

PŘEHLEDNÉ REFERÁTY

Monitorování léčby osteoporózy

Štěpán J.

Revmatologický ústav, Praha

Souhrn

Při monitorování účinnosti léčby osteoporózy je výhodné užívat metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí ten aspekt kvality kosti, který se při léčbě mění nejprůkazněji a nejlépe vypovídá o mechanismu účinku léku. Pro monitorování lze doporučit zástupné ukazatele rizika zlomenin užívané v klinických studiích, tj. denzitu kostního minerálu a hodnocení stupeň osteoresorpce pomocí biochemických markerů. Monitorování léčby umožňuje identifikovat pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (nebo ji vůbec neužívají). Hodnocení markerů osteoresorpce upřesňuje informaci, kterou poskytuje měření denzity kostního minerálu. Výpověď vyšetření o změnách stavu skeletu je třeba hodnotit se znalostí nejistoty měření těchto vyšetření.

Klíčová slova: kostní minerál, kostní markery, monitorování, kvalita kosti

Summary

Štěpán J.: Monitoring treatment of osteoporosis

For monitoring skeletal effects of the antiresorption treatments it is advantageous to employ techniques aimed to a quantitative assessment of specific aspects of quality of bone that respond most significantly to the treatment and best reflect the mechanisms of action of the drug. It is recommended to employ surrogates of risk of fracture, such as measurement bone mineral density using dual X-ray absorptiometry and assessment of bone resorption using biochemical markers. Monitoring enables to identify patients not responding to the treatment or are not adherent to treatments. The information provided by bone mineral density may be further elaborated using the biochemical markers. The Least Significant Change enables an appropriate clinical interpretation of the measurements.

Key words: bone minerál, bone markers, monitoring, quality of bone

Čes. Revmatol., 15, 2007, No. 2, p. 91–98.

Dlouhodobá léčba osteoporózy vyžaduje zájem a spolupráci pacientek a ochotu užívat léky po dobu mnoha let. Adherenci k léčbě zlepšuje předepisování léků, při jejichž dlouhodobém užívání průkazně klesá riziko zlomenin a které ani při dlouhodobém užívání nemají závažné nežádoucí účinky (případně mají příznivé účinky na tkáň jiné než kost (1)). Všechny potřebné informace získává lékař z publikovaných klinických studií a jejich metaanalýz, kde je primárním kritériem účinnosti léčby snížení rizika zlomenin. Ve studiích jsou zpravidla po dobu 3 let sledovány stovky nebo tisíce žen s postmenopauzální osteoporózou v kontrolní a léčené skupině. Pokud však jde o informace o efektu zvolené léčby u dané pacientky, je pro monitorování klinicky relevantní pouze to, jak o stupni snížení rizika zlomeniny u této pacientky vypovídají zástupné ukazatele (surrogates), které byly posuzovány v příslušné klinické studii daného přípravku v registrované dávce.

V klinických studiích jsou standardně užívanými zástupnými kritérii účinnosti studovaného přípravku jednak změna **denzity kostního minerálu** (BMD) v bederní páteři, proximálním femoru, případně v distálním předloktí a celotělově, jednak koncentrace **biochemických mar-**

kerů kostní remodelace v séru nebo v moči. Většina klinických pracovišť však zatím pro monitorování léčby užívá jen změny BMD. Dokonce byl vyjádřen názor, že není třeba léčbu monitorovat individuálně (2, 3) a že se monitorováním náklady na léčbu neodůvodněně zvyšují.

Nástroje, které dnes máme pro monitorování účinnosti léčby k dispozici, skutečně neumožňují určit stupeň snížení rizika zlomeniny u dané pacientky během léčby. Monitorování účinnosti léčení však zcela nepochybně umožňuje identifikaci pacientek, které na terapii osteoporózy odpovídají způsobem, který lze očekávat na základě známého mechanismu účinku zvoleného léku a u kterých proto lze předpokládat snížení rizika zlomenin obdobné, jako v příslušné velké klinické studii. V případě antiresorpčního léku je očekávaným efektem terapie snížení kostní remodelace a udržení nebo mírné zvýšení BMD. Pokud ale pacientka lék neužívá doporučeným způsobem nebo se lék nedostává do oběhu v dostatečné koncentraci (např. malabsorpce) a nebo pokud pacientka na lék nereaguje (např. down-regulace receptorů), BMD klesá a marker remodelace kosti se nemění. I tyto informace lze z velkých klinických studií získat. Např. ve studii FIT se po

roce léčby alendronátem zvýšila BMD v kyčli o více než 4 % u 22 % žen, u 59 % žen se zvýšila o nejméně 4 %, u 17 % se BMD snížila až o 4 % a u 1 % žen byl úbytek ještě výraznější. Přitom pacientky, jejichž BMD během léčby alendronátem klesá, mají dvojnásobné riziko zlomeniny obratlů v porovnání se ženami, jejichž BMD se zvyšuje (4). V praxi je proto důležité vědět, zda u dané pacientky BMD neklesá. Počet patientek, které takto na terapii nereagují, je při některých typech léčby nižší, 10–15 % (5, 6) ale někdy jde až o třetinu léčených žen (7). A právě tyto ženy mohou významně profitovat ze včasného přehodnocení základní diagnózy a případně z úpravy terapie. A podobně z toho může profitovat i plátcé léčby. Lékař k tomu s výhodou používá metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí právě ten aspekt kvality kosti, který se při léčbě mění nejprůkazněji. Každý z léků však působí na kost jiným mechanismem a specificky ovlivňuje určitý aspekt kvality kosti (mikroarchitekturu a tvrdost nebo elasticitu kosti). V důsledku toho může každý lék ovlivňovat riziko zlomenin jinak.

