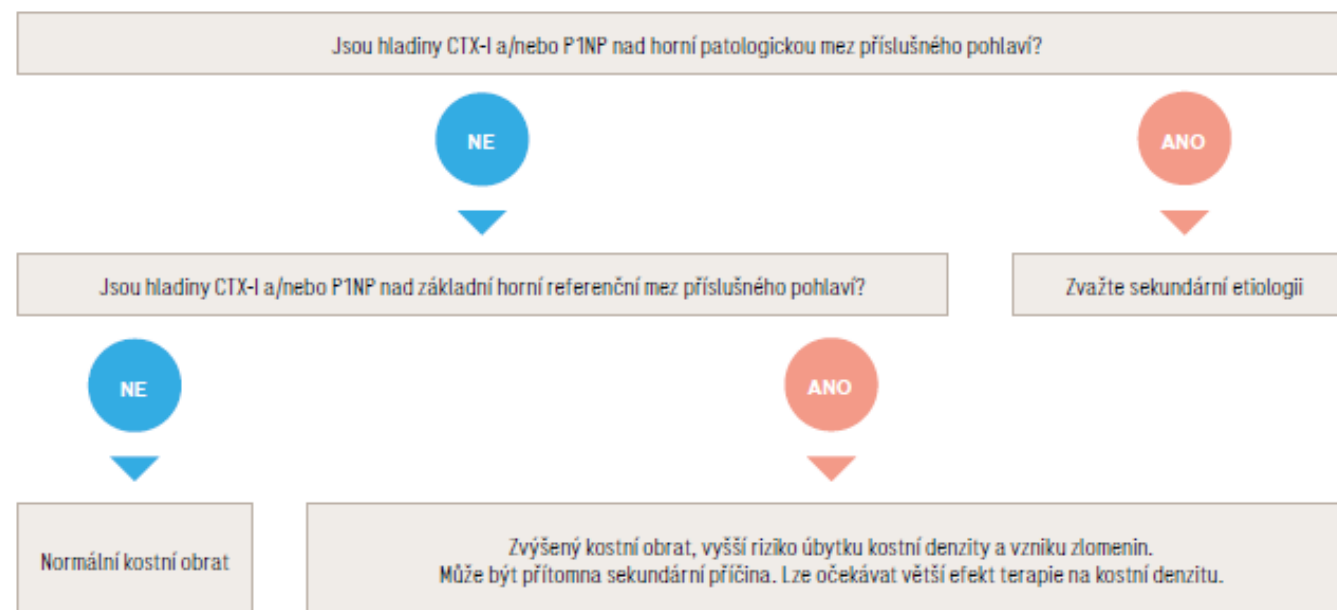
Prediktivní ukazatel změny kostní denzity

- U postmenopauzálních žen zvýšené hodnoty BTM značí zvýšenou ztrátu BMD (minerálů)
- Čím vyšší hodnota BTM, tím vyšší lze očekávat nárůst BMD při terapii

Prediktivní faktor rizika zlomenin

- Zvýšené hodnoty P1NP a/nebo CTX-I zvyšují riziko osteoporotické zlomeniny (1,2krát), a to **nezávisle na BMD**

Algoritmus využití BTM při vstupním vyšetření



Využití kostních markerů (BTM) při sledování terapie¹

BTM jsou nejrychlejším indikátorem účinnosti terapie

BTM



- Změny lze pozorovat již po **dnech** (denosumab, i.v. bisfosfonáty) až po **2–3 měsících** (p.o. bisfosfonáty, SERM) od zahájení terapie
Opakovaná měření minimálně každých 6–12 měsíců
- Pokles kostního obratu **40–85 %**

Úhrada z veřejného zdravotního pojištění

Stanovení CTX-I 1x za 6 měsíců,
stanovení P1NP 1x za 3 měsíce.

BMD



- Změny lze pozorovat za **2 roky**
- Změny BMD řádově do **6 %**
(3–6 % femuru, 2–4 % u páteře)