Cílem tohoto článku je upozornit na nutnost monitorování léčby, na nutnost kontroly kvality zvoleného způsobu monitorování a na specifika různých způsobů terapie z hlediska monitorování účinků léků.

BMD jako nástroj monitorování účinků léčby na skelet

Osteodenzitometrické vyšetření skeletu poskytuje informaci o množství kostního minerálu ve vyšetřené úseku kosti (bone mineral content, BMC), o ploše vyšetřené úseku kosti a odvozeně o obsahu minerálu v plošné jednotce kosti (bone mineral density, BMD). Nevypovídá tedy o množství kostní hmoty, ani o množství minerálu v jednotce objemu kosti, ale o množství kostního minerálu v plošné projekci. BMD je základním prostředkem ke zjištění osteoporózy (8–10) vysvětluje více než 75 % variability mechanické odolnosti proximálního femoru (11) a každý pokles BMD o 1 T-skóre vypovídá o zdvojnásobení rizika zlomeniny (12).

Vztah mezi BMD a rizikem zlomeniny před léč-

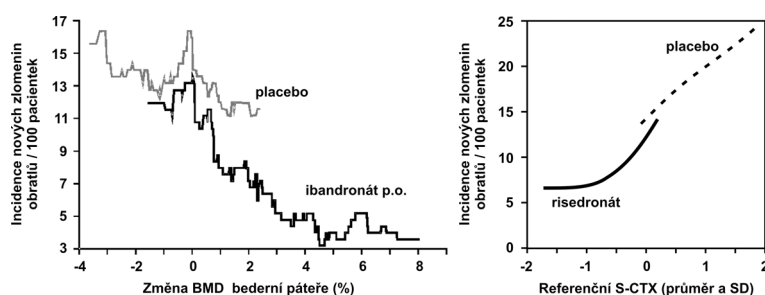
bou je však jiný než vztah mezi BMD a změnou rizika zlomeniny při léčbě. Mechanické vlastnosti kosti totiž závisí nejenom na BMD, ale i na řadě dalších faktorů kvality kosti. Z meta-analýzy klinických studií vyplynulo, že zvýšením BMD během léčby antiresorpčními přípravky se vysvětluje předpověditelné, ale jen malé procento (4–30 %) pozorovaného snížení rizika zlomenin obratlů (13, 14). Riziko zlomenin sice se zvyšujícím se BMD klesá, ale pokud se během 3 let léčby BMD zvýší o více než 5%, riziko zlomenin se už dále nezmění (graf 1, vlevo) (15).

Opakované měření BMD je zatím nejdostupnějším a nejvíce doporučovaným způsobem monitorování účinnosti léčby na skelet (16). Doporučuje se k tomu dvouenergová rentgenová absorpciometrie (DXA), která měří místa s největší odpovědí na léčbu a má potřebnou reprodukovatelnost. K opakovanému měření je výhodné používat vždy téhož osteodenzitometru, u kterého se dlouhodobě pokud možno nemění hardware ani software. Především se tak problémům s přepočítáváním dřívějších hodnot BMD. DXA bederní páteře je preferovaným místem pro monitorování změn BMD u žen po menopauze (dobrá reprodukovatelnost, poměrně nejrychlejší odpověď na léčbu a tedy dlouhodobě nejlepší senzitivita). Avšak, protože ve vyšším věku jsou časté degenerativní a hyperostotické změny páteře, je „zlatým standardem“ pro opakované měření celkový proximální femur (17). Rozsah nejistoty měření celkového proximálního femoru je menší, než při měření krčku femoru.

Odpověď na léčbu změnou BMD předloktí a celého těla je menší než v páteři, nicméně u starších osob je distální předloktí v praxi často jediným místem, kde lze změny BMD spolehlivě interpretovat. Střed radiu (kortikální kosti) je preferovaným místem pro monitorování hyperparatyreózy. Ostatní místa, jako trochanter, boční páteř a celé tělo se pro monitorování účinků léčby u dospělých osob užívají jen výjimečně.

Aby bylo hodnocení BMD spolehlivým nástrojem monitorování léčby, je nutné znát reprodukovatelnost měření. Jen tak lze posoudit, co lze opravdu

za změnu považovat, resp. zda je zjištěná změna BMD nebo markeru skutečná nebo náhodná. Jinými slovy, aby bylo možno hodnotit změnu za určitý časový interval jako statisticky významnou, je nutné znát nejistotu měření užitého přístroje. Významnost změny BMD, zjištěné u dané pacientky po zvoleném časovém období závisí na reprodukovatelnosti měření (precision), zvoleném intervalu spolehlivosti (zpravidla 95 %), na stupni změny BMD a konečně také na počtu měření v daném časovém intervalu (18). Aby



Graf 1. Snížení rizika zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou v závislosti na zvýšení BMD při léčbě ibandronátem (2,5 mg denně po dobu 3 let) a v závislosti na snížení markeru osteoresorpce (S-CTX-I) při léčbě risedronátem (5 mg denně po dobu 3 let). Podle 15 a 38.

bylo možno hodnotit rozsah nejistoty měření na daném přístroji, je nutné provést dvě po sobě jdoucí měření v daném místě skeletu u 30 pacientů. Musí jít o nemocné, kteří jsou pro dané pracoviště typičtí věkem a pokročilostí osteoporózy. Alternativou je vyšetřit 15 pacientů a vyšetření opakovat třikrát. Po každém měření je třeba pacienta znovu uložit a polohovat. Pro každého měřeného pacienta se vypočte průměrná hodnota BMD, její SD a variační koeficient (CV %). Pro celou měřenou skupinu pacientů se vypočte nejmenší významná změna pro 95% hladinu spolehlivosti (least significant change, rozsah nejistoty, LSC) v g/cm^2 . Vyjadřování v procentech není doporučeno. K výpočtu lze s výhodou užít formule na www.iscd.org. LSC platí pro daný přístroj a daného operátora, ale pokud je osteodenzitometr obsluhován větším počtem operátorů, je výhodné užít LSC, která je průměrem LSC jednotlivých operátorů. LSC pochopitelně platí jen pro tu oblast skeletu, pro kterou byla výše uvedeným způsobem ověřena. Stanovení reprodukovatelnosti in vivo nemůže být nahrazováno ani údajem o reprodukovatelnosti z jiného pracoviště, údajem poskytnutým výrobcem přístroje, ani údajem, získaným reprodukovatelností měření fantomu. Za klinicky přijatelnou lze považovat LSC pro BMD v bederní páteři 3–4 %, v proximálním femoru 4–6 % a v distálním předloktí 2–3 %. Při interpretaci LSC platí, že BMD se může měnit oběma směry. Proto mohou ženy, kterým během prvního roku léčby poklesla BMD, vykazovat při dalším měření nárůst BMD (5).

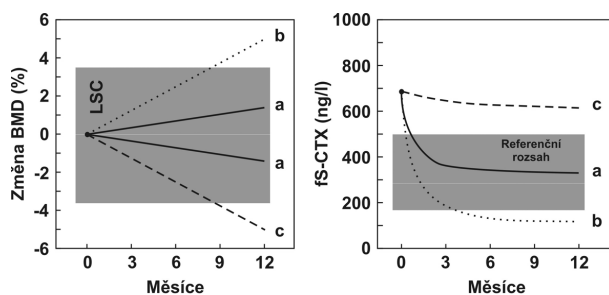
Samozřejmým předpokladem pro hodnocení změny BMD je zvolení těže oblasti zájmu (ROI) při základním a následném měření. Umístění ROI musí být identické (tytéž obratle), velikost oblasti musí být obdobná ($\pm 1\%$) a při opakovaném vyšetření se v této oblasti nesmí objevit nový artefakt (např. komprese obratle). Poloha pacientky musí být při všech opakovaných vyšetřeních obdobná.

Interpretace výsledků opakovaného měření BMD u dané pacientky musí respektovat klinické nálezy. Pokud během léčby poklesne BMD v daném místě skeletu o méně, než kolik činí LSC, považuje se léčba za účinnou (graf 2, vlevo). U jednotlivé pacientky se dá považovat za neúspěch léčby ve smyslu změny BMD až pokles BMD větší, než činí LSC. Pro posouzení klinické významnosti změny BMD je třeba zvažovat také typ léčby a úsek skeletu, kde se měří BMD. Pro monitorování stavu skeletu se nemá změna vyjadřovat v T-skóre, Z-skóre nebo %, ale vždy se má užívat změny BMD (g/cm^2). Opakovat osteodenzitometrické vyšetření je doporučováno po době, kdy lze v daném místě skeletu předpokládat změnu BMD větší, než je LSC stanovená pro dané místo skeletu. Je třeba zohlednit reprodukovatelnost

užité metody měření (19) a stupeň změny BMD při terapii různými léky. U nemocných léčených glukokortikoidy je doporučeno opakovat osteodenzitometrické vyšetření po 6 měsících od zahájení léčby. Totéž platí pro pacienty po úrazech nebo onemocněních, vedoucích k déletrvajícím imobilizacím.