**BTM jsou nejrychlejším
indikátorem účinnosti terapie**

**Jaká změna koncentrací
markerů je již signifikantní?**

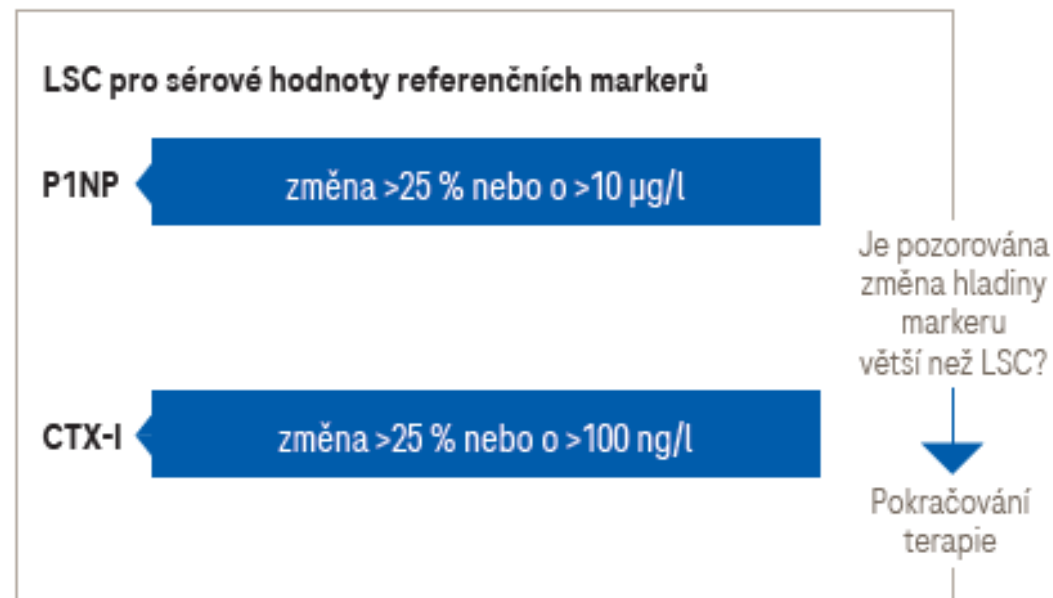
Využití kostních markerů (BTM) při sledování terapie¹

Minimální klinicky významná změna (LSC)

- **Minimální klinicky významná změna**
zkr. LSC, Least Significant Change

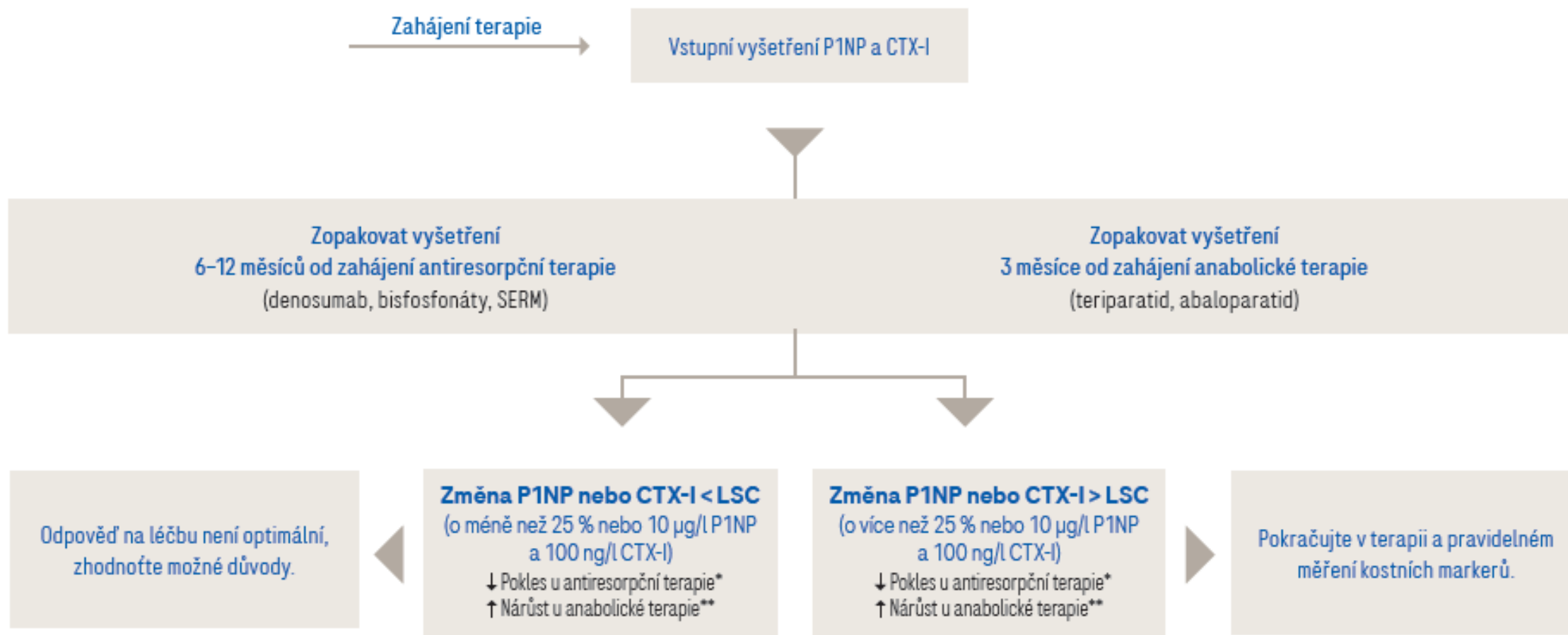
Pacienti odpovídající na léčbu vykazují změnu hladiny markeru přesahující hodnotu **LSC = 25 %** nebo absolutně:

- LSC pro **P1NP >10 µg/l**
- LSC pro **CTX-I >100 ng/l**



Využití kostních markerů (BTM) při sledování terapie¹

Rozhodovací algoritmus

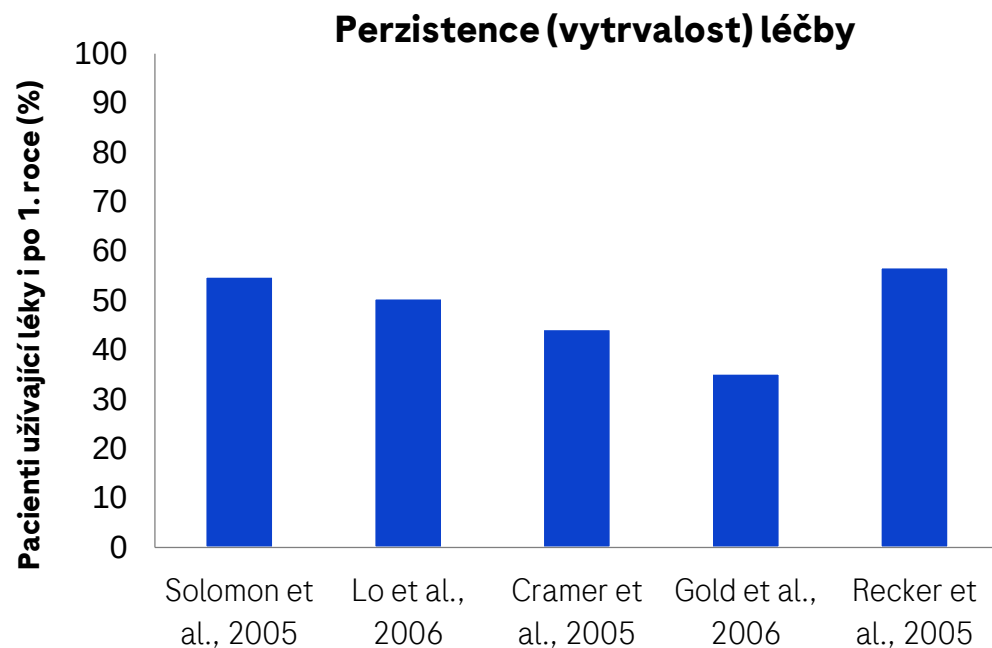


* Případně pokles pod medián referenčního rozmezí

** Případně vzestup nad horní referenční mez pohlaví

Využití kostních markerů (BTM) při sledování terapie

Jen dotaz nestačí aneb jak se zjišťuje dodržování terapie



> 50 % pacientů přestane užívat léky do 12 měsíců:¹

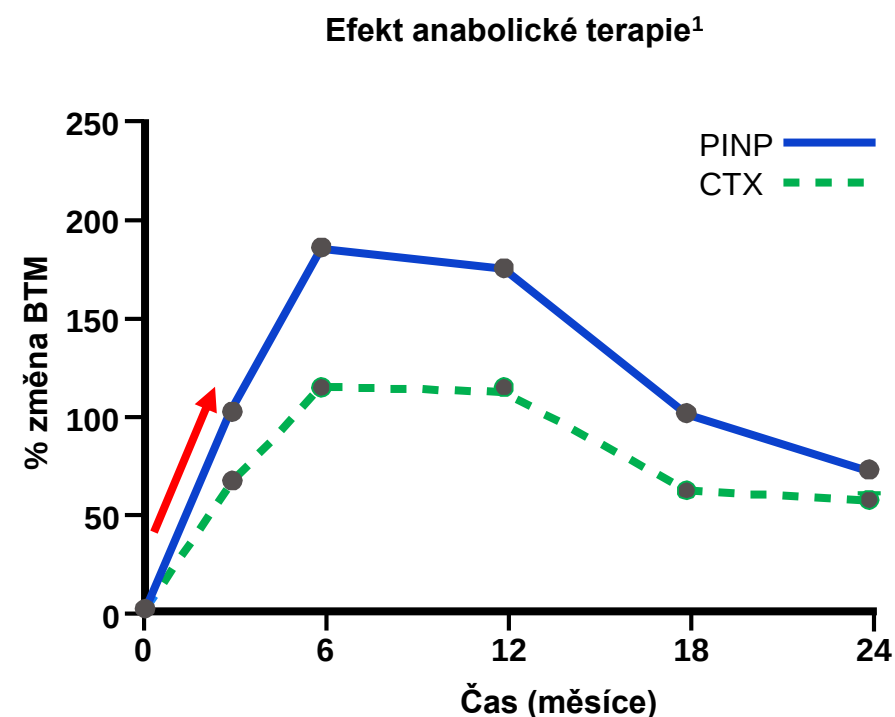
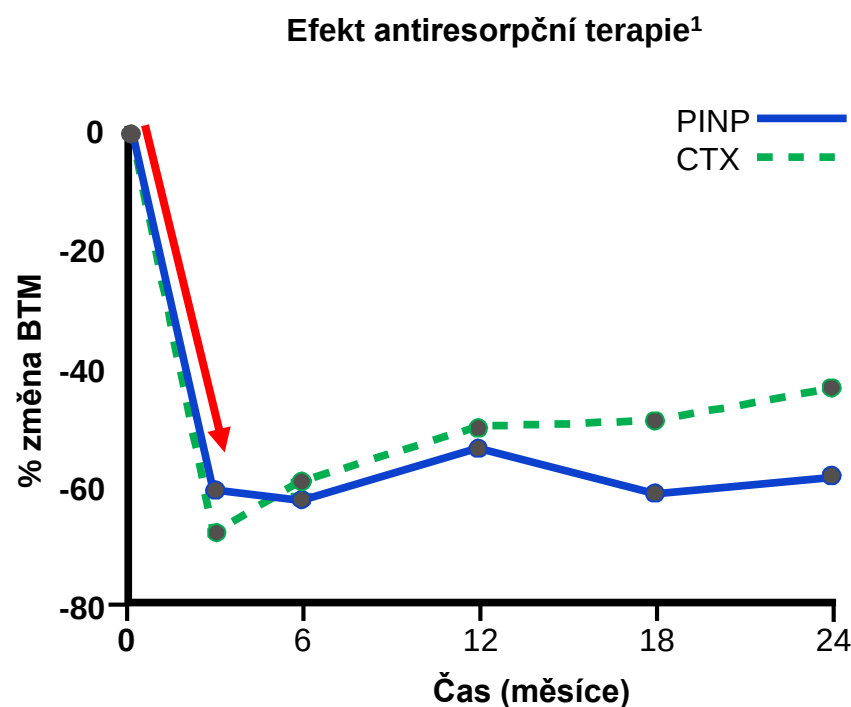
- Pacient subjektivně nepozoruje efekt terapie^{2,3}
- Obava z nežádoucích účinků^{2,3}
- Složité podmínky užívání: ^{2,3}
 - Nutno užívat ráno, nalačno
 - Tabletou nekousat a zapít vodou (ne mléko)
 - Po požití 30-60 min ve vzpřímené poloze
 - Dávkování 1x týdně/ měsíčně

1. Cramer, J.A. et al., Osteoporos Int 2007 18: 1023. 2. Modi A. et al., Int J of Women's Health 2014 6, 759. 3. Lewiecki, J of Clin Densitometry 2003 6(4), 307-314. Graf: Solomon DH et al., Arch Intern Med 2005 165:2414-2419 (Alendronate, risedronate, calcitonin, hormone therapy, raloxifene); Lo JC et al., Osteoporos Int 2006 17:922-928 (weekly alendronate); Cramer JA et al., Curr Med Res Opin 2005 21:1453-1460 (daily and weekly alendronate, risedronate); Gold DT et al., Curr Res Med Opin 2006 22:2383-2391 (weekly and monthly alendronate); Recker RR et al., Mayo Clin Proc 2005 80:856-861 (daily and weekly alendronate, risedronate).

Využití kostních markerů (BTM) při sledování terapie

BTM vykazují významnou odpověď na léčbu

- Hladina P1NP/CTX-I rychle klesá při antiresorpční terapii a rychle stoupá při anabolické terapii¹⁻³
- P1NP/CTX-I jsou vhodné nástroje pro monitorování odpovědi na léčbu a pro identifikaci špatné adherence¹⁻³
- Měřitelný efekt terapie pro motivaci pacienta



1. Leder et al. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1694–1700.
 2. Díez-Perez A et al. Osteoporos Int 2017;28:767–774.
 3. Eastell et al., European J of Endocrinol 2018 178(1), R19-R31.

Jak a proč používat kostní markery?

Shrnutí

Vstupní vyšetření

1. Predikce rizika změny BMD a rizika zlomeniny
2. Indikace pacientů k léčbě
3. Diferenciální diagnostika - především sekundární příčiny

Kontrolní vyšetření

1. Došlo k očekávanému efektu terapie?
2. Kontrola adherence, motivace pacientů
3. Sledování pacientů při drug holiday



Our vision is a world without fragility fractures,
in which healthy mobility is a reality for all.