BMD je tedy dobře reprodukovatelným, ale do značné míry statickým ukazatelem množství kostní hmoty před zahájením léčby a stupně sekundární mineralizace kosti během antiresorpční léčby. Rozsah a trvání sekundární mineralizace závisí na stupni snížení aktivační frekvence (20–22), která se nejdynamičtěji mění v 3 prvních měsících po zahájení antiresorpční nebo anaboličké léčby a závisí na typu léku. Během dalších 3 měsíců léčby dosahuje minima také novotvorba kosti jako projev spřažení funkce kostních buněk a kostní markery se už dále příliš nemění. Takto navozená nová rovnováha mezi osteoresorpční a novotvorbou kosti dlouhodobě zajišťuje příslušný stupeň zachování mikroarchitektury kosti (23).

Hledaly se proto jiné nástroje než BMD, které by umožnily již po 6 měsících léčby odhadnout stupeň zpomalení remodelace kosti, resp. zachování konektivity a tloušťky kostních trámčů a ovlivnění rizika zlomenin těmito faktory kvality kosti. Logicky by takovým nástrojem mohla být některá ze zobrazovacích metod. Neinvazivní metody, jako jsou periferní i centrální vysoce rozlišující QCT a mikro-MRI se sice osvědčily v kli-



Graf 2. Kritéria úspěšnosti antiresorpční léčby jednotlivých nemocných s osteoporózou.

Vlevo: Hodnocení podle % změny BMD; a) změna (zvýšení nebo pokles) BMD v rozmezí nepřesnosti měření BMD v daném úseku skeletu (least significant change, LSC) prokazuje, že léčba zabránila významné změně, resp. významnému poklesu BMD; b) zvýšení BMD nad horní mez LSC je průkazem zvýšení obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu; c) snížení BMD pod dolní mez LSC je průkazem dalšího poklesu obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu a je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.

Vpravo: Hodnocení podle absolutní změny biochemického markeru osteoresorpce; a) úprava markeru do oblasti referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje očekávaný a dlouhodobě žádoucí efekt léčby na resorpci kosti; b) snížení markeru pod dolní hranici referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje účinek léčby na osteoklastickou osteoresorpci, ale svědčí pro nadměrné snížení remodelace kosti, jehož dlouhodobý účinek na kvalitu kosti není ověřen; c) přetrvávání zvýšených koncentrací markeru je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.

nických studiích (24), ale zatím nejsou dostupné v klinické praxi a nemají rozlišovací schopnost potřebnou pro spolehlivé a reprodukovatelné hodnocení mikroarchitektury kosti. Namítá se také, že vyšetření kosti v mechanicky málo zatěžovaných úsecích skeletu (lopata kyčelní kosti) není reprezentativní pro hodnocení remodelace kosti v jiných částech skeletu (25).

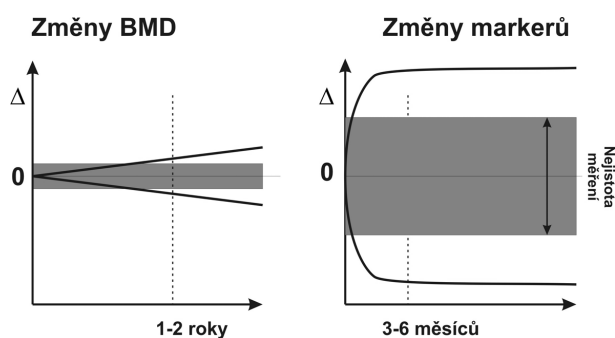
Histomorfometrické vyšetření vzorků kosti získaných biopsií z lopaty kosti kyčelní od žen s postmenopauzální osteoporózou, které byly rok léčeny estrogeny a od žen v kontrolní skupině prokázalo, že riziko zlomenin klesá, protože se upravuje remodelace, ačkoli se významně nemění BMD (26). Invazivní kostní biopsie není v této indikaci klinicky použitelnou metodou, ale přinesla zajímavé korelace histomorfometrických ukazatelů s biochemickými markery remodelace kosti, měřenými v séru nebo v moči. Například u 56 žen s postmenopauzální osteoporózou sérová koncentrace markeru degradace kolagenu typu I (CTX-I) korelovala s aktivační frekvencí ($r = 0,76$, $p < 0,001$) a koncentrace markeru syntézy kolagenu typu I (PINP) korelovala se zastoupením osteoidu v kostních trámčích ($r = 0,77$, $p < 0,001$) (26). Pomocí histomorfometrie kosti i pomocí markerů lze u žen po menopauze dokumentovat převahu osteoresorpce nad novotvorbou kosti (27) a dokumentovat úpravu kostní remodelace i převahu novotvorby nad osteoresorpcí po zahájení léčby estradiolem (28, 29). Plně to platí jen u skupin nemocných, kdežto u jednotlivých pacientek jen s výhradami.

Biochemické markery kostní remodelace jako nástroj monitorování účinků léčby na skelet vypovídají jinak než histomorfometrie a zobrazovací metody. Markery vypovídají o celotělové úrovni resorpce a novotvorby kosti a považují se za ukazatele počtu remodelačních jedno-

tek v kosti. Markery tedy mohou poskytovat reprezentativnější představu o rychlosti celotělového úbytku kostní hmoty než měření změn BMD, mikroarchitektury kosti nebo dynamických histomorfometrických parametrů ve specifických místech skeletu, která se liší zastoupením trámčité a kortikální kostní hmoty s rozdílným metabolickým obratem. Kostní markery (ani v kombinaci s antropometrickými údaji) však nevypovídají o množství kostního minerálu nebo kostní hmoty a nelze jich použít ani jako alternativního kritéria pro diagnostiku osteoporózy. Jinými slovy, koncentrace markerů vypovídají o kostní remodelaci nezávisle na příčinách jejího aktuálního stavu (diagnóze, metabolická nebo nádorová onemocnění, prodělaná zlomenina, diurnální nebo sezonní variace) (v přehledu (30)).

Také variabilita a rychlost změn v čase při monitorování účinnosti léčby jsou odlišné pro BMD a pro markery (graf 3). Podobně jako pro BMD, také při interpretaci hodnot markerů je důležité vědět, zda je změna markeru při opakovaném vyšetření pacientky významná. Rozdíly mezi dvěma po sobě jdoucími měřeními markeru je třeba hodnotit se znalostí ověřené nejistoty měření. Pak lze rozhodnout, zda je zjištěná změna markeru skutečně výrazem účinků léčby a nebo je ještě v rozmezí nejistoty měření, resp. nejmenší významné změny markeru (LSC). Změna markeru, nutná pro dosažení významnosti při $p < 0,05$ (LSC) je v případě deoxypyridinolinu, NTX a CTX v moči typicky 26 %, 70 % a 132 %. V případě osteokalcinu, PINP a osteoklastické ACP v séru je to typicky 21 %, 21 % a 17 % (31). Pochopitelně, pokud mají být změny markeru takto interpretovány, musí každé pracoviště znát meze nejistoty (LSC) vlastní laboratoře, podobně jako to bylo uvedeno pro BMD. Pokud koncentrace markeru osteoresorpce zůstává v rozmezí LSC nebo se zvyšuje (graf 3), nemá léčba očekávaný efekt a pacientky mohou významně profitovat z úpravy terapie a případně z přehodnocení základní diagnózy. Dalším argumentem pro monitorování účinnosti léčby je lepší pravidelnost užívání léku a setrvávání na terapii u pacientek, které znají výsledky měření markeru (32).

Protože rychlost změn kostní remodelace a nárůst BMD jsou po zahájení léčby rozdílné, nelze na základě vyšetření biochemických markerů v séru nebo v moči u jednotlivých žen po menopauze s potřebnou přesností předpovědět rychlost úbytku kostní hmoty v páteři a v kyčli (v přehledu (33)). S podobnou výhradou lze na základě změny koncentrace markerů během prvních 6 měsíců léčby predikovat stupeň změny BMD např. při užívání alendronátu během dalších 3 let (34). Opět to však platí pouze u většího souboru žen a nikoli u jednotlivých pacientek



Graf 3. BMD se při léčbě mění pomalu a změny jsou při anti-resorpční léčbě malé a průkazně přesahují oblast nejistoty měření až po 1–2 letech. Biochemické markery kostní remodelace se při léčbě mění rychle a průkazně přesahují oblast nejistoty měření již po 3–6 měsících. Oblast nejistoty měření (šedé) je však při měření BMD pomocí DXA řádově nižší než při měření biochemického markeru.

a ostatně cílem monitorování léčby pomocí markerů není predikce změny BMD. Klinicky validní je pouze výpověď změn markerů o efektu léčby na snížení rizika zlomenin.

U neléčených žen je zvýšení biochemických markerů osteoresorpce nad horní mez premenopauzálního rozmezí jejich hodnot validovaným a na BMD nezávislým faktorem rizika zlomenin (35). Markery jsou proto v kombinaci s BMD a dalšími na BMD nezávislými prediktory rizika zlomenin významným faktorem v odhadu individuálního absolutního rizika zlomeniny obratlů, neobratlových zlomenin a zlomenin kyčle.

U léčených žen vypovídá průkazný pokles koncentrace markeru osteoresorpce o účinku antiresorpční léčby na snížení rizika. Uvedme tři příklady.

Během roční léčby alendronátem klesala aktivita sérové ALP o více než 30 % u 56 % léčených žen a tyto ženy měly v porovnání s pacientkami, jejichž ALP se snížila o méně než 30 % statisticky významně snížené riziko neobratlových zlomenin (0,72; CI 0,55, 0,92) a zlomenin kyčle (0,26; CI 0,08, 0,83) (36).

U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených raloxifenem, vypovídaly krátkodobé změny koncentrace S-OC o pozdějším snížení rizika zlomenin, zatímco BMD tuto výpovědní hodnotu neměly (37).

Podobná hypotéza byla testována u 693 žen s postmenopauzální osteoporózou, které dostávaly risedronát (5 mg denně) nebo placebo po dobu 3 let. Koncentrace CTX a NTX v moči predikovaly riziko zlomenin obratlů po roce nebo po 3 letech a hodnoty NTX predikovaly také incidence neobratlových zlomenin po 3 letech. Stupeň snížení CTX (medián 60 %) a NTX (51%) po 3–6 měsících léčby risedronátem byl statisticky významně asociován se snížením rizika zlomenin obratlů ($P < 0,05$) po roce (o 75 %) a po 3 letech (o 50 %). Pokles CTX po 3–6 měsících vysvětloval 66 % snížení incidence zlomenin obratlů během 3 let léčby risedronátem v porovnání s kontrolní skupinou. U pacientek, které na léčbu risedronátem odpovídaly snížením CTX o více než 55–60 % (resp. NTX o více než 35–40 %) však už riziko zlomenin dále neklesalo (38). Je to v soulase s výše uvedeným zjištěním, že zvyšování BMD o více než 5% za 3 roky při léčbě ibandronátem nebylo spojeno s dalším poklesem rizika zlomenin obratlů (graf 1, vlevo) (15). Studie také ukázala, že klinickou interpretaci změn biochemických markerů kostní remodelace lze zjednodušit porovnáním koncentrací markerů dosažených po 6 měsících léčby s referenčním rozmezím koncentrací markeru u žen před menopauzou ve věku 30–40 let, tedy v době, kdy je kostní hmota stabilní (graf 1, vpravo). Při léčbě risedronátem tedy dosahovaly

markery průměrných koncentrací mírně nad dolní hranici normy (38). Naproti tomu při léčbě alendronátem klesaly v průměru až pod dolní hranici referenčního rozmezí, kdežto při léčbě raloxifenem dosahovaly markery po 6 měsících hodnot lehce pod průměrem referenčního rozmezí (38–40). Opět platí, že pokud mají být změny markeru takto interpretovány, musí každé pracoviště znát referenční hodnoty markeru u premenopauzálních žen v dané populaci, pokud možno stanovené ve vlastní laboratoři. Znamená to vyšetřit koncentrace markeru u nejméně 140 zdravých žen ve věku 30–45 let, které mají normální BMD, pravidelný cyklus, přiměřenou fyzickou aktivitu a doporučený příjem vápníku a vitamínu D (41). Takto zjištěné referenční hodnoty se mohou lišit od hodnot uváděných výrobcem kitů. U žen v České republice byly publikovány referenční hodnoty (průměr a rozmezí ± 2 SD) stanovené elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou (Elesys 1010, Roche, NSR) pro sérové koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I, 267 (156–458) ng/l a osteokalcinu, 20,6 (11,6–36,4) μ g/l, pro sérové koncentrace propeptidu prokolagenu I stanovené radioimunoanalýzou (PINP, Orion Diagnostica, Finsko), 33,0 (19,3–56,4) μ g/l (38–40).

Praktické využití kostních markerů při monitorování antiresorpční léčby

U jednotlivé pacientky nelze ani ze změny BMD, ani biochemického markeru s jistotou usoudit, že pacientka neutrpí zlomeninou. Podobně jako to bylo uvedeno pro BMD, je cílem monitorování změn biochemických markerů identifikace pacientek, u kterých se marker při léčbě nemění tak jako ve velké klinické studii u žen, které na léčbu odpovídaly snížením rizika zlomenin. Nedostatečné snížení markeru (graf 2, vpravo) tedy upozorňuje, že pacientka lék neužívá předepsaným způsobem, že se efekt léku dostatečně neuplatňuje, nebo že původní diagnóza nebyla správná. Takové osamocené nesnížení markeru po několika měsících léčby pochopitelně není dostatečným důvodem k přerušení léčby a vyžaduje potvrzení. Pokud se současně prokazatelně zhoršila BMD a marker i při kontrolním vyšetření zůstává nezměněn, je vhodné zjistit důvody pro malý efekt léčby, přehodnotit indikaci léku, případně diagnózu.

Výjimkou z uvedené zkušenosti je monitorování léčby kalcitoninem. Při této léčbě je totiž snížení markerů kostní remodelace (v průměru o 15–20 %) zhruba o polovinu menší, než je LSD měření markerů (42). Z mechanismu účinku kalcitoninu však vyplývá, že na ověření účinnosti léku není třeba (na rozdíl od bisfosfonátů nebo raloxifenu) čekat měsíce nebo rok, ale že efekt na

kost dané pacientky lze ověřit již za 90 minut po aplikaci léku opakovaným změřením sérové koncentrace markeru osteoresorpce. U kalcitoninu má takové ověřování význam, protože s pokračujícím trváním léčby přibývá nemocných, kteří na léčbu nereagují. Podle našich zkušeností je to po 3 letech až čtvrtina léčených žen (7). Při jiných typech léčby jsou non-responderů jen procenta.

Ani po 3 letech užívání antiresorpčních léků není osteoporóza vyléčena. Samotná kostní hmota se lehce zvyšuje jen v prvním roce léčby, kdy se při zpomalené remodelaci zaplňují již dříve vytvořené resorpční kavity (vyplnění remodelačního prostoru). Tím se zlepšuje mechanická odolnost kosti mnohem více, než by odpovídalo zvýšení BMD. Pokud antiresorpční léčba pokračuje a trvá tak snížení aktivační frekvence, může pokračovat sekundární mineralizace neremodelované kosti a zpomalí se zhoršování mikroarchitektury kosti podmíněné stárnutím (23). Úbytek BMD se zastavuje a u většiny pacientek se BMD zvyšuje. Riziko zlomenin se však s věkem zvyšuje i u žen s normální remodelací (43). Důvodem je ztenčování kostních trámčů, navozené postupně s věkem klesající osteoblastickou novotvorbou kosti (44). Zatímco BMD se zvyšuje tím více, čím více je utlumena remodelace kosti, zlepšení elasticity kosti předpokládá pravidelnou obnovu kostní organické matrix, případně převahu novotvorby kosti nad osteoresorpcí. Nedořešenou otázkou proto zůstává dlouhodobý důsledek nadměrného snížení remodelace kosti, které u některých pacientů mohou navodit i terapeuticky užívané dávky aminobisfosfonátů (21, 40) ať už jsou to homogenní mineralizace kosti (45) hromadění mikropoškození v kostní hmotě (46) zhoršení elasticity kosti (47) nebo až hypodynamická kostní nemoc spojená se zlomeninami kostí (48). Jedním z možných vysvětlení nedostatečné funkce osteoblastů při nadměrné apoptóze osteoklastů může být chybění faktoru stimulujícího osteoblasty, který se vytváří v osteoklastech (49). Klinické studie i zkušenosti z praxe ukazují, že některé pacientky reagují na terapeutickou dávku antiresorpčního léku (70 mg alendronátu nebo 35 mg risedronátu týdně p.o.) nadměrným snížením markeru osteoresorpce pod dolní hranici referenčních hodnot. Přitom je známo, že v takovém případě (resp. pokud se BMD zvýší za 3 roky o více než 5 %), riziko zlomenin dále neklesá (graf 1). V takové situaci lze uvažovat o úpravě dávkování léku tak, aby markery resorpce a novotvorby kostní hmoty byly v mezích referenčního rozmezí. Další možností je převedení pacientky na antiresorpční lék, který upravuje remodelaci do referenčních mezí (38–40).

Využití kostních markerů při monitorování osteoanabolické léčby má rovněž za cíl

potvrdit, že laboratorní odpověď na léčbu je obdobná jako ve velké klinické studii u žen, které na léčbu odpovídaly snížením rizika zlomenin. Osteoanabolická léčba navozuje zvýšení kostní hmoty v důsledku převahy novotvorby kosti nad osteoresorpcí, které lze vyšetřením kostních markerů individuálně dokumentovat. Průkazné zvýšení markeru novotvorby kosti (PINP) se zjišťuje dříve, než se BMD zvýší více, než je příslušná hodnota LSC. Vzhledem k nákladnosti intermitentní léčby parathormonem je žádoucí co nejdříve identifikovat nemocné s nedostatečnou compliance. Proto bylo doporučeno měřit na začátku a po 3 měsících léčby koncentraci PINP v séru a přehodnotit způsob aplikace léku, skladování léku, adherenci a zdravotní problémy pacientky, pokud se koncentrace markeru nezvýší o 10 µg/l (50).

ZÁVĚR

V klinické praxi lze na základě výsledků řady velkých klinických studií užít pro monitorování účinků léčby dvou zástupných ukazatelů snížení rizika zlomenin (surrogates) – hodnocení změny BMD a vhodného biochemického markeru kostní remodelace. U léčených žen vysvětlují změny BMD 4–30 % a biochemické markery v průměru 66 % variability snížení rizika zlomenin. BMD je základem diagnostiky osteoporózy podle kritérií W.H.O., jeho měření je dobře reprodukovatelné a má malou intraindividuální variabilitu, při léčbě se však mění pomalu a jeho změny jsou při antiresorpční léčbě malé. Intraindividuální variabilita měření markerů je sice až řádově větší než u BMD, markery jsou ale dynamickým ukazatelem stavu skeletu a jejich změny při antiresorpční léčbě jsou větší a rychlejší (měsíce) než změny BMD.

Časné změny biochemických markerů resorpce kosti jsou asociovány s dlouhodobými změnami BMD a snížením rizika zlomenin. Nelze však zatím vyloučit, že změny obou těchto nástrojů monitorování mohou být specifické jen pro určité skupiny léků nebo jen pro určité typy fraktur. Klinickou výpověď těchto nástrojů je třeba hodnotit se znalostí nejistoty měření (LSC) pro BMD a marker a znalosti referenčních hodnot markeru na daném pracovišti. Změna měřeného parametru musí být větší, než nejistota měření. Hodnoty BMD a markeru je vhodné stanovit před zahájením léčby, po 6–12 měsících ověřit změnu markeru a po roce také změnu BMD. Při antiresorpční léčbě by se BMD neměla průkazně snižovat a koncentrace markeru by se měla upravit do referenčního rozmezí. Při intermitentní léčbě parathormonem by se měla koncentrace PINP

v séru zvýšit o nejméně 10 µg/l. Současným hodnocením BMD a markeru osteoresorpce lze objektivněji, než pouze sledováním BMD identifikovat pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (nebo ji vůbec neužívají) a pacientky, u nichž je zvýšené riziko nadměrného útlumu remodelace kosti léčbou. Monitorování ujistí lékaře i pacientku, že lék má očekávané účinky a zlepšuje tak adherenci k léčbě.

*Práce byla podpořena Výzkumným záměrem
MZ ČR 000 237280.*

LITERATURA

- Martino S, Cauley JA, Barrett Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al.** Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23):1751-1761.
- Compston JE.** Do we need to monitor anti-osteoporosis treatment anyway? *Calcif Tissue Int* 2003; 72(4):328.
- Blake GM, Fogelman I.** The role of bone density measurements in the evaluation of new treatments for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002; 8(21):1885-1905.
- Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al.** Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1246-1254.
- Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al.** Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000; 283(10):1318-1321.
- Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al.** Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7(3):255-261.
- Štěpán JJ, Zikán V.** Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta* 2003; 336(1-2):49-55.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B.** Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989-995.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A.** Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):585-590.
- WHO.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organisation; 1994.
- Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC.** Effects of loading rate on strength of the proximal femur. *Calcif Tissue Int* 1994; 55(1):53-58.
- Kanis JA.** Assessing the risk of vertebral osteoporosis. *Singapore Med J* 2002; 43(2):100-105.
- Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al.** Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112(4):281-289.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Haggartner T, Keller M, et al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282(14):1344-1352.
- Wasnich R, Miller PD, Huss H, Chesnut CH, Wilson K, Schimmer RC.** Association between fracture efficacy and bone mineral density change with ibandronate: results from the BONE Study *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 7):S 76.
- Cummings SR, Bates D, Black DM.** Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15):1889-1897.
- Kanis JA, Gluer CC.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int* 2000; 11(3):192-202.
- Bonnick SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, et al.** Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001; 4(2):105-110.
- Gluer CC.** Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. J Bone Miner Res* 1997; 12(8):1280-1288.
- Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, Jorgensen SM, Liu S, Chmielewski PA, et al.** Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone* 2006; 39(2):345-352.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ.** Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5):687-694.
- Allen MR, Iwata K, Sato M, Burr DB.** Raloxifene enhances vertebral mechanical properties independent of bone density. *Bone* 2006; 39(5):1130-1135.
- Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD.** Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004;34(4):736-746.
- Chesnut C, Majumdar S, Shields A, Newitt D, Laschansky E, Kriegman A, et al.** Salmon calcitonin nasal spray (CT-NS) may preserve/improve trabecular microarchitecture (TMA) in the distal radius through through 2 years in postmenopausal osteoporotic women (PM-OP): High resolution MRI (HR-MRI) results from the QUEST Study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(Suppl 2):S92.
- Podenphant J, Engel U.** Regional variations in histomorphometric bone dynamics from the skeleton of an osteoporotic woman. *Calcif Tissue Int* 1987; 40(4):184-188.
- Riggs BL, Melton LJ, 3rd.** Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1):11-14.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Presl J, Pacovský V.** Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1987; 8(5):279-284.
- Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG.** A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2197-2202.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Schreiber V, Kaňka J, Men-**

- šik J, Presl J, et al. The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989; 45(5):273–280.
30. Štěpán JJ. Clinical utility of bone markers in the evaluation and follow-up of osteoporotic patients: why are the markers poorly accepted by clinicians? *J Endocrinol Invest* 2003; 26(5):458–463.
 31. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998; 13(7):1124–1133.
 32. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4):1296–1304.
 33. Štěpán JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6:S45–54.
 34. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2762–2767.
 35. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000; 11(Suppl 6):55–65.
 36. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1250–1258.
 37. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(11):922–930.
 38. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6):1051–1056.
 39. Štěpán JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JH, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003; 37(4):225–238.
 40. Michalská D, Štěpán JJ, Basson BR, Pavo I. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):870–877.
 41. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Štěpán J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6:S2–17.
 42. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4):267–276.
 43. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):386–393.
 44. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Kes-hawarz N, Hinders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res* 1988; 3(2):133–144.
 45. Boivin G, Chavassieux P, Meunier P. Histomorphometry of bone. Effects of different treatments on bone remodeling and mineralization. *Osteologicky Bull* 2002; 7(1):5–9.
 46. Štěpán JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalská D, Li J, et al. Prevalent fractures, low bone mineral density and ageing are associated with greater histomorphometric indicators of microdamage accumulation in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20(Suppl 1):S90–91.
 47. Richer E, Lewis MA, Odvina CV, Vazquez MA, Smith BJ, Peterson RD, et al. Reduction in normalized bone elasticity following long-term bisphosphonate treatment as measured by ultrasound critical angle reflectometry. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1384–1392.
 48. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1294–1301.
 49. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteoporotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43(4):315–325.
 50. Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(1):61–66.

*Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
Revmatologický ústav
Na Šlupí 4
128 00 Praha 2
e-mail: stepan@revma.cz